

# Tamizaje Neonatal Masivo de Hipotiroidismo Congénito y Enfermedades Metabólicas Hereditarias en Costa Rica: 1990 - 1995

C. de Céspedes<sup>1</sup>, R. Trejos<sup>1</sup>, L. Umaña<sup>2</sup>, E. Artavia<sup>1</sup>, T. Casco<sup>3</sup>, S. Rodríguez<sup>2</sup>, y L. Cunningham<sup>2</sup>.

## Introducción

Los programas de tamizaje neonatal masivo (TNM), iniciados en los países desarrollados a principios de la década de los sesenta para la fenilcetonuria (PKU) y a mediados de los 70s para el hipotiroidismo congénito (HC), han mostrado su efectividad en la prevención del retardo mental y otras discapacidades provocadas por estas y otras enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) o errores congénitos del metabolismo (1,2). Además de evitar el costo moral a las familias afectadas y a la sociedad, estos programas han mostrado ser costo/efectivos (3,4).

Después de tamizajes en grupos de "alto riesgo" (5,6) y de un estudio piloto (7), realizados por nosotros a principios de la década de los 80s, el tamizaje neonatal masivo (TNM) se inicio en Costa Rica, por Decreto Ejecutivo (Apéndice A), en marzo de 1990 (8) y gracias al aporte económico de la Junta de Protección Social de San José. Las enfermedades incluidas desde el principio y hasta el momento son el HC, la PKU y la enfermedad de la orina del jarabe de arce (MSUD). En el Carné de Salud del Niño, se destina un espacio inmediatamente después del control de vacunas, para la "Prueba Metabólica" (Apéndice B).

El presente trabajo resume la evolución del

Programa y los resultados obtenidos desde el inicio del mismo el 1° de marzo de 1990, hasta el 31 de diciembre de 1995. A pesar de no haberse contado con un financiamiento adecuado y estable, a esta fecha se ha alcanzado una cobertura por arriba del 81% del total de recién nacidos por año y se ha logrado detectar, diagnosticar y tratar oportunamente 39 casos de HC, 4 de PKU y 1 de MSUD.

## Materiales y Métodos

En la fig. I se muestra el flujograma que resume la operación del Programa de Tamizaje Neonatal. En la consulta prenatal y/o en la maternidad, se instruye a la madre sobre los objetivos del Programa con ayuda de un folleto explicativo. El niño debe llevarse idealmente entre los 4-7 días de edad a la Clínica de la CCSS o al Centro de Salud del Ministerio para la toma de la muestra de sangre. De acuerdo con el Decreto Ejecutivo, los consultorios médicos y laboratorios privados, participan exclusivamente en la toma de la muestra en forma voluntaria y gratuita. Si por algún otro problema de salud el niño esta internado en un hospital, la muestra debe tomársele allí a la edad recomendada.

<sup>1</sup> Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saenz Herrera, Unidad de bioética e investigación San José, Costa Rica.

<sup>2</sup> Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), Tres Ríos, Costa Rica.

<sup>3</sup> Asociación Costarricense para el Tamizaje y la Prevención de Discapacidades en el Niño (ASTA), San José, Costa Rica.

### **Toma, manejo y envío de la muestra**

Se obtienen cuatro gotas de sangre por punción capilar del talón del niño y se recoge en papel filtro especial (Schleicher & Schuell 903) ("tarjetas de Guthrie"), de manera que cada gota llene completamente el círculo, que la sangre aparezca en el lado opuesto del papel y que no se superponga ninguna gota sobre la primera. Se instruye al personal de salud, de ser posible personalmente, sobre el llenado adecuado de la boleta de datos (Apéndice D) y sobre la técnica correcta para la toma de la muestra. Estas instrucciones en todo caso, se difunden ampliamente en forma escrita (Apéndice E).

Las muestras son enviadas por correo regular (franquicia postal N° 27) o más frecuentemente por el correo interno de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) al Laboratorio Central de Tamizaje en el Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA) donde asimismo, de acuerdo con el Decreto Ejecutivo, se realizan en forma exclusiva todas las pruebas iniciales del tamizaje neonatal. Este laboratorio también participa en el seguimiento de los casos de PKU y MSUD, a través de la misma prueba inicial para el tamizaje.

### **Métodos de laboratorio**

En la "mancha seca de sangre" de las muestras adecuadas, se determina la hormona estimulante del tiroides (TSH), la fenilalanina (Fen) y la leucina (Leu). Los puntos de corte para considerar un resultado como positivo, son 20 wU/ml para la TSH y 4 mg dl tanto para la Fen como la Leu.

### **Hormona estimulante del tiroides (TSH).**

Desde el inicio del programa y hasta febrero de 1996, la TSH se midió por radioinmunoanálisis. Hasta febrero de 1995, se utilizó un método de segundo anticuerpo en fase líquida, de la casa Diagnostic Products Corporation (DPC, Los Angeles, California 90045).

Los lotes de reactivos utilizados fueron NTSS0016 para los estándares y los sueros control alto, medio y bajo, ajustados a 55% de hematocrito; lote 5NTD10027 para el anticuerpo anti -TSH neonatal producido en cabra; lote 5NTD20297 para el trazador TSHI 125 y el lote 5TSGGO25A para la solución precipitante. A partir de febrero de 1995, se utilizaron reactivos de la casa BIOMERICA (New port Beach, California 92663) . Los lotes de reactivos usados fueron 5A1B para los estándares y sueros control alto y bajo; lote 4D36 para el anticuerpo anti-TSH neonatal; lote 4H06 para el segundo anticuerpo y lote 5192-B para el trazador. La variación intra e interensayo es validada contra los sueros control alto, medio y bajo (16.3%, 15.2% y 21.7% para DPC y 16.4% y 19.2% para BIOMERICA) utilizando el programa de control de calidad interno PC/RIA de la Sección de Aplicaciones Médicas de la Agencia Internacional de Energía Atómica (IAEA, Box 100, A-1400, Viena, Austria). El promedio obtenido con reactivos DPC fue de 6.2 + 4.5 con un punto de corte de 25uU/ml y un promedio de 11.2 + 4.6 con un punto de corte de 30 uU/ml. Todas las lecturas han sido hechas en un contador LKB, Wallac 1275 Minigamma.

### **Fenilalanina y leucina.**

La Fen y la Leu se han medido por el Método de Inhibición Bacteriana de Guthrie (9), utilizando esporas de *Bacillus Subtilis* (ATCC 663 y ATCC 6051, para Fen y Leu respectivamente, BBL, División de Beckton Dickinson, Co., Cockeysville, Maryland 21030) y los inhibidores B-2 Thienylalanina y 4-Azaleucina (Sigma Chemical Co., Box 14508, St. Louis, Missouri 63178). En todos los casos se ha utilizado medio de agar desprovisto de tienilalanina (Cod. 0474-17-8) (Laboratorios DIFCO, Detroit, Michigan 48232-7058). Se montan 94 muestras por placa, utilizando estándares, tanto para la Fen como para la Leu, de 2,4,6,8,12 y 20 mg/dl, así como cuatro "esquinas" de 4 mg/dl. Todo resultado por arriba del punto de corte, se

confirma en la misma muestra y si continúa positivo, se localiza a la mayor brevedad posible al niño para la toma de una segunda muestra de sangre. Si el resultado en esta segunda muestra es también positivo, se refiere inmediatamente al niño al Hospital Nacional de Niños para su seguimiento y tratamiento de los casos confirmados, en la Clínica de HC o a la Clínica de EMH, con el apoyo del Laboratorio de Investigación de Bioquímica. Existe un protocolo específico para cada una de las tres enfermedades, con los criterios diagnósticos, el tratamiento y el seguimiento en cada caso.

Desde principios de 1992, nuestro Programa está adscrito al Programa de Aseguramiento de Calidad de los Centros para el Control de la Enfermedad de Atlanta, Georgia, EUA (CDC), para las tres pruebas utilizadas, o sea TSH, Fen y Leu. Los reportes de nuestros resultados contra los desconocidos del CDC, han estado siempre dentro de los intervalos de confianza (2 D.E.). El hecho de que todos los análisis estén centralizados en un solo laboratorio para todo el país, facilita, o más bien hace factible la satisfactoria adscripción a este Programa de los CDC.

## Resultados

Del 1° de marzo de 1990 hasta el 31 de diciembre de 1995, se ha tamizado un total de 251 916 niños. En la fig. 2 se muestra el incremento en la cobertura durante el mismo período, en relación con el número de recién nacidos por año. Después de un progreso inicial lento, para esa última fecha la cobertura había alcanzado el 81.3% de los recién nacidos (fig. 3). En la fig 4 se muestra la cobertura por Región Programática para el año de 1995. El porcentaje de muestras inadecuadas ha disminuido del punto más alto de 8.8% en 1992, a 2.4% en 1994, con un ligero incremento a 3.6% en 1995 (fig. 5). El porcentaje de muestras inadecuadas por Región Programática para el año de 1995,

se muestra en la fig. 6.

El número total de resultados positivos, o sea aquellos que persisten por arriba del punto de corte después de una segunda determinación en la misma muestra, el número de falsos positivos, de formas transitorias y de casos comprobados desde el inicio del Programa del 1° de marzo de 1990 al 31 de diciembre de 1995, se muestran en las fig. 7, 8 y 9, para la TSH neonatal, la Fen y la Leu, respectivamente. En la fig. 10 se resume el total de falsos positivos durante el mismo período.

En la fig. 11 se resume el número de casos, confirmados y tratados durante el mismo período, para las tres enfermedades y de acuerdo con la Región Programática de procedencia. El total para todo el país es de 44 casos, distribuidos en 39 casos de HC, 4 de PKU y 1 de MSUD.

## Discusión

Un estudio piloto realizado por nuestro grupo previamente al inicio oficial del Programa de TNM, mostró que era prácticamente imposible en nuestro medio, tomar la muestra de sangre en la maternidad antes de la salida del niño. (7). Este estudio estuvo dirigido a comparar la conveniencia de tomar la muestra antes de la salida del niño en la maternidad, para lo cual se escogió el Hospital San Juan de Dios (HSJD) o bien citando a la madre a los 7 días de edad, para lo cual se escogió un Hospital Regional, el Hospital William Allen de Turrialba (HT). Se encontró que más del 50% de los recién nacidos salen del HSJD antes de cumplir las 24h de edad y el 87% lo hacen antes de las 48 h de edad. Es reconocido que a una edad tan temprana el número de falsos positivos para la TSH neonatal y de falsos negativos para la fenilalanina puede ser muy importante. Al seguir la recomendación de bajar el punto de corte para la Fen de 4 a 2 mg/dl, tuvimos un número intolerablemente elevado de cerca del 1% de



falsos positivos que requieren desde luego la repetición de la toma de la muestra. Esto, junto a la necesidad de atender recomendaciones establecidas para otros programas de repetir antes de los 14 días de edad toda muestra tomada antes de las 24 h o aún antes de las 48 h de edad (10), impondría una carga de segundas muestras prácticamente inmanejable en nuestro medio. Otro problema detectado, fue que aproximadamente el 50% de las madres proporcionaban una dirección falsa que les permitiera ser atendidas en el HSJD. No sabemos el comportamiento con respecto a otros hospitales pero este problema, detectado en el Hospital con mayor número de partos en el país, representaría el fracaso del Programa Nacional. Por otro lado, entre las muestras tomadas a los 7 días de edad del niño en el HT, prácticamente no hubo falsos positivos. Es más, la cobertura del 88% de los recién nacidos en el HSJD no fue significativamente superior a la obtenida en el HT que alcanzó el 86%. Otra ventaja de tomar la muestra a los 7 días de edad es la menor viscosidad de la sangre que en los primeros días de vida, lo que disminuye la posibilidad de muestras inadecuadas. Por otro lado, un estudio comparativo entre los programas de tamizaje neonatal en los Estados Unidos y en Inglaterra donde la muestra se toma, respectivamente, en la maternidad y a los 7 días de edad, mostró que en este último país, prácticamente no se presentan falsos negativos para la PKU. De hecho, la tendencia en las maternidades a dar la salida al niño cada vez más temprano, es de gran preocupación en la actualidad en los Estados Unidos (11).

De acuerdo con lo anterior, inicialmente se decidió que la toma de la muestra para el tamizaje se realizara a los 7 días de edad del niño, citando a la madre para que acuda a la Clínica de la CCSS o al Centro de Salud más cercano a su domicilio. Una razón adicional para esta decisión, era la Norma recién aprobada en ese momento, de realizar una primera consulta

pediátrica precisamente a los 7 días de edad. Se suponía que de esta manera podría atraerse más fácilmente a las madres para al mismo tiempo tomar la muestra de sangre del talón. Por falta de recursos, desafortunadamente esta consulta ha tenido una cobertura muy baja. De esta manera, se cita a la madre para la toma de la muestra, independientemente de si la consulta se está ofreciendo o no. Ha sido interesante constatar que, por el contrario, la presentación de la madre a la toma de la muestra para el tamizaje, ha sido aprovechada como oportunidad para dar dicha consulta pediátrica, como ha sucedido al menos en el Hospital San Vicente de Paul de Heredia (comunicación personal de la Dra. Sonia Chaves).

En todo caso y tomando en cuenta que entre más temprano se inicie el tratamiento de los casos confirmados, obviamente mejor es el resultado, estamos recomendando que la muestra se tome entre los 4 y los 7 días de edad del niño, idealmente a los 4 días.

Es importante concentrar esfuerzos a nivel de los centros de recolección para lograr disminuir el número de muestras inadecuadas. De hecho, aunque ha habido una tendencia a mejorar la calidad de la muestra con el tiempo, en el año 1995 el porcentaje de muestras inadecuadas fue inclusive superior al observado en 1994 (fig. 5).

La falta de financiamiento estable durante estos años y el burocratismo que padecen los países en vías de desarrollo como Costa Rica, han sido la causa de no haber alcanzado el 100% (o cifra cercana) de cobertura y de no haber logrado lapsos menores entre el nacimiento y el inicio del tratamiento. De hecho, aunque todos los niños confirmados y tratados, tanto con HC como con PKU, muestran un desarrollo normal, el tiempo promedio entre el nacimiento y el inicio del tratamiento ha sido aproximadamente de cuatro meses para el HC

y de dos meses para la PKU. Esta situación está mejorando a partir de enero de 1996, en que se ha logrado un financiamiento más estable así como la introducción de un método inmunoradiométrico que permite obtener los resultados para la TSH en un tiempo mucho menor.

Es importante destacar la calidad de las determinaciones de laboratorio, demostrada a través de su coincidencia dentro de los límites establecidos por el Programa de Control de Calidad de los CDC de Atlanta (ver Metodología) y por un número razonablemente bajo de falsos positivos (fig. 10). De hecho, la relación de falsos positivos a casos comprobados para la PKU de aproximadamente 9/1 en nuestro Programa (fig. 8) es más satisfactoria que la aceptada en los Programas de Estados Unidos de 15/1. Es de destacarse que en el caso de la TSH, de todos los resultados positivos, el número de casos confirmados supera al de los falsos positivos (fig.7). De acuerdo con lo anterior, nuestro Programa satisface en forma aceptable nuestra preocupación de provocar la menor ansiedad posible en las familias ante resultados inicialmente positivos. La confirmación o eliminación diagnóstica se ha logrado generalmente dentro de las 24-48h posteriores a la notificación de un resultado positivo por tamizaje a la familia. No hemos tenido conocimiento de resultados falsos negativos durante el tiempo de operación que lleva el Programa.

La inclusión de la MSUD en el Programa, se debió a una aparente alta incidencia de este trastorno en Costa Rica (7). Sin embargo, sólo en el caso ideal de que la muestra se tomara a los cuatro días de edad, el Programa sería apropiado para esta enfermedad. En el único caso de MSUD detectado a través del Programa (figs. 9 y 11) la paciente presentaba el cuadro clínico característico al momento de tomarle la

muestra para el tamizaje a los 7 días de edad. A pesar del inicio del tratamiento por los 14 días de edad, la niña muestra un retardo importante en su desarrollo. La esporádica operación del analizador automático de aminoácidos en el pasado, es la causa probable del limitado éxito del de por sí difícil tratamiento de esta enfermedad. Es sorprendente que este único caso hasta el momento, se detectó a menos de dos semanas del inicio oficial del Programa.

Un grupo de consulta de la OPS/OMS, al referirse en un informe a los programas de TNM en América Latina y el Caribe, señaló que "con excepción de Costa Rica y Cuba, aún no se cumplen en la Región los requisitos necesarios para instrumentar estos programas" (12).

De hecho, la situación en la mayoría de los países de América Latina así como en países en vías de desarrollo de otros continentes, dificulta el establecimiento de programas de TNM a nivel nacional por razones financiero, logístico y educacional. (13). En Costa Rica, con los resultados satisfactorios que llevamos hasta el momento, creemos haber demostrado que el tamizaje neonatal en Costa Rica es factible sino que, eliminándose barreras burocráticas y con un financiamiento adecuado y permanente, se puede alcanzar fácilmente una cobertura cercana al 100% de los recién nacidos y con un inicio del tratamiento de los casos confirmados por lo menos antes del mes de edad del niño.

Desafortunadamente la información a nuestro alcance sobre la situación en Cuba con respecto al TNM es parcial (14). En otros países de América Latina, se han desarrollado programas de TNM en Brasil (15), México (16) y Chile (17), que por el tamaño y las condiciones demográficas complejas de estos países, sobre todo en los dos primeros, no tienen aún carácter nacional y más bien tienen una cobertura limitada a áreas metropolitanas. No conocemos de reportes con respecto a otros

países latinoamericanos en relación con programas de TNM. Existen, sin embargo, reportes de estudios piloto sobre detección de hipotiroidismo en neonatos de Argentina (18) y Uruguay (19).

En lo que respecta al desarrollo futuro de nuestro programa de TNM, consideramos conveniente que el Programa actual se consolide con la sola inclusión de las enfermedades actuales, antes de considerar otras enfermedades incluidas desde hace varios años en programas de TNM en los EUA y otros países desarrollados, como la galactosemia, las hemoglobinopatías, la deficiencia de biotinidasa, la homocistinuria y más recientemente la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y la fibrosis quística. Está dentro de nuestros objetivos mejorar en forma continua el Programa por medio de investigación dirigida a este fin. Así, estamos elaborando un protocolo para un estudio piloto con el fin de evaluar la conveniencia de incluir la HSC en el TNM, enfermedad que ha mostrado una incidencia importante en nuestro país (20). Por otro lado, estamos considerando asimismo la conveniencia de incluir en el TNM a la deficiencia de galactoquinasa (GALK) que, contrario a la galactosemia clásica, muestra una incidencia aparentemente elevada en nuestro país (21). La excelente respuesta al tratamiento temprano con una dieta libre de galactosa en la deficiencia de GALK, es una motivación adicional importante para considerar la inclusión de este trastorno en nuestro programa de TNM.

## Bibliografía

1. Irons M. Screening for metabolic disorders. *Pediatr. Clin. North Am.* 1993; 40: 1073-1085.
2. Seashore MR. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: update. *Semin Perinatol* 1990; 14: 431 - 438.
3. Bulyzhenkov V. Prevention and control of Phenylketonuria. *WHO Bulletin* 1991; 69 :367-368
4. Lyde PM, Von Allmen SD, Oakley GP. Congenital hypothyroidism control programs. A cost benefit analysis, *JAMA* 1979; 241: 2290-2292.
5. de Céspedes C, Santisteban I, Rojas E, Ortiz D. Detección de fenilcetonuria y otros errores congénitos del metabolismo en Escuelas de Enseñanza Especial en Costa Rica. *Rev Cost Cienc Med* 1984; 5:17-25
6. de Céspedes C, Santisteban I, Ortiz D, Rojas E, Rodríguez J. Nanne C, Orlich J. Patrones de excreción de aminoácidos urinarios en niños excepcionales y pacientes con trastornos mentales en Costa Rica. *Rev Biol Trop* 1983; 31: 1 -9.
7. de Céspedes C, Tuna V de, Umana L, Trejos R. Rodríguez J. Nanne C, Feoli JC. Neonatal Screening for PKU and MSUD in Costa Rica. Fourth National Symposium on Newborn Screening, Columbus, Ohio, EUA, Setiembre 1985.
8. Decreto Ejecutivo N° 19504-S, publicado en la Gaceta del 23 de marzo de 1990. La Caja Costarricense de Seguro Social aprobó la institucionalización del Programa de Tamizaje Neonatal por acuerdo N° 1. Art 9 de la sesión de Junta Directiva N° 6699 del 11 de febrero de 1993, ratificado como resolución firme en sesión No. 6825. Art. 20 del 11 de mayo de 1994. En estos acuerdos se estableció el marco legal y operativo del Programa. por medio de un Convenio de Cooperación firmado por las máximas autoridades de la misma Caja. el Ministerio de Salud, el Hospital Nacional de Niños, el Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud ([NCIENSA) y la Asociación Costarricense para el Tamizaje y la Prevención de Discapacidades en el Niño.
9. Guthrie R. Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338-343.
10. Buist NRM, Tuerck JM. The practitioners role in newborn screening. *Pediatr Clin North Am; Medical Genetics* II

1992; 39: 199-211, pag. 207.

11. Pass KA, Levy HL. Early hospital discharge: Impact on Newborn Screening. CORN, Emory University School of Medicine, Pediatrics/Genetics, 2040 Ridgewood Drive, Atlanta, Georgia 30322, USA.
12. Informe de la reunión de un grupo de expertos en genética médica. Ejecución de las actividades de salud en América Latina y el Caribe. OPS/OMS, La Habana, Cuba, octubre 9-11, 1987.
13. Velázquez A. Neonatal screening in countries with socio economic developmental problems: results of an international inquiry. En: JP Farriaux, JL Dhondt, eds, *New Horizons in Neonatal Screening*, Elsevier 1994, pp 301-307.
14. Guell R. Perinatal Diagnostic Programs-Cuba, 1995. Abstract 0-3, Program of Abstracts, pag. 18, 11<sup>th</sup> National Neonatal Screening Symposium, Corpus Christi, Texas USA, Sept. 12- 16, 1995.
15. Camargo E. Current Status of Neonatal Screening in Brazil. Abstract 0-4, Program of Abstracts, pag. 18, 11<sup>th</sup> National Neonatal Screening Symposium, Corpus Christi, Texas USA, Sept. 12- 16, 1995.
16. Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Salud Pública Mex* 1994; 36: 249-256.
17. Cornejo V, Raiman E, Becerra C, Brantes J, Lobo G, Pacheco J, Abodosky N, Colombo M. Tamiz neonatal de enfermedades metabólicas en América Latina, con referencia particular al Programa Chileno. Resumen S 153, Resúmenes 11 ° Congreso Latinoamericano de Genética, Puerto Vallarta, Jalisco, México, Set. 25- 30, 1994.
18. Barsmach M, Fontana O, Velázquez BN, Straface R. Programa piloto para la detección del hipotiroidismo neonatal en la Argentina. En: *Nuclear medicine and related radionuclide applications in developing countries*. Viena: IAEA 1986 :359366.
19. Aznarez A, Barcia S, Giambruno. Diagnóstico del hipotiroidismo congénito en el recién nacido y el lactante. *Arch*

*Pediatr Uruguay* 1992; 63 :61-67.

20. Artavia-Loria E, Avila-Agüero ML. Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency in Costa Rica: Estimated incidence by case survey. Programa de resúmenes: 9<sup>th</sup> International Neonatal Screening Symposium & Second Meeting of the International Society for Neonatal Screening. Lille, France, Setiembre 13-17, 1993.
21. Casco T, Saborio M, Trejos R, de Céspedes C. Galactokinase deficiency in eleven patients from eight costarrican families: clinical and biochemical features. Annual Meeting of the Society for Inherited Metabolic Disorders, USA.

### **LEYENDAS DE LAS FIGURAS**

Figura 1. Flujograma del Programa de TNM en Costa Rica.

Figura 2. Cobertura del Programa de TNM en Costa Rica en relación al número de nacimientos por año. 1° de marzo de 1990 al 31 de diciembre de 1995.

Figura 3. Incremento anual de la cobertura del Programa de TNM en Costa Rica, expresada en porciento de los nacimientos en cada año. 1° de marzo de 1990 a 31 de diciembre de 1995.

Figura 4. Cobertura del Programa de TNM por Región Programática de Salud. 1° de enero al 31 de diciembre de 1995.

Figura 5. Programa de TNM en Costa Rica. Porcentaje de muestras inadecuadas por año. 1° de marzo de 1990 a 31 de diciembre de 1995.

Figura 6. Programa de TNM en Costa Rica. Porcentaje de muestras inadecuadas por región programática. 1° de enero a 31 de diciembre de



Figura 7. Programa de TNM en Costa Rica. Resultado de la prueba de la hormona estimulante del tiroides. Número total de muestras solicitadas por segunda vez, su distribución en número de falsos positivos, casos fuera de seguimiento y casos de hipotiroidismo congénito comprobados y tratados. 1° de marzo de 1990 a 31 de diciembre de 1995.

Figura 8. Programa de TNM en Costa Rica. Resultado de la prueba de Guthrie para la fenilalanina. Número total de muestras solicitadas por segunda vez, su distribución en número de falsos positivos, formas transitorias de hiperfenilalaninemia, casos fuera de seguimiento y casos de fenilcetonuria comprobados y tratados. 1° de marzo de 1990 a 31 de diciembre de 1995.

Figura 9. Programa de TNM en Costa Rica. Resultado de la prueba de Guthrie para la leucina. Número total de muestras solicitadas por segunda vez, su distribución en número de falsos positivos, formas transitorias de hiperleucinemia, casos fuera de seguimiento y casos de fenilcetonuria comprobados y tratados. 1° de marzo de 1990 a 31 de diciembre de 1995.

Figura 10. Programa de TNM en Costa Rica. Número total de falsos positivos para la hormona estimulante del tiroides, la fenilalanina y la leucina. 1° de marzo de 1990 a 31 de diciembre de 1995.

Figura 11. Programa de TNM en Costa Rica. Total de casos detectados, confirmados y tratados de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria y enfermedad de la orina del jarabe de arce. Distribución por Región Programática. 1° de marzo de 1990 a 31 de diciembre de 1995.

El tamizaje neonatal masivo (TNM) del hipotiroidismo congénito (HC), la fenilcetonuria (PKU) y la enfermedad de la orina del jarabe de arce (MSUD), se inició oficialmente en Costa Rica el 1° de marzo de 1990. Después de un lento progreso inicial, al 31 de diciembre de 1995, se había alcanzado una cobertura del 81.3% de los recién nacidos en ese año. Se recomienda realizar la toma de la muestra de sangre del talón entre los 4 y los 7 días de edad del niño, acudiendo a la Clínica del Seguro Social o al Centro de Salud más cercano, o bien a consultorios médicos o laboratorios privados que participen en forma voluntaria y gratuita. En la muestra seca de sangre, se miden la hormona estimulante del tiroides (TSH) por radioinmunoanálisis y los aminoácidos fenilalanina (Fen) y leucina (Leu) por la prueba de inhibición bacteriana de Guthrie. Todos los análisis se realizan en el Laboratorio Central de Tamizaje en el INCIENSA. El punto de corte para la TSH es de 20 uU/ml y de 4 mg/dl tanto para la Fen como para la Leu. Entre las metas para mejorar el Programa está la disminución del número de muestras tomadas en forma inadecuada y por otro lado, del tiempo entre la toma de la muestra y la obtención del resultado de la prueba. El seguimiento de los casos positivos así como el tratamiento de los casos confirmados se realiza en el Hospital Nacional de Niños, en las Clínicas de Hipotiroidismo Congénito y de Enfermedades Metabólicas Hereditarias, con el apoyo del Laboratorio de Investigación de Bioquímica. Después de 251 916 niños tamizados, se han detectado, confirmado y tratado, 39 casos de HC, 4 casos de PKU y 1 caso de MSUD. El resultado del tratamiento ha sido satisfactorio en todos los casos, excepto en la niña con MSUD. La tasa de falsos positivos ha sido 0.010% para la TSH, 0.015% para la Fen y 0.004% para la Leu. No se han encontrado falsos negativos.



Figura No. 1

# FLUJOGRAMA DEL TAMIZAJE NEONATAL

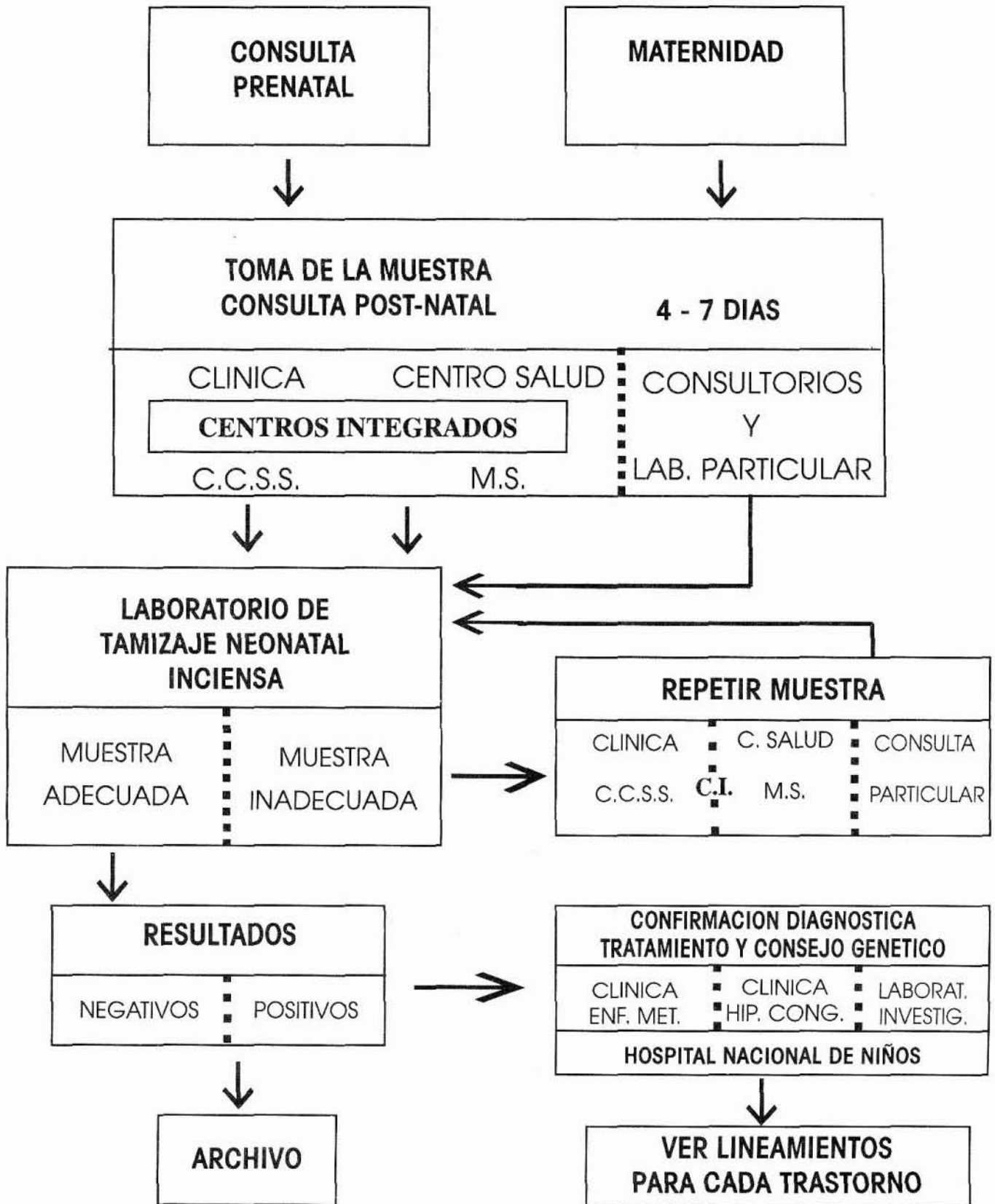


Figura No. 2

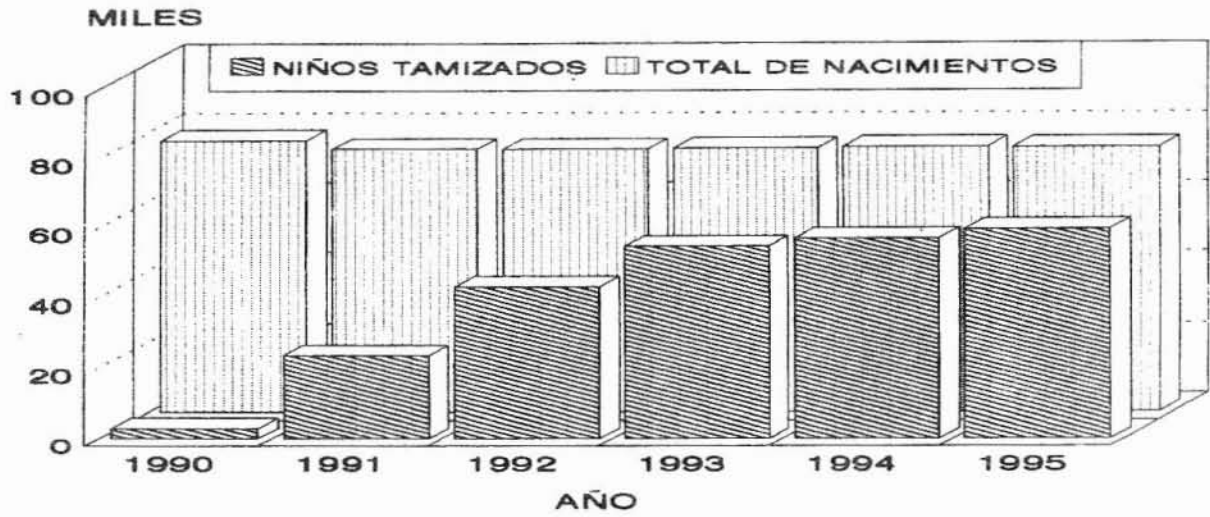


Figura No. 3

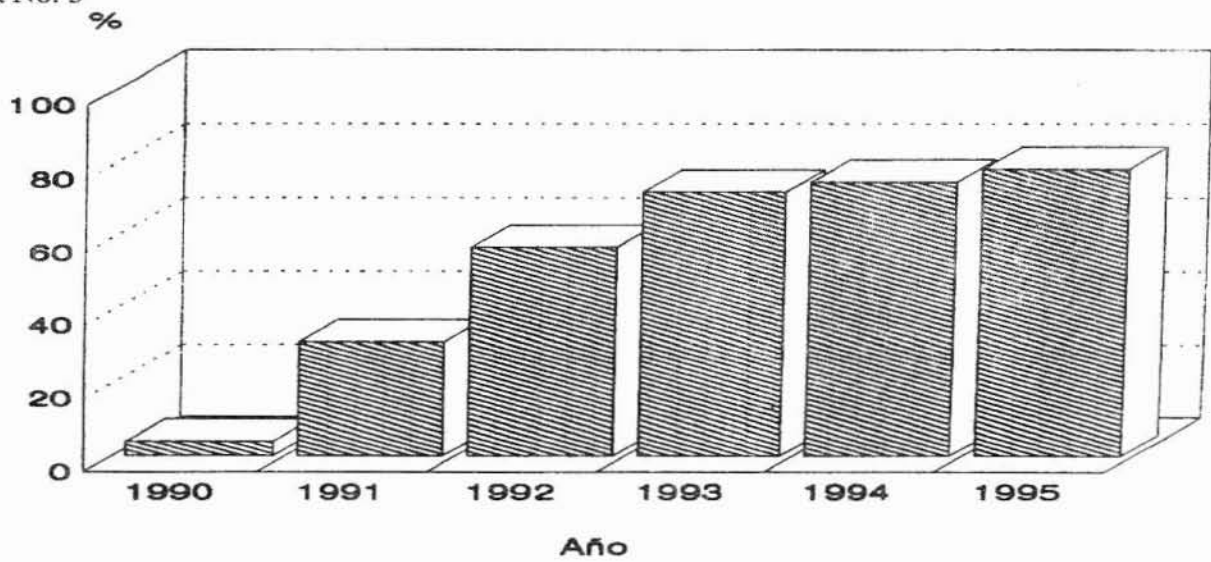


Figura No. 4

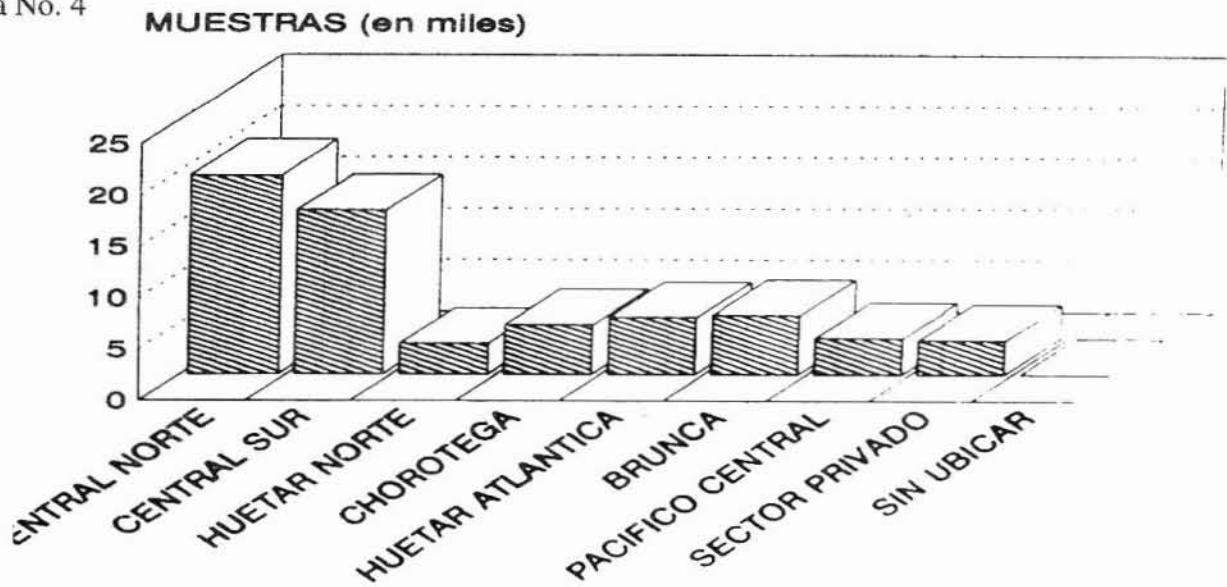


Figura No. 5  
%

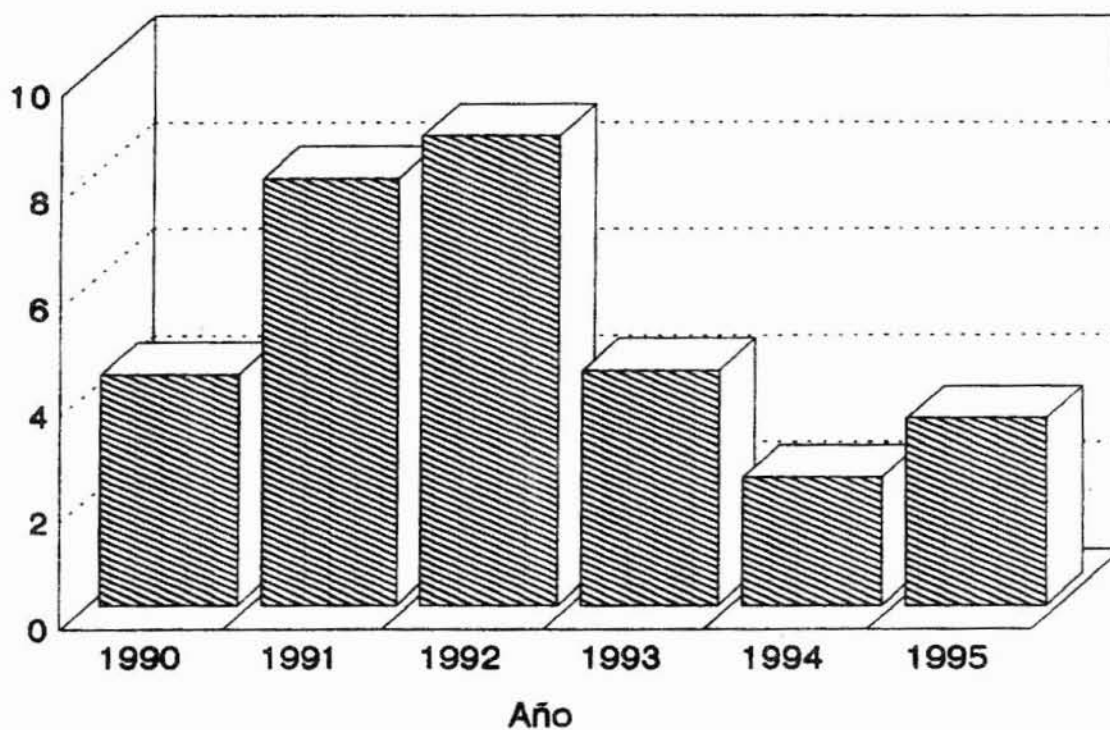


Figura No. 6  
%

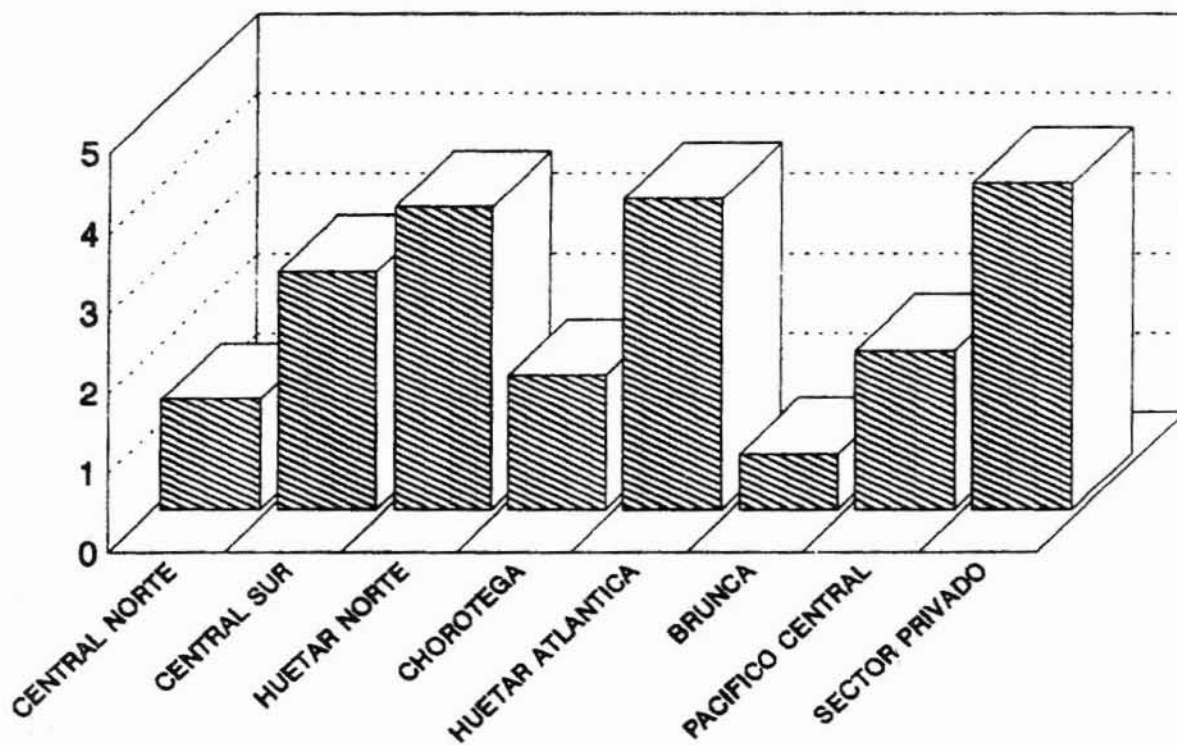


Figura No. 7

	No. SAMPLES	%
TOTAL	69	100
FALSOS POSITIVOS	26	37.8
NO ASISTIO A CONSULTA	4	5.6
HC	39	56.5

Figura No. 8

	No. MUESTRAS	%
TOTAL	49	100
FALSOS POSITIVOS	33	66
NO ASISTIO A CONSULTA	7	16
HIPERFENILALANINEMIAS TRANSITORIAS	5	10
PKU	4	8

Figura No. 9

	No. SAMPLES	%
TOTAL	10	100
FALSOS POSITIVOS	8	80
NO ASISTIO A CONSULTA	1	10
HIPERLEUCINEMIAS TRANSITORIAS	0	0
MSUD	1	10

Figura No. 10

TOTAL DE NIÑOS TAMIZADOS 251.916			
FALSOS POSITIVOS			
TSH	26	0.010	
Fenilalanina	33	0.015	
Leucina	8	0.004	
FALSOS NEGATIVOS	0		

Figura No. 11

REGION	MSUD	PKU	HC	TOTAL
CENTRAL NORTE	0	1	12	13
CENTRAL SUR	0	2	9	11
HUETAR NORTE	0	0	0	0
CHOROTEGA	0	0	7	7
HUETAR ATLANTICA	0	0	1	1
BRUNCA	0	1	6	7
PACIFICO CENTRAL	0	0	1	1
SECTOR PRIVADO	1	0	3	4
TOTAL	1	4	39	44