

REVISIÓN

PREVENCIÓN EN EL NEONATO DE ENFERMEDADES QUE CURSAN CON DAÑO CEREBRAL IRREVERSIBLE, DERECHO HUMANO

PREVENTION OF IRREVERSIBLE BRAIN DAMAGE IN NEWBORNS, A HUMAN RIGHT.

Federico Mayor Zaragoza^{1,2,3}

1. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Farmacia

2. Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la UAM

3. Presidente de la Fundación Cultura de Paz

Palabras clave:

Prevención;
Neonatos;
Enfermedades raras.

Keywords:

Prevention;
New borns;
Rare diseases.

Resumen

Desde la década de los 60 del siglo pasado, mi actividad científica se centró en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas, patologías infrecuentes pero que, en algunos casos, producen daño cerebral irreversible. “Irreversible” es la palabra que debe activar todos los esfuerzos preventivos y asegurar un cribado generalizado. Su prevención implica un diagnóstico y tratamiento a tiempo. El objetivo fundamental era detectar en recién nacidos enfermedades hereditarias evitables, que cursan, en general, con retraso mental irreversible. En poco tiempo, acompañados de la “suerte de los audaces” detectamos un primer caso de fenilcetonuria y se fue configurando el plan piloto, que orientó su implantación sucesiva en toda la geografía española y se inició la participación en las reuniones especializadas internacionales así como la investigación bioquímica y genética, para contribuir al conocimiento científico de un capítulo tan importante de la medicina preventiva...

...Como sucede en cualquier fenómeno social, medioambiental, clínico... es necesario aplicar el tratamiento a tiempo antes de que se produzca la alteración que se pretende evitar, particularmente cuando se trata de situaciones irreversibles. En varias ocasiones me he referido a la necesidad de actuar oportunamente para conseguir detener el proceso en etapas previas al punto de no retorno (ética del tiempo).

...Cada día siento con mayor intensidad, y así procuro expresarlo, que la búsqueda, difusión y aplicación de los conocimientos es la tarea más hermosa que se ofrece a la terrible perplejidad del hombre, a su asombro, a su duda y a su miedo. Recuerdo que a los pocos meses de terminar la Licenciatura de Farmacia, cuando empezaba a trabajar en el laboratorio del Prof. Santos Ruiz, visité una institución de minusválidos psíquicos. Allí, aquel día, se afianzaron muchas cosas en mi vida. Otras se borraron por la fuerza de aquel recuerdo y se hizo más intenso y urgente el sentimiento de que es preciso contribuir a aliviar y hacer más llevadera la vida del hombre, único ser consciente del gran don de la vida.

En el año 2023, al celebrarse el 75 aniversario de la Declaración Universal de los Derechos Humanos propuse a las Naciones Unidas, a través de su Alto Comisionado en Derechos Humanos, Sr. Volker Turk, el reconocimiento de la prevención de las enfermedades que cursan con daño neurológico irreversible y solicité su ayuda en la tramitación de este nuevo derecho humano. Solicitamos entonces a todos los gobiernos, instituciones y sociedades científicas que apoyen la propuesta de declarar como derecho humano la prevención mediante el cribado neonatal de patologías en las que se puede evitar daños irreversibles mediante tratamientos tempranos.

Es necesario promover ahora una ciudadanía consciente que no sea espectadora de lo que sucede, sino actora para la progresiva y apremiante eliminación de riesgos que afectan a la humanidad sin remedio ulterior. Por fin los ciudadanos se reconocen progresivamente iguales en dignidad y pueden expresarse libremente. Ahora ya podemos. Ahora, ya debemos. La capacidad creadora que distingue a la especie humana nos alienta y da esperanza.

Autor para la correspondencia

Federico Mayor Zaragoza

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 - 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: f.mayor@fmayor.e.telefonica.net

Abstract

Since the 1960s, my scientific activity has focused on the diagnosis and treatment of metabolic diseases, rare pathologies which, in some cases, cause irreversible brain damage. "Irreversible" is the word that should trigger all preventive efforts and ensure widespread screening. Its prevention implies early diagnosis and treatment. The fundamental objective was to detect avoidable hereditary diseases in newborns, which generally lead to irreversible mental retardation. In a short time, accompanied by the "luck of the bold", we detected a first case of phenylketonuria and the pilot plan was set up, which led to its successive implementation throughout Spain and participation in specialised international meetings was initiated, as well as biochemical and genetic research, to contribute to scientific knowledge of such an important aspect of preventive medicine.

As with any social, environmental or clinical phenomenon, it is necessary to apply treatment in time before the alteration that is to be avoided occurs, particularly when irreversible situations are involved. On several occasions I have referred to the need to act in a timely manner in order to stop the process at stages prior to the point of no return (ethics of time).

Every day I feel more and more strongly, and I try to express it in this way, that the search for, dissemination and application of knowledge is the most beautiful task offered to man's terrible perplexity, astonishment, doubt and fear. I remember that a few months after finishing my degree in Pharmacy, when I was starting to work in Prof. Santos Ruiz's laboratory, I visited an institution for the mentally handicapped. There, on that day, many things in my life took root. Other things were erased by the force of that memory. And the feeling that it is necessary to contribute to alleviating and making the life of man, the only being aware of the great gift of life, more bearable, became more intense and urgent.

In 2023, on the 75th anniversary of the Universal Declaration of Human Rights, I proposed to the United Nations, through its High Commissioner for Human Rights, Mr. Volker Turk, the recognition as a human right of the prevention of diseases that cause irreversible neurological damage and requested their help in the processing of this new human right. We then asked all governments, institutions and scientific societies to support the proposal to declare as a human right the prevention through neonatal screening of pathologies in which irreversible damage can be avoided through early treatment.

It is now necessary to promote a conscious citizenship that is not a spectator of what is happening, but an actor for the progressive and urgent elimination of risks that affect humanity without further remedy. At last, human beings are gradually recognising that they are equal in dignity and can express themselves freely. Now we can. Now we must. The creative capacity that distinguishes the human species encourages us and gives us hope.

Desde la década de los 60 del siglo pasado, mi actividad científica se centró en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas, patologías infrecuentes pero que, en algunos casos, producen daño cerebral irreversible. "Irreversible" es la palabra que debe activar todos los esfuerzos preventivos y asegurar un cribado generalizado.

En mi discurso de ingreso como Académico electo de la Real Academia Nacional de Medicina, el 12 de noviembre de 2002 (1), se describe minuciosamente en el capítulo de "*Metaboloopatías congénitas y adquiridas*", el inicio del Plan Nacional de Prevención aprobado por la Dirección General de Sanidad en 1967 cuando fue presentado por la Cátedra de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, que yo desempeñaba desde septiembre de 1963.

Se trata en su mayoría de enzimopatías al alterarse reacciones de los procesos metabólicos y de aquellas que concurren en la regulación de los

mismos. La producción -o acúmulo en mayores cantidades de las habituales- de un metabolito indebido conduce a lesiones y disfunciones de distintos grados de severidad.

Su prevención implica un diagnóstico y tratamiento a tiempo. Éstos objetivos fueron los que llevaron a la creación del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM) en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid, en 1973, que tuvo su origen en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Granada en 1968, cuando presenté a la Dirección General de Sanidad un plan para la detección precoz y prevención de las alteraciones metabólicas congénitas. El objetivo fundamental era detectar en recién nacidos enfermedades hereditarias evitables, que cursan, en general, con retraso mental irreversible. El Director General era D. Jesús García Orcóyen. El Secretario Técnico, D. Enrique de la Mata Gorostizaga. A ambos quiero recordar en este momento porque, a pesar

de los numerosos problemas sanitarios acuciantes a los que tenían que hacer frente, decidieron que se iniciara una primera etapa en la provincia de Granada. Confié, con cuánto acierto, estas tareas a la Dra. Magdalena Ugarte a quien se debe la puesta en práctica del plan en la Jefatura Provincial de Sanidad de Granada y, después, su ampliación a escala nacional: buena parte de la información que suministro en este apartado procede de la excelente recopilación que realizó la Dra. Ugarte con motivo de la concesión, en 1982, del Primer Premio Reina Sofía de Investigación en materia de prevención de la subnormalidad.

En poco tiempo, acompañados de la “suerte de los audaces” detectamos un primer caso de fenilcetonuria y se fue configurando el plan piloto, que orientó su implantación sucesiva en toda la geografía española y se inició la participación en las reuniones especializadas internacionales así como la investigación bioquímica y genética, para contribuir al conocimiento científico de un capítulo tan importante de la medicina preventiva.

Se ha observado que la fenilalanina inhibe la tirosinohidroxilasa, el fenilpiruvato a la dopa Descarboxilasa y el producto de la condensación de la dopamina con el fenilpiruvato inhibe a los dopamina-beta-hidroxilasa derivados. Por otra parte, la fenilalanina inhibe marcadamente el transporte de tirosina a través de la membrana presináptica, lo que puede constituir la causa más probable de la disminución de estas aminas en la fenilcetonuria.

De modo similar, el triptófano se transforma en el cerebro en 5-hidroxitriptófano por la acción de la triptófano-hidroxilasa, produciendo por descarboxilación la monoamina neurotransmisora serotonina (5- hidroxitriptamina). Su transporte a través de la membrana, mediado por sodio, es igualmente inhibido por la fenilalanina.

En el caso de la fenilcetonuria, estas alteraciones podrían contribuir a explicar los síntomas neurológicos y de conducta, que en la mayoría de los casos son irreversibles. Sin embargo, en las hiperfenilalaninurias malignas, como la tetrahydrobiopterina es también coenzima de la tirosina hidroxilasa y de la triptófano hidroxilasa, el déficit en el coenzima origina una disminución de las concentraciones de dopamina y serotonina que persiste incluso cuando se somete al paciente a una ingesta con el contenido de fenilalanina muy reducido

En 1998, Magdalena Ugarte y su equipo merecieron el Premio de la Real Academia de Farmacia por su trabajo “*Fenilcetonuria, 30 años de investigación y de prevención*”. Después de casi un millón de muestras analizadas se han estudiado genotipos en más de 200 casos y se han identificado 67 mutaciones diferentes en el gen de la fenilalanina hidroxilasa.

Actualmente se conocen casi 400 mutaciones causantes de fenilcetonuria, muchas de ellas estudiadas así mismo a escala funcional.

Como sucede en cualquier fenómeno social, medioambiental, clínico... es necesario aplicar el tratamiento a tiempo antes de que se produzca la alteración que se pretende evitar, particularmente cuando se trata de situaciones irreversibles. En varias ocasiones me he referido a la necesidad de actuar oportunamente para conseguir detener el proceso en etapas previas al punto de no retorno (ética del tiempo).

En el caso de las metabolopatías de manifestación postnatal -puesto que la madre ha suplido las deficiencias antes del nacimiento, el diagnóstico precoz, debe realizarse inmediatamente después del nacimiento. Cuando el daño irreversible se produce durante la gestación el mejor tratamiento preventivo es el consejo genético. Así, en las trisomía 21 o Síndrome de Down, se conoce el fuerte incremento de la incidencia a medida que aumenta la edad de la madre (alteración por no disyunción de las hebras del DNA del ovocito). Debemos añadir aquellas enfermedades de manifestación postnatal para las que no se conoce tratamiento hasta ahora: la hiperglicemia no cetósica o encefalopatía glicémica y algunas acidosis lácticas, por ejemplo. Sin embargo, existen otras enfermedades igualmente graves en las que el tratamiento consiste en la simple administración de ciertas vitaminas, como en las formas de acidemias propiónicas y metilmalónica, en las que el defecto congénito no está en la proteína enzimática sino en aquellas que intervienen en la síntesis del coenzima, que puede suplementarse terapéuticamente. En cualquier caso, se trata de una proteínopatía.

La precocidad del diagnóstico debe ser mayor lógicamente cuanto más rápida es la disfunción metabólica y su incidencia en el desarrollo.

¡Aprender a emprender! He contado con frecuencia que cuando llegué a Oxford en 1966, a trabajar en el laboratorio de bioquímica que dirigía el Premio Nobel Prof. Hans Krebs, me interesó mucho leer en el emblema del Condado las siguientes palabras de Horacio: “*Sapere aude*”, “atrévete a saber”. Pensé que encajaba muy bien en lo que Oxford representaba ante el mundo científico: hay que atreverse a saber. Cuando regresaba, después de más de un año, pensaba que “atreverse a saber” es muy importante a condición de que se acompañe de “saber atreverse”. En efecto, el riesgo sin conocimiento es peligroso, pero el conocimiento sin riesgo es inútil. Es preciso, para ampliar el conocimiento, para ir “des-cubriendo” las capas que ocultan un nuevo aspecto de la realidad, saber contemplarla desde distintos ángulos y con diferentes lentes. En investigación, el éxito depende de “viendo lo que otros también ven, pensar lo que nadie ha pensado” (Prof. Hans Krebs).

Don Ángel Santos Ruiz, mi maestro, terminaba su discurso de contestación con una frase de Rafael Alberti que me parece muy oportuno repetir en estos momentos tan sombríos que vivimos: “Tú sabes bien que en mí no muere la esperanza, / que los años en mí no son hojas, son flores, / que nunca soy pasado, sino siempre futuro”.

Hasta hace unas décadas, el 90% de la humanidad nacía, vivía y moría en unos kilómetros cuadrados y desconocía lo que ocurría más allá de su entorno inmediato. Eran, lógicamente, seres temerosos, sumisos, silenciosos, obedientes a las directrices del poder absoluto masculino que, a escala local, regional y planetaria, tenía en sus manos las riendas del destino común. La historia era como ellos decidían contarla y cualquier crítica era indecible. El recuerdo era personal e intransferible... y debían cumplir sin rechistar los designios de quienes eran “dueños” de todas las dimensiones de la conducta personal.

En dos ocasiones durante el siglo XX se intentó sustituir la razón de la fuerza por la fuerza de la razón: creación de la Liga de Naciones en 1919 y de las Naciones Unidas en 1945, al término, respectivamente, de la primera y segunda guerra mundial. Pero los partidarios del poder hegemónico impusieron sin contemplaciones las armas sobre la palabra y rechazaron cualquier pretensión de gobernanza multilateral y democrática.

La humanidad desconocía el pasado a escala mundial y no podía expresarse libremente. “Nosotros, los pueblos”, como con tanta clarividencia se inicia la Carta de las Naciones Unidas, han tenido que esperar muchos años hasta tener voz y conocimiento histórico. Gracias en buena medida a la tecnología digital, ahora ya podemos expresarnos. Deber de memoria. Delito de silencio, cómplice... Ya podemos recordar, ya debemos hacerlo con diligencia. Una vez se conoce bien, olvidar es imposible. Perdonar -decía el gran Nelson Mandela- es con frecuencia muy difícil, pero es factible, sobre todo si se advierte una actitud ciudadana propicia a evitar que, en lo sucesivo, tengan lugar sucesos y actitudes que todos, al reconocerlos, sepan rehusar con firmeza.

Mi discurso terminaba con las palabras de Atahualpa Yupanqui “Las palabras son como las golondrinas: vuelan, vuelan, vuelan”.

En el discurso de recepción como Académico de Honor de la Real Academia de Medicina de Sevilla, el 25 de noviembre de 1976, titulado “*Metabolismo cerebral neonatal*” (2), hablé extensamente de las circunstancias que concurren en la vulnerabilidad cerebral. Con especial referencia al cerebro del neonato y al metabolismo de cuerpos cetónicos y la formación de mielina.

En el mes de junio del mismo año 1976, había tenido la inmensa satisfacción de ingresar en la Real Academia Nacional de Farmacia. Y mi discurso no podía versar sobre otro tema que la “*Patología molecular*” (3). En efecto, la detección y tratamiento de alteraciones patológicas, potencialmente irreversibles en el cerebro del recién nacido, ha sido -y sigue siendo- el eje prioritario de mis actividades.

Es normal que, para quienes empiezan, el pasado sea lo que queda oculto tras el primer recodo del camino. Pero también a ellos les enriquecerá

la lección de vida de D. Ángel cuando algún día vayan aguas arriba hacia la fuente. Cuando todavía no sabía que iba a darme la más importante enseñanza, la de su ejemplo, asistí a su clase -mi primera clase de bioquímica- en el mes de octubre de 1954. Allí surgió mi vocación, que otras actividades y servicios a mi país, en cuyo desempeño he puesto toda la voluntad que merecía el alto honor de haberme sido encomendados, no han logrado aminorar. Bien al contrario, cada día siento con mayor intensidad, y así procuro expresarlo, que la búsqueda, difusión y aplicación de los conocimientos es la tarea más hermosa que se ofrece a la terrible perplejidad del hombre, a su asombro, a su duda y a su miedo. Recuerdo que a los pocos meses de terminar la Licenciatura de Farmacia, cuando empezaba a trabajar en el laboratorio del Prof. Santos Ruiz, visité una institución de minusválidos psíquicos. Allí, aquel día, se afianzaron muchas cosas en mi vida. Otras se borraron por la fuerza de aquel recuerdo y se hizo más intenso y urgente el sentimiento de que es preciso contribuir a aliviar y hacer más llevadera la vida del hombre, único ser consciente del gran don de la vida.

El cribado genético que se está desarrollando en la actualidad, permitirá ampliar sustancialmente el número de enfermedades de esta naturaleza que pueden evitarse. Está muy claro que la “prueba” del “talón” no debería poder ser de aplicación discrecional, en las comunidades autónomas o en los estados federales. Debería reconocerse como derecho humano, de tal manera que correspondiera exclusivamente al Estado su detección y tratamiento.

En el año 2023, al celebrarse el 75 aniversario de la Declaración Universal de los Derechos Humanos propuse a las Naciones Unidas, a través de su Alto Comisionado en derechos humanos, Sr. Volker Turk, el reconocimiento de la prevención de las enfermedades que cursan con daño neurológico irreversible.

En las últimas décadas el progreso científico ha permitido el desarrollo de nuevos métodos tempranos de diagnóstico, prevención y tratamiento en enfermedades metabólicas hereditarias y otras enfermedades poco frecuentes (también denominadas “enfermedades raras”).

En España, ya son miles las personas que, gracias a la “prueba del talón” realizada tras el nacimiento, pueden desarrollar su vida de forma totalmente normal.

El número de diagnósticos que pueden efectuarse con una gota de sangre del recién nacido ha aumentado desde los pioneros de la fenilcetonuria cuando se iniciaron en la Universidad de Granada las primeras detecciones del “Plan Nacional” a más de 45 con la tecnología actual, habiendo mejorado recientemente las perspectivas analíticas al haber incorporado la posibilidad de detectar centenares de patologías con un posible tratamiento gracias al avance de la genómica. Sin embargo, la cartera de servicios actual del sistema nacional de salud

solo obliga a informar 7 de ellas (11 en breve). Es competencia de las comunidades determinar el número de diagnósticos, con el riesgo de generar una inaceptable desigualdad dependiente del lugar de nacimiento.

Ya son muchos y de gran calidad los equipos científicos que permiten evitar alteraciones patológicas que serían irremediables si no se aplican muy rápidamente los tratamientos clínicos apropiados. El CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras), como coordinador general de la detección de enfermedades raras, asegura hoy, con el doctor Pablo Lapunzina al frente, la adecuada planificación de tan importante sistema preventivo en nuestro país.

El 30 de octubre de ese año, me puse en contacto con Michelle Bachelet, anterior Alta Comisionada de las Naciones Unidas para los Derechos Humanos y estrechamente relacionada con Volker Turk, solicitando su ayuda en la tramitación de este nuevo derecho humano.

Solicitamos entonces a todos los gobiernos, instituciones y sociedades científicas que apoyen la propuesta de declarar como derecho humano la prevención mediante el cribado neonatal de patologías en las que se puede evitar daños irreversibles mediante tratamientos tempranos.

También a este respecto, es necesario promover ahora una ciudadanía consciente que no sea espectadora de lo que sucede, sino actora para la progresiva y apremiante eliminación de riesgos que afectan a la humanidad sin remedio ulterior.

Por fin, como ya he indicado, los ciudadanos se reconocen progresivamente iguales en dignidad y pueden expresarse libremente. Ahora ya podemos. Ahora, ya debemos. La capacidad creadora que distingue a la especie humana nos alienta y da esperanza.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. F. Mayor Zaragoza – Discurso ingreso RANME. “Bases moleculares de las enfermedades metabólicas. Prevención”, 2002.
2. F. Mayor Zaragoza- Real Academia de Medicina de Sevilla, “Metabolismo cerebral neonatal” (1976).
3. F. Mayor Zaragoza – RANF, 1976, “Patología Molecular”.

Si desea citar nuestro artículo:

Mayor Zaragoza F. Prevención en el neonato de enfermedades que cursan con daño cerebral irreversible, derecho humano. An RANM. 2024;141(01): 81–85. DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev09
