

Prevención de retardo mental y otras discapacidades por tamizaje neonatal masivo en Costa Rica (*)

Carlos de Céspedes, Manuel Saborío, Rafael Trejos, Tatiana Casco (**)

RECONOCIMIENTOS

Es obligado y a la vez riesgoso hacer reconocimientos a la ayuda, decisiva en algunos casos, de empresas y personas que han hecho posible el inicio y sobre todo el desarrollo de nuestro Programa Nacional de Tamizaje Neonatal (PNT). Obligado para aquellos que realmente lo merecen por su convencimiento y trabajo conjunto en este esfuerzo. Riesgoso, porque a lo largo de tantos años, se nos puede escapar de la memoria algunos nombres y cometer una injusticia.

Las barreras burocráticas en un país en vías de desarrollo como Costa Rica, representan el reto más importante, ya que se requiere de mucha paciencia, perseverancia y estoicismo para no desmayar. A este respecto, la existencia de la Asociación Costarricense para el Tamizaje y la Prevención de Discapacidades en el Niño, ha sido indispensable para lograr el desarrollo alcanzado del PNT y lo es en el desarrollo del Centro para la Prevención de Discapacidades.

Es imposible nombrar a todos los profesionales y técnicos que han hecho realidad este Programa; su participación está reflejada en buena parte en las referencias citadas.

Los aportes de la Junta de Protección Social de San José (JPSSJ), institución pública que

(*) Síntesis de los trabajos galardonados con la dotación para otros países de habla hispana de los Premios Reina Sofía 2002, de Prevención de Deficiencias. Una versión más amplia de estos trabajos ha sido publicada por el Real Patronato en su Serie Documentos (66/2003)

(**) Asociación Costarricense para el Tamizaje y la Prevención de Discapacidades en el Niño.

administra la Lotería Nacional, han sido decisivos en el inicio del Programa y en su supervivencia en momentos difíciles. La mayor parte del recurso económico para la construcción del edificio del Centro para la Prevención de Discapacidades (CPD), fue aportado por la JPSSJ. Otro aporte económico que permitió completar el edificio fue dado por el Club Activo 20-30, mediante una campaña de recolección de fondos y además fue quien organizó la Teletón en diciembre del 2001, que se llevó a cabo con gran éxito. Nos excusamos por no nombrar a tantas personas y empresas privadas que han dado su aporte económico al tamizaje. El Gobierno de Japón por medio de su Agencia JICA, ha donado un espectrómetro de masas en tándem (MS/MS), equipo de laboratorio de avanzada, crucial para modernizar aún más al tamizaje.

El apoyo de los directores del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", ha sido fundamental. El Dr. Edgar Mohs Villalta, quien además como Ministro de Salud emitió el Decreto que oficializó el PNT en marzo de 1990, impulsó la idea de crear el CPD y trabajó con empeño para lograr su realización. El Dr. Elías Jiménez Fonseca logró la alianza con la empresa Kimberly Clarck, que a través de su marca de pañales Huggies, ha dado un valioso aporte económico sostenido al tamizaje desde 1998. El actual Director, Dr. Rodolfo Hernández Gómez, nos brinda su comprensión y apoyo decidido. El Dr. Eliseo Vargas García, Presidente Ejecutivo de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), siendo Diputado en la Administración anterior, logró a nivel de la Asamblea Legislativa una modificación a la Ley de Loterías, que apoya explícita-

mente el financiamiento de la prevención de discapacidades por tamizaje; así mismo logró un aporte económico importante para la construcción del edificio del CPD. El Lic. Rodolfo Piza Rocafort, Ex Presidente de la CCSS, ha atendido con interés y ejecutividad múltiples problemas de un Programa complejo. La Fundación para el Desarrollo del Hospital Nacional de Niños, a través de su Presidente, el Dr. Abdón Castro Bermúdez y su Directora, señora Nydia Echandi de Rodríguez, ha sido instrumento fundamental para lograr la pronta construcción del edificio del CPD. Un especial reconocimiento y agradecimiento merece el señor Ex Presidente de la República, Dr. Miguel Angel Rodríguez Echeverría; sin su convencimiento y apoyo, la construcción del edificio del CPD no hubiera sido posible.

INTRODUCCIÓN

Costa Rica, con base en políticas estatales acertadas, como el acceso universal a la educación, medidas esenciales de salud pública como la provisión de agua potable, los programas de inmunización masiva y el acceso integral a los servicios de salud, presenta desde mediados de los años 70s un perfil de patología propio de un país desarrollado. En el año 2001, la tasa de mortalidad infantil fue de 10.8 y la esperanza de vida al nacer de 75.6 años para los hombres y de 79.9 años para las mujeres ⁽¹⁾. De hecho, con el control exitoso de enfermedades como diarreas y otras enfermedades infecciosas, las parasitosis y la desnutrición severa ⁽²⁾, emergen enfermedades ⁽³⁾ crónicas como trastornos cardiovasculares, cáncer, malformaciones congénitas, enfermedades metabólicas y trastornos psiquiátricos. Ante esta transición epidemiológica tales medidas, relativamente simples deben desde luego mantenerse para evitar un retroceso. La prevención de las enfermedades crónicas es mucho más compleja y requiere de enfoques más elaborados y de nuevas tecnologías.

PROGRAMA NACIONAL DE TAMIZAJE NEONATAL MASIVO EN COSTA RICA

Después de estudios en grupos de pacientes con alto riesgo de estar afectados por una enfermedad metabólica hereditaria (EMH) (4,5) y de estudios piloto dirigidos a implementar el

tamizaje neonatal masivo (6,7) el Programa Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo (PNT) se inició oficialmente por Decreto Ejecutivo en marzo de 1990; involucra a diferentes instancias de nuestro Sistema de Salud, desde los Equipos Básicos de Atención Integral en Salud (EBAIS) hasta los servicios más especializados del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" (HNN). El objetivo fundamental de este Programa es el de prevenir el retardo mental y otras discapacidades provocadas por enfermedades metabólicas hereditarias y trastornos relacionados, por medio de su detección y tratamiento tempranos.

El progreso de nuestro PNT ha sido reportado en diferentes publicaciones, principalmente congresos nacionales e internacionales (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Estos programas, permiten además una mejor relación médico-paciente-familia, una práctica más eficiente y sobre todo más humana de la medicina, además de un importante ahorro económico para el Sistema de Salud del país.

La meta del tamizaje neonatal es cubrir a toda la población de recién nacidos de Costa Rica. Las enfermedades incluidas actualmente en el tamizaje neonatal masivo son: enfermedades metabólicas hereditarias como la fenilcetonuria (PKU), la enfermedad del jarabe de arce (MSD), la galactosemia y defectos hormonales como el hipotiroidismo congénito (HC) y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

El tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias consiste en restringir alimentos, como la misma leche materna, que contienen sustancias que el niño no puede asimilar. En los defectos hormonales, se administra al niño medicamentos que contienen la hormona deficiente.

Los análisis de laboratorio en la muestra de sangre obtenida a los 4 días de edad por punción del talón del recién nacido ("mancha seca de sangre") están centralizados en el Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y del Alto Riesgo, adscrito al Programa de Aseguramiento de Calidad del Centro para el Control de las Enfermedades (CDC) de Atlanta, Georgia, USA.

Objetivos generales

- Prevenir el retardo mental y otras discapacidades provocadas por enfermedades metabólicas hereditarias y trastornos relacionados.
- Iniciar el desarrollo de servicios de Medicina Predictiva dentro del Sistema de Salud de Costa Rica.

- Realizar investigación científica aplicada al mejoramiento continuo del tamizaje.

Objetivos específicos

- Detectar y diagnosticar en forma temprana recién nacidos afectados por: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia y enfermedad del jarabe de arce.
- Proporcionar el tratamiento médico oportuno y el seguimiento a los niños afectados.
- Proporcionar Consejo Genético a las familias afectadas.

Meta

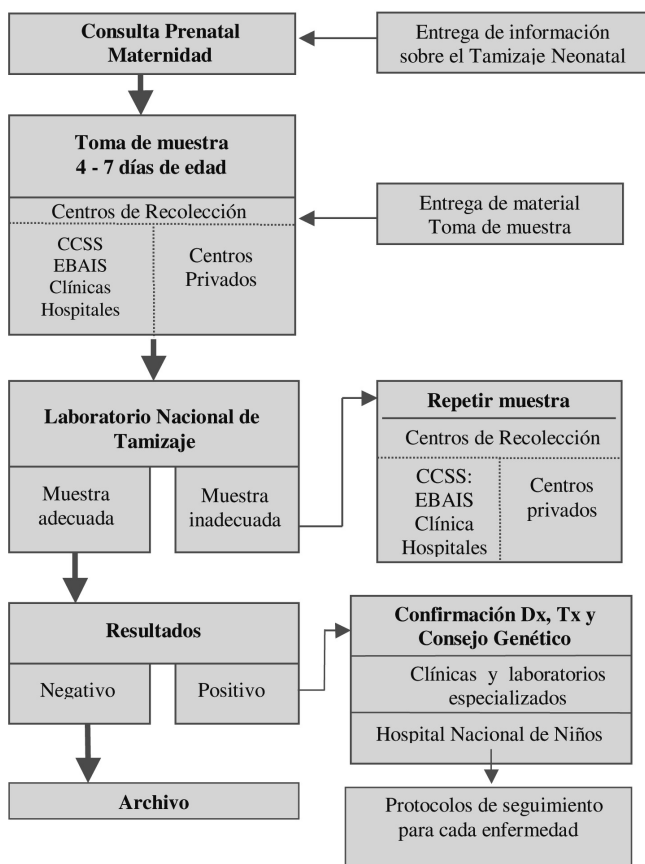
- Cubrir a la totalidad de los recién nacidos de Costa Rica.

Componentes del Programa

- Detección, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y consejo genético.

Operación del Programa

El proceso del PNT, de acuerdo con los componentes recién enumerados, se resume en el siguiente flujograma.



Flujograma del Tamizaje Neonatal. Costa Rica

Resultados

A febrero de 2003, se ha realizado la prueba del talón a 750.803 neonatos, para una cobertura del 95.1% del total de recién nacidos del país.

Se han detectado, confirmado y tratado por tamizaje neonatal a 275 niños, previniéndoles retardo mental y otras discapacidades e inclusive la muerte; en el cuadro 1 se muestra la distribución por enfermedad.

Cuadro 1
Casos detectados, confirmados y tratados
Programa Nacional de Tamizaje Neonatal de Costa Rica.
Marzo 1990 - Marzo 2003

Enfermedad	Nº de niños
Hipotiroidismo Congénito	225
Fenilcetonuria	19
Enfermedad del Jarabe de Arce	16
Hiperplasia Suprarrenal Congénita*	11
Galactosemia*	8
Total	279

*Estudio Piloto 1999-2000. Inicia oficialmente en enero 2002

El porcentaje de casos falsos positivos ha sido HC: 0.02%; PKU 0.01%; MSD 0.007%. En 12 años de operación del Programa, se han presentado dos casos falsos negativos para el HC, uno por error de laboratorio y el otro por condiciones fisiológicas del niño.

TAMIZAJE DE "ALTO RIESGO"

Algunas enfermedades metabólicas hereditarias (EMH), muchas veces porque no existe metodología para incluirlas en el tamizaje neonatal, sólo pueden detectarse por ahora siguiendo la sospecha clínica o por antecedentes familiares. Para este fin continuamos realizando técnicas de laboratorio simples, utilizadas desde hace cerca de 30 años en el HNN, como las clásicas "Pruebas Metabólicas" y la cromatografía de aminoácidos y azúcares en papel o en capa fina. Las EMH incluidas en el tamizaje de alto riesgo en nuestro programa son: Homocistinuria, Cistinuria, Tirosinemia, Trastornos del ciclo de la urea, Hiperglicinemia no cetósica, Enfermedad de Hartnup, Síndrome de Fanconi (Cistinosis), intolerancia hereditaria a la fructosa, Mucopolisacaridosis y Síndrome de Lesh-Nyhan, así como trastornos hereditarios del metabolismo de las lipoproteínas.

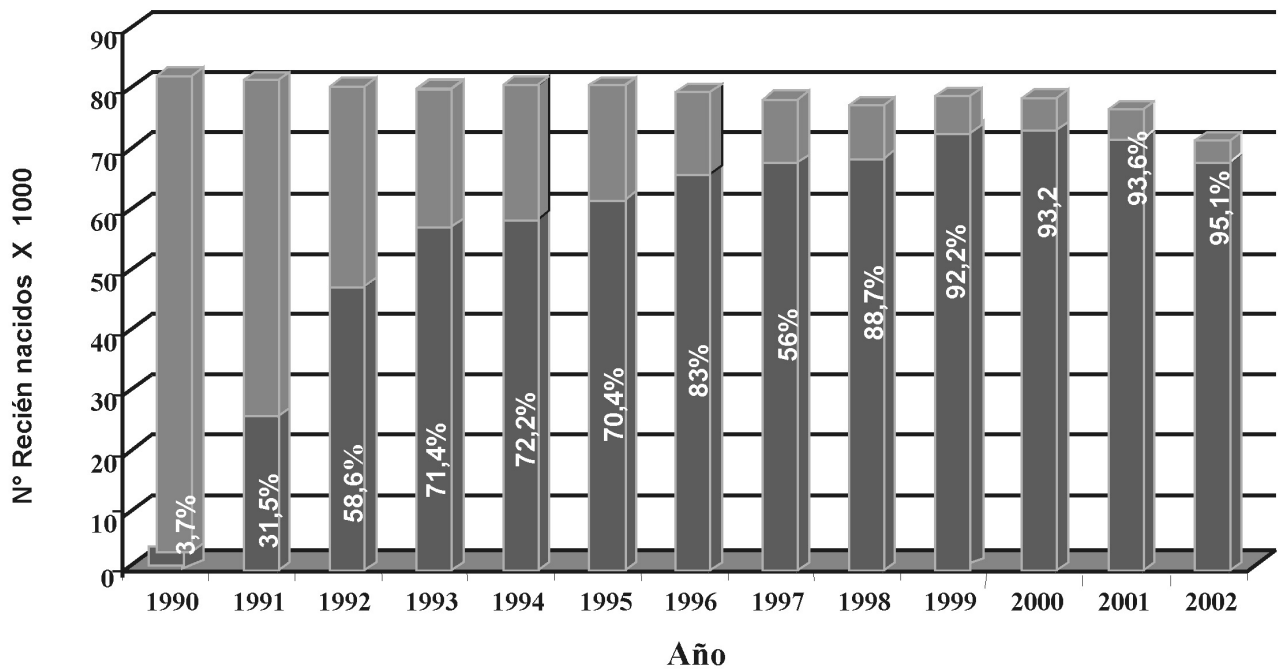


Figura 1. Programa Nacional de Tamizaje Neonatal. Costa Rica. Cobertura 1990-2002

El trabajo realizado por nuestro grupo en el tamizaje de alto riesgo y aspectos clínicos de las enfermedades metabólicas hereditarias ha sido objeto de publicaciones y presentaciones en congresos nacionales e internacionales (13, 14, 15).

Estudios moleculares de ADN, dirigidos a la identificación de mutaciones en la fenilcetonuria (16) y la galactosemia (17), han sido asimismo llevados a cabo por nuestro grupo en colaboración con grupos de Estados Unidos. Estudios de laboratorio en ratas sobre mecanismos de transporte en modelos provocados de la fenilcetonuria (18) y del jarabe de arce (19) fueron realizados por C.d.C. en la Universidad de Michigan, Ann Arbor, USA.

ASOCIACIÓN COSTARRICENSE PARA EL TAMIZAJE Y LA PREVENCIÓN DE DISCAPACIDADES EN EL NIÑO

Ante serios problemas de déficit fiscal que vive el país, se adoptaron políticas de restricción de nombramientos nuevos en instituciones públicas, inclusive la CCSS, a tal grado de

inflexibilidad que era prácticamente imposible crear las plazas para el personal técnico que requería el PNT. Una forma legal de resolver este escollo fue la creación, en 1993, de la Asociación Costarricense para el Tamizaje y la Prevención de Discapacidades en el Niño (ASTA) compuesta fundamentalmente por los mismos profesionales involucrados en el PNT y por padres de familia. ASTA es una Asociación privada sin fines de lucro, inscrita como entidad de Bienestar Social en el Instituto Mixto de Ayuda Social (IMAS) y declarada de Utilidad Pública por el Ministerio de Justicia y Gracia (Decreto N° 30307-J). La CCSS compra los servicios de Laboratorio a ASTA la cual contrata al 85% del personal del PNT. El otro 15% corresponde al personal previamente nombrado en el HNN por la CCSS para el trabajo clínico y el tamizaje de alto riesgo. La responsabilidad de la Asociación en el PNT en Costa Rica ha sido cada vez mayor, así en 1998 el Ministerio de Salud asignó la administración del Laboratorio Central de Tamizaje a ASTA. La existencia de ASTA ha permitido la captación de donaciones de instituciones públicas como la Junta de Protección Social de San José y de

la empresa privada.

La Junta Directiva para el período marzo 2001 - marzo 2003 está conformada como sigue:

Dr. Carlos de Céspedes Montealegre-Presidente
 Dr. Manuel Saborío Rocafort - Vicepresidente
 Dra. Tatiana Casco Porras - Secretaria
 Dr. Rafael Trejos Montero - Tesorero
 Sra. Emilia Solís Díaz - Vocal
 Dr. Juvenal Feoli Fonseca - Fiscal

A continuación se enumeran los fines y actividades de ASTA contemplados en su Acta Constitutiva:

Fines

- a) Promover y velar por el desarrollo y la vigencia del tamizaje neonatal y de alto riesgo en Costa Rica con el fin de prevenir el retardo mental y otras discapacidades en el niño.
- b) Congregar profesionales competentes e interesados en el tamizaje.
- c) Congregar padres de familia y miembros de la comunidad interesados en el tamizaje.
- d) Promover y apoyar la capacitación y actualización de profesionales y técnicos competentes en las diferentes etapas del tamizaje.
- e) Promover y apoyar la investigación científica aplicada al mejoramiento continuo del tamizaje.

Actividades

- a) Propiciar el apoyo de instituciones del Sector Salud y de otras públicas y privadas para el logro de sus objetivos.
- b) Captar y administrar fondos provenientes de donaciones aportadas por entidades nacionales o extranjeras, destinados al cumplimiento de los objetivos de la Asociación.
- c) La Asociación podría adquirir toda clase de bienes, siempre dentro de las limitaciones del artículo cuarenta y tres del Código Civil, celebrar contratos de toda índole y realizar toda especie de operaciones lícitas que coadyuven al logro de sus fines.
- d) Organizar actividades de formación y divulgación, tales como seminarios, conferencias, mesas redondas, cursos y otros eventos.
- e) Nombrar un miembro representante de la Asociación ante el Consejo Técnico del Programa de Tamizaje Neonatal.

CENTRO PARA LA PREVENCIÓN DE DISCAPACIDADES

El CPD con su organización y nuevo edificio, procura la optimización del PNT y su ampliación progresiva a mediano plazo a cerca de cuarenta enfermedades, iniciándose este proceso con estudios piloto para incluir en el tamizaje neonatal a la toxoplasmosis, anemias hereditarias causadas por hemoglobinas anormales y la fibrosis quística. El espectrómetro de masas en tándem (MS/MS) donado por el Gobierno de Japón, permitirá realizar, con la misma muestra de sangre, el tamizaje de un gran número de acidemias orgánicas, que son enfermedades metabólicas hereditarias que se manifiestan con retardo mental y lesiones cerebrales. A largo plazo se planea incluir a la sordeza congénita.

Conforme se avance en la aplicación médica de los descubrimientos del Proyecto del Genoma Humano (PGH) (20) será posible obtener un perfil genético personal que permitirá predecir susceptibilidades individuales a padecer una determinada enfermedad, así como la prescripción de medicamentos "a la medida" de cada paciente, con mayor efectividad y posibilidad de eliminar o atenuar eventuales reacciones secundarias. La terapia génica, o sea la introducción de un gen normal que sustituya la función alterada, será tratamiento de rutina en algunos años. Eventualmente, con estas intervenciones no sólo se podrá lograr la prevención de discapacidades sino evitar, inclusive, que la enfermedad llegue a presentarse. De esta manera el número de enfermedades a incluirse en el tamizaje crecerá exponencialmente.

Este enfoque presenta, sin embargo, algunos dilemas éticos que deben tenerse presentes y resolverse siempre en beneficio del individuo y las familias afectadas, así como de la sociedad en general. (21)

Misión

- Disminuir el costo moral y económico de discapacidades prevenibles por tamizaje.
- Mejorar en forma continua el aspecto humano del tamizaje.
- Realizar análisis y evaluaciones dirigidos a la ampliación progresiva y optimización continua de la prevención de enfermedades por medio del tamizaje.
- Realizar investigación científica básica y aplicada en prevención de discapacida-

des provocadas por enfermedades crónicas, en colaboración con grupos afines como universidades y otras instituciones, nacionales y extranjeras.

Visión

- El Centro para la Prevención de Discapacidades es la puerta que le abre Costa Rica a la medicina del siglo XXI, individualizada, predictiva y preventiva, basada en la identificación, por medio del tamizaje, de estados de riesgo de discapacidad y eventualmente de enfermedad.
- Centro para la implementación selectiva en Costa Rica de los avances del PGH a la salud - Genómica aplicada -.
- Centro educativo para profesionales y la comunidad en la prevención de discapacidades y enfermedades crónicas.
- Centro vigilante de los aspectos bioéticos inherentes a la aplicación de los avances de la revolución genética a la medicina - *primun non nocere* -.

La integración organizativa y física del CPD al HNN permite una valiosa interacción entre el Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal

y de Alto Riesgo, que ocupará la mayor parte del edificio, con los Servicios Clínicos Especializados del Hospital; de esta manera se puede lograr un mejor tratamiento médico, consejo genético y seguimiento de los pacientes detectados. Para facilitar el logro de este fin el Servicio de Genética y Metabolismo del HNN, del cual depende el PNT, estará convenientemente localizado en el edificio del CPD.

Con la sección de cómputo del CPD, será posible obtener una base de datos, sistemáticamente recolectados en el proceso del tamizaje. Mediante proyectos específicos de investigación que utilicen este valioso recurso, se podrá obtener información útil para establecer políticas en diferentes áreas de la salud pública.

La oficina de la Asociación Costarricense para el Tamizaje y la Prevención de Discapacidades en el Niño (ASTA), instrumento decisivo en el desarrollo y mantenimiento del PNT así como del CPD, está convenientemente localizada en el edificio del CPD.

En el futuro, dadas las condiciones políticas y económicas favorables, el CPD estaría en capacidad de extender su área de acción a nivel regional, especialmente Centroamérica y el Caribe.

REFERENCIAS

1. Estado de la Nación. N° 8, 2001. En desarrollo humano sostenible. Proyecto Estado de la Nación. Editorama, Costa Rica.
2. de Céspedes C. Nutrición en Costa Rica. Cuadernos de Nutrición, México. 1991; 14: 33-37.
3. de Céspedes C, Umaña L, Yock I, Bustamante M, Atkins TL. Frecuencia y demanda de atención médica de las enfermedades genéticas en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Acta Ped Cost, 1996; 10:53-60.
4. de Céspedes C, Santiesteban 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.
5. de Céspedes C, Santiesteban I, Rojas E, Ortiz D. Detección de fenilcetonuria y otros errores congénitos del metabolismo en Escuelas de Enseñanza Especial de Costa Rica. Rev Costarr Cienc Med 1984; 5: 17-25.
6. de Céspedes C, Umaña L, Tuna V de, Apéstegui A, Trejos R, Araya JR. Programa para la detección neonatal masiva de errores congénitos del metabolismo en Costa Rica. Estudio Piloto. V Congreso Nacional de Pediatría, San José, Costa Rica, noviembre 1983.
7. de Céspedes C, Tuna V de, Umaña L, Trejos R, Rodríguez J, Nanne C, Feoli JC. Neonatal screening for PKU and MSUD in Costa Rica. IV National Symposium on Newborn Screening, Columbus, Ohio, 1985.
8. de Céspedes C., Trejos R., Umaña L., Artavia E., Casco T., Rodríguez S., Cunningham L. Nationwide Neonatal Screening for congenital hypothyroidism, phenylketonuria and maple syrup urine disease in Costa Rica. Abstract 0-2, pág. 17. 11th National Neonatal Screening Symposium, Corpus Christi, Texas, setiembre 25-30, 1994 (Abstract seleccionado en: Infant Screening Newsletter of the ISNS, 1995; 18:12).
9. de Céspedes C., Trejos R., Umaña L., Artavia E., Casco T., Rodríguez S., Cunningham L. Tamizaje neonatal masivo de hipotiroidismo congénito y enfermedades metabólicas hereditarias en Costa Rica: 1990-1995. Revista Costarricense de Salud Pública. 1996; 5:1-2.

10. Casco T, Trejos R, Artavia E, Saborío M, Abarca G, Sánchez A, de Céspedes C. Programa de Tamizaje Neonatal en Costa Rica. II Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal. Santiago, Chile, octubre 24-27, 1999.
11. Casco T, Trejos R, de Céspedes C. Programa de Tamizaje Neonatal en Costa Rica: Diez años de experiencia. 1990-2000. III Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal. Cartagena, Colombia, octubre 21-24, 2000. Memorias, pg 47.
12. de Céspedes C. Las enfermedades metabólicas hereditarias en los países emergentes lecciones desde Costa Rica. XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, Puerto Vallarta, Jalisco, México, noviembre 3-8, 2002.
13. Velázquez A, de Céspedes C, DeVivo DC, Costin G, Shaw KNF. Hepatic metabolites and uric acid excretion in fructose-1,6-diphosphatase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1988; 11: 303-304.
14. de Céspedes C, Estrada Y, Calzada LD, Loría AR, Apéstegui A, Fuscaldo C, Vargas E. Diagnóstico y tratamiento de las glucogenosis hepáticas. I Congreso Centroamericano de Endocrinología y Metabolismo, San José, Costa Rica, noviembre 1981.
15. de Céspedes C, Loría AR, Estrada Y, Sweetman L, Nyhan WL. The diagnosis and management of pro-pionic acidemia. *Mongr Hum Genet* 1978; 9:80-83
16. Santos M., Kuzmin AI., Eisensmith RC., Goltsov A., Woo SLC., Barrantes R., de Céspedes C. Phenylketonuria in Costa Rica: Preliminary spectrum of PAH., mutations and their association with highly polymorphic haplotypes. *Human Heredity* 1996; 46:128-131.
17. Kolosha V, Anoaia E, de Céspedes C, Gitzelman R, Shih L, Casco T, Saborío M, Trejos R, Buist N, Tedesco T, Skach W, Mitelman O, Ledee D, Huang K, Stambolian D. Novel mutations in 13 probands with galactokinase deficiency. *Human Mutation* 2000; 15:447-453.
18. de Céspedes C, Thoene JG, Lowler K, Christensen HM. Evidence of inhibition of exodus of small neutral amino acids in non brain tissues of hyperphenylalaninemic rats. *J Inher Met Dis* 1989; 12: 166-180.
19. de Céspedes C, Thoene JG, Lowler K, Christensen HN. Leucine and tissue distribution of bulky and small neutral amino acids in rats: Dissociation between transport and insulin-mediated effects. *J Inher Met Dis* 1992; 15:145-154.
20. Guttmacher AE, Collins FS. *Genomic Medicine - A Primer*. *N Engl J Med* 2002; 347:1512-1520
21. Collins FS. Shattuck lecture - Medical and societal consequences of the human genome project. *New Engl J Med* 1999; 341:28-37.