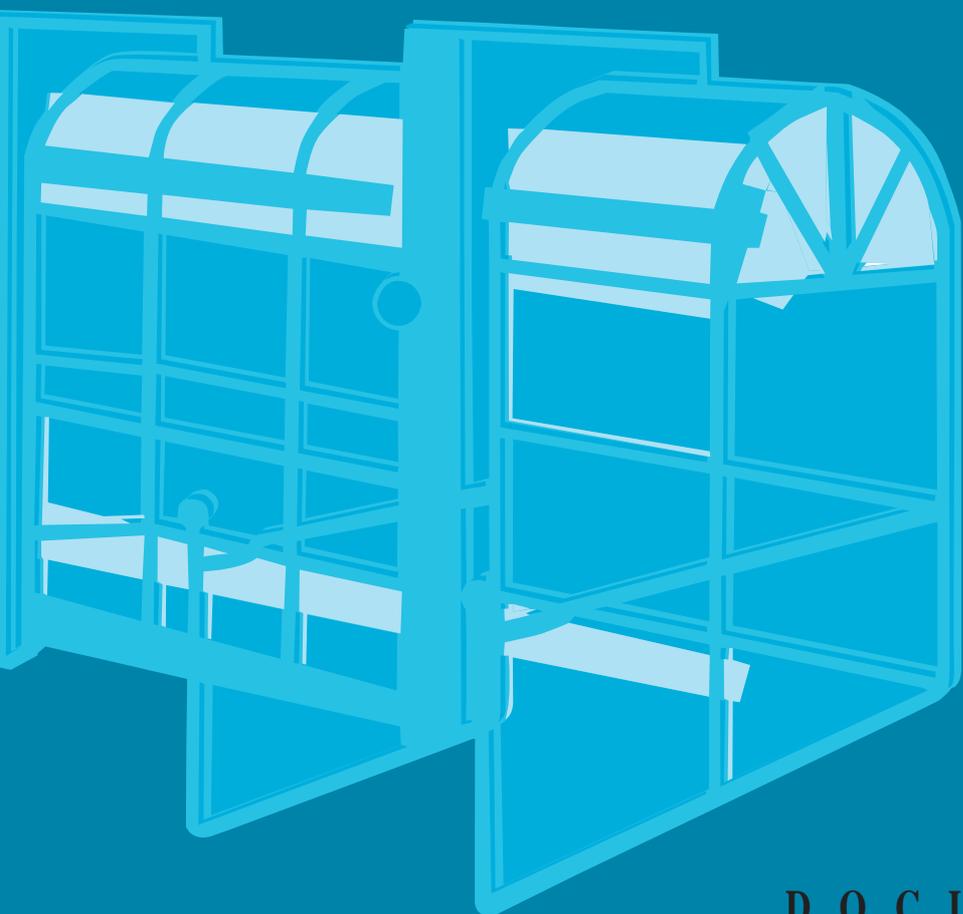


PREVENCIÓN DE RETARDO MENTAL Y OTRAS DISCAPACIDADES POR TAMIZAJE NEONATAL MASIVO EN COSTA RICA



PREMIO REINA SOFÍA 2002,
DE PREVENCIÓN DE DEFICIENCIAS

DOCUMENTOS • 66/2003



MINISTERIO
DE TRABAJO
Y ASUNTOS SOCIALES

REAL PATRONATO
SOBRE DISCAPACIDAD

**PREMIO REINA SOFÍA 2002,
DE PREVENCIÓN DE DEFICIENCIAS**

**PREVENCIÓN DE RETARDO MENTAL Y
OTRAS DISCAPACIDADES POR TAMIZAJE
NEONATAL MASIVO EN COSTA RICA**

Autores:

Carlos de Céspedes Montealegre

Manuel Saborío Rocafort

Rafael Trejos Montero

Tatiana Casco Porras

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

HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
Centro de Ciencias Médicas de la Caja Costarricense de Seguro Social

CENTRO PARA LA PREVENCIÓN DE DISCAPACIDADES

Autores

Carlos de Céspedes Montealegre

Presidente Asociación Costarricense para el Tamizaje y la Prevención de Discapacidades en el Niño (ASTA)

Asesor *ad honorem* Servicio de Genética y Metabolismo y Programa Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo

Manuel Saborío Rocafort

Vicepresidente Asociación Costarricense para el Tamizaje y la Prevención de Discapacidades en el Niño (ASTA)

Jefe Servicio de Genética y Metabolismo y Director Programa Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo

Rafael Trejos Montero

Tesorero Asociación Costarricense para el Tamizaje y la Prevención de Discapacidades en el Niño (ASTA)

Director Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo

Tatiana Casco Porras

Secretaria Asociación Costarricense para el Tamizaje y la Prevención de Discapacidades en el Niño (ASTA)

Jefe División Espectrometría de Masas, Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo

DOCUMENTOS: 66/2003

Memoria de la labor de investigación galardonada con la dotación para otros países de habla hispana de los Premios Reina Sofía 2002, de Prevención de Deficiencias.

EDITA: Real Patronato Sobre Discapacidad.

CUIDADO DE LA EDICIÓN Y DISTRIBUCIÓN: Centro Español de Documentación sobre Discapacidad, del Real Patronato. Serrano, 140. 28006 Madrid.

Tel. 91 7452449/46 – Fax. 91 4115502. - rp@futurnet.es

IMPRIME: Industrias Gráficas Caro S. L. Gamonal, 2. 28031 Madrid

Primera edición: Marzo de 2003, 500 ejemplares

NIPO: 214-03-005-4

Depósito legal: M-14822-2003

ÍNDICE

RECONOCIMIENTOS	5
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	9
TAMIZAJE NEONATAL MASIVO	12
<u>PROGRAMA NACIONAL DE TAMIZAJE NEONATAL</u>	
<u>MASIVO EN COSTA RICA</u>	
ENTORNO	15
DESARROLLO HISTÓRICO DEL TAMIZAJE NEONATAL EN COSTA RICA	16
OBJETIVOS GENERALES	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
META	17
COMPONENTES DEL PROGRAMA	18
OPERACIÓN DEL PROGRAMA	18
ANÁLISIS DE LABORATORIO	18
CONTROL DE CALIDAD	19
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
AMPLIACIÓN DEL PROGRAMA NACIONAL DE TAMIZAJE NEONATAL	23
Fibrosis Quística	25
Acidemias Orgánicas	26
<u>TAMIZAJE DE ALTO RIESGO</u>	
Academia Propiónica	27
Fenilcetonuria	28
Galactosemia	28
ESTUDIOS EXPERIENTALES EN ANIMALES	29
INVESTIGACIONES EN OTRAS ÁREAS RELACIONADAS CON DEFICIENCIAS	29
<u>ASOCIACIÓN COSTARRICENSE PARA EL TAMIZAJE Y LA PREVENCIÓN DE DISCAPACIDADES EN EL NIÑO</u>	
FINES	31
	32

ACTIVIDADES	33
<u>CENTRO PARA LA PREVENCIÓN DE DISCAPACIDADES</u>	35
MISIÓN	36
VISIÓN.....	37
<u>REFERENCIAS</u>	39

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 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 Clark, 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 explícitamente 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 atendió 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.

RESUMEN

Presentamos la trayectoria, organización y resultados del Programa Nacional de Tamizaje Neonatal en Costa Rica (PNT), que se ha llevado a cabo en forma ininterrumpida por espacio de doce años.

Costa Rica presenta en la actualidad una alfabetización del 95%, una tasa de mortalidad infantil de 10.8 y una esperanza de vida de 75.6 años para los hombres y de 79.9 años para las mujeres. El control de las enfermedades infecciosas y parasitarias, así como de la desnutrición severa, ha dado lugar a un predominio de enfermedades crónicas con un perfil de patología semejante al de un país desarrollado.

La observación clínica, sobre todo a partir de la década de los 70s, de un número creciente de pacientes con retardo mental y otras discapacidades provocadas por hipotiroidismo congénito y enfermedades metabólicas hereditarias que hubieran sido, sin embargo, prevenibles en muchos casos con un diagnóstico y tratamiento tempranos, nos llevó a la decisión de implementar en forma sistemática el tamizaje neonatal masivo para estos trastornos en nuestro país. La existencia de un solo Sistema de Seguridad Social en Costa Rica, que comprende desde la atención primaria en salud hasta los hospitales de atención terciaria, con un solo Hospital de Niños para todo el país, así como las facilidades de comunicación, son factores que ofrecían en principio condiciones favorables para este esfuerzo, aun en un país en vías de desarrollo. Así, en marzo de 1990, se inició oficialmente el PNT. Las enfermedades incluidas desde el principio son: el hipotiroidismo congénito, la fenilcetonuria y la enfermedad del jarabe de arce. La hiperplasia suprarrenal congénita y la galactosemia se introdujeron en enero de 2002 después de un programa piloto previo en 1999-2000.

A febrero de 2003, se ha realizado la “prueba del talón” a 750.803 niños, para una cobertura, del 95,1% de todos los recién nacidos del país; se han detectado, confirmado y tratado: 222 niños con hipotiroidismo congénito, 19 con fenilcetonuria, 16 con la enfermedad del jarabe de arce, 11 con hiperplasia suprarrenal congénita y 7 con galactosemia, para un total de 275 niños, a quienes se les ha prevenido retardo mental, otras discapacidades y aun la muerte.

Se ha iniciado un estudio piloto para el tamizaje neonatal de fibrosis quística y se espera iniciar a mediano plazo el tamizaje de hemoglobinopatías y de toxoplasmosis. Se está finalizando el proceso de estandarización de la técnica de espectrometría de masas en

tándem (MS/MS) con miras al tamizaje neonatal de acidemias orgánicas, después de un proceso inicial de tamizaje de “alto riesgo”.

Presentamos así mismo, referencias de trabajos de investigación clínica y básica realizados por nuestro grupo, conducentes a comprender las características genético-epidemiológicas en nuestro medio y a mejorar, al menos en principio, el diagnóstico específico y el tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.

El edificio del Centro para la Prevención de Discapacidades (CPD) del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, recién inaugurado, fue diseñado y construido en función de las necesidades de optimización y ampliación del tamizaje en Costa Rica. En este Centro se logra integrar el Laboratorio de Tamizaje Neonatal con el Laboratorio de Alto Riesgo así como la confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. La integración física y organizativa con el resto de los servicios especializados del Hospital, facilita así mismo cumplir con el objetivo fundamental del tamizaje, cual es el tratamiento oportuno de los casos detectados. El CPD que entró en funciones el 23 de setiembre de 2002, representa además la puerta que le abre Costa Rica a la práctica de la Medicina del siglo XXI, basada en la predicción por medio del tamizaje, la prevención y el tratamiento individualizado, lo cual se espera lograr en gran parte gracias a los avances del Proyecto del Genoma Humano, que deberán aplicarse, sin embargo, con base en principios bioéticos fundamentales.

INTRODUCCIÓN

Costa Rica, al abolir oficialmente el ejército en 1949, ha invertido socialmente sus escasos recursos económicos, fundamentalmente en educación y salud. Así, la alfabetización actualmente es del 95% y desde fines de los años 70s presenta un perfil de patología propio de un país desarrollado. En el año 2002 se registró una tasa de mortalidad infantil de 10.8 y una 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 de las diarreas y otras enfermedades infecciosas, las parasitosis y la desnutrición severa (2), emergen enfermedades crónicas como trastornos cardiovasculares, cáncer, malformaciones congénitas, enfermedades metabólicas y trastornos psiquiátricos (3). Medidas de salud pública como la provisión de agua potable, los programas de vacunación masiva y el acceso universal a los servicios esenciales de salud, son la base fundamental sobre la que se desarrolló esta transición epidemiológica; tales acciones, relativamente simples, deben desde luego mantenerse para evitar un retroceso, pero se debe ir mucho más lejos en el caso de las enfermedades crónicas, ya que su prevención es mucho más compleja y requiere de enfoques basados en nuevas tecnologías.

La prevención de la enfermedad, junto con la promoción de la salud y la atención médica, es uno de los componentes esenciales de las políticas de salud; es una forma de ahorrar en sufrimiento humano y gastos en salud. La prevención de la enfermedad, no obstante que se le han señalado limitaciones a la siguiente clasificación (4), puede considerarse a tres niveles:

- ◆ Prevención primaria: evitar que se presente la enfermedad.
- ◆ Prevención secundaria: detección temprana de una enfermedad y así evitar o minimizar sus consecuencias.
- ◆ Prevención terciaria: Rehabilitación.

El tamizaje es el examen de salud en poblaciones asintomáticas; puede ser masivo, aplicándose en este caso a toda la población o selectivo, llamado también de “alto riesgo”. Una definición de tamizaje más informativa es: *la aplicación de procedimientos a poblaciones o grupos de población, con la intención de clasificarlas en dos grupos: uno con alta probabilidad de ser afectada por condiciones fatales o discapacitantes y el otro grupo con baja probabilidad de incurrir en las mismas condiciones. El grupo con alta probabilidad es referido a los servicios de salud para un diagnóstico definitivo y su seguimiento.*

Para que el tamizaje sea científico y éticamente válido, debe llenar una serie de condiciones, como la disponibilidad de una prueba confiable y de bajo costo, la seguridad de una pronta decisión diagnóstica en los individuos detectados y sobre todo un tratamiento y seguimiento adecuados en los pacientes confirmados (5). Hasta ahora el único ejemplo exitoso de tamizaje masivo es el de enfermedades congénitas, tales como los trastornos metabólicos hereditarios o errores congénitos del metabolismo y el hipotiroidismo (6). El alto riesgo está dado fundamentalmente por antecedentes familiares de enfermedades como las cardiovasculares, situaciones epidemiológicas, ej. SIDA en homosexuales o signos clínicos inespecíficos como es el caso de algunas de las enfermedades metabólicas hereditarias, en las cuales el tamizaje masivo no puede aplicarse por el momento (ver adelante Tamizaje de Alto Riesgo).

La Revolución Genética, provocada por el desarrollo de la tecnología de recombinación del ADN o ingeniería genética y el avance del Proyecto del Genoma Humano (PGH), nos presenta la oportunidad de practicar la Medicina con un enfoque preventivo, al identificar en forma temprana factores de riesgo para enfermedades comunes como las cardiovasculares, autoinmunes, diabetes, cáncer y trastornos psiquiátricos, prácticamente todas con componentes genéticos que, al interactuar con factores ambientales específicos contribuyen en mayor o menor grado en su causalidad. De acuerdo con este nuevo Paradigma Genético de la Salud y la Enfermedad, la prevención de las enfermedades más comunes en el adulto debe iniciarse en edades tempranas (7).

La medicina del siglo XXI estará entonces basada cada vez más en predicción por medio de tamizaje, prevención e intervención individualizada (8). Con este enfoque se podrá evitar o retardar la aparición de muchas de esas enfermedades, o al menos minimizar sus consecuencias a través de modificaciones en el estilo de vida, la dieta o por medio de intervenciones terapéuticas novedosas derivadas del PGH. Estas intervenciones serán más efectivas cuanto mejor se conozca la fisiopatología de las enfermedades a nivel celular, al identificar alteraciones específicas a nivel molecular y así diseñar medicamentos que reviertan esas alteraciones. De acuerdo con un perfil genético individual, obtenido por marcadores en el ADN como los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), identificados por microchips (8), se podrá individualizar el tratamiento con medicamentos para cada paciente, lográndose mayor efectividad y al mismo tiempo eliminar o disminuir los efectos secundarios indeseables, metas de la farmacogenómica (9). La terapia génica, o sea la introducción de un gen normal para sustituir la función de un gen homólogo afectado, está siendo objeto de intensa investigación tanto a nivel básico como clínico; conforme se avance en la aplicación clínica de esta forma revolu-

cionaria de tratamiento, efectivamente curativa, se abrirá el tamizaje a un número creciente de enfermedades que no se incluyen en la actualidad en programas de tamizaje, por la limitación ética de no poder ofrecer tratamiento a un individuo diagnosticado con una enfermedad incurable.

Kaback (10) clasifica convenientemente las aplicaciones del PGH al tamizaje en tres tipos:

1. *Diagnóstico de una enfermedad en etapa presintomática.* Existe experiencia exitosa con esta aplicación en los programas de tamizaje neonatal masivo de trastornos congénitos como el hipotiroidismo y las enfermedades metabólicas hereditarias, objeto fundamental de la presente Memoria. Aunque el beneficio con estos ejemplos es universalmente aceptado, existe controversia en cuanto a la ética del diagnóstico pre-sintomático de enfermedades de inicio tardío, para las cuales no existe tratamiento, ej. la enfermedad de Huntington.
2. *Predisposición aumentada a desarrollar una enfermedad.* La diferencia con el caso anterior es que aquí se trata de estimar en un individuo la probabilidad estadística de desarrollar una enfermedad que aún no está presente. Esta es una de las aplicaciones del PGH que ha creado una gran expectativa. Se debate intensa y públicamente acerca del valor predictivo de tests de ADN que identifican individuos a riesgo de padecer, por ejemplo cáncer de mama o de colon, extensivos en el futuro a diabetes melitus, enfermedad arterial coronaria, enfermedad bipolar, esquizofrenia y Alzheimer. Los resultados, aunque promisorios, no son concluyentes por ahora en la gran mayoría de los casos (9).
3. *Identificación de individuos a riesgo de transmitir una enfermedad hereditaria.* En este caso se aplican tests en adultos jóvenes en busca de alteraciones bioquímicas o de mutaciones a nivel del ADN, que no tienen nada que ver con su salud actual o futura pero que conllevan el riesgo de enfermedad hereditaria en su descendencia. Es el conocido clásicamente como tamizaje genético. Ejemplos de este enfoque son el tamizaje de heterocigotos en trastornos recesivos como la enfermedad de Tay Sachs, la beta talasemia y más recientemente la fibrosis quística. Al identificar parejas a riesgo, se puede lograr progenie no afectada por medio de consejo genético, que incluye el diagnóstico prenatal y el aborto.

Nuestros esfuerzos por prevenir discapacidades en Costa Rica se pueden poner en perspectiva, tomando esta clasificación de Kaback. Nuestro **Programa Nacional de Tamizaje Neonatal** corresponde enteramente con el tipo 1 (prevención secundaria). **El Centro para la Prevención de Discapacidades** ha sido creado con la misión de ampliar y optimizar el PNT, pero al mismo tiempo con la visión de proyectarse en el futuro a la prevención de la enfermedad, conforme los avances del PGH y la ética lo permitan (tipo 2 o prevención primaria).

El tipo 3 no está contemplado por el momento en Costa Rica como programa de salud pública, debido a consideraciones de índole bioético, religioso y legales como la prohibición del aborto.

TAMIZAJE NEONATAL MASIVO

La posibilidad de realizar pruebas de laboratorio en una pequeña muestra de sangre que se conserva por largo tiempo en un papel filtro, gracias al trabajo pionero de Robert Guthrie (11) permitió el inicio de programas de tamizaje neonatal masivo (TNM) que se llevan a cabo con éxito en países desarrollados desde mediados de la década de los 60s para la fenilcetonuria (PKU) con la prueba de inhibición bacteriana (BIA) desarrollada por el mismo Guthrie para la determinación de fenilalanina (12) y para el hipotiroidismo congénito (HC) a mediados de la década de los 70s, al implementarse la determinación de la tiroxina en la misma “tarjeta de Guthrie” (13).

En América Latina, además del nuestro, existen Programas Nacionales de TNM en Brasil, México, Chile, Cuba y Uruguay. Se han iniciado en forma parcial en Argentina, Venezuela y Colombia (14).

Además de la PKU y el HC, se incluyen dentro del tamizaje masivo otras enfermedades, dependiendo de características epidemiológicas locales y de recursos disponibles (6). La introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) (15) y eventualmente del análisis de ADN (16) abre la posibilidad de expansión del TNM a un número creciente de enfermedades.

El objetivo fundamental de los programas de TNM es la prevención del retardo mental, otras discapacidades como cataratas, problemas del desarrollo e inclusive la muerte, al detectar y tratar a los pacientes en forma temprana, idealmente antes del mes de edad.

Además de evitar el costo moral que representan estas enfermedades para el paciente, su familia y la sociedad en general, los programas de TNM evitan gastos de atención médi-

ca mal dirigida e infructuosa y de educación especial, todo ante la disminución del ingreso de los padres por limitaciones de trabajo fuera del hogar. De hecho, un informe de la Organización Mundial de la Salud señala que por cada caso detectado en programas de TNM que incluyan al HC y a la PKU, el sistema de salud ahorra aproximadamente 100.000 dólares (17). En un estudio realizado por nuestro grupo hace aproximadamente dos décadas, se estimó que por cada colón que se invierte en un programa de tamizaje neonatal como el que tenemos actualmente, se ahorran 5.1 colones (18). Es de hecho reconocido por pediatras y subespecialistas, el ahorro en esfuerzo, dinero y notablemente en ansiedad para la familia, del propio médico y demás personal de salud, al contar con una definición diagnóstica en forma temprana, evitando consultas, internamientos, exámenes de laboratorio y gabinete, la mayoría de las veces para llegar a un diagnóstico tardío con consecuencias irreparables, en medio de la desconfianza que estas situaciones generan en los padres, deteriorándose la relación médico-familia, tan importante en el seguimiento de una enfermedad crónica (19).

**PROGRAMA NACIONAL DE TAMIZAJE
NEONATAL MASIVO EN COSTA RICA**

ENTORNO

La Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) es una institución autónoma que centraliza los hospitales y centros de salud estatales del país. El Ministerio de Salud ha pasado a tener una función rectora, de forma que ha trasladado los servicios de atención primaria a la CCSS, organizados como Equipos Básicos de Atención Integral de Salud (EBAIS) distribuidos en todo el país para un total de novecientos doce así como Clínicas, Hospitales Regionales y Hospitales de Atención Terciaria en San José la capital, con un solo Hospital de Niños especializado en el país. Esta organización, las facilidades de comunicación telefónica, terrestre y aun aérea o marítima, en un territorio de escasos 52.000 km², con 4.000.000 de habitantes, ofrece condiciones favorables para el funcionamiento de un programa de TNM (1).

DESARROLLO HISTÓRICO DEL TAMIZAJE NEONATAL EN COSTA RICA

Después de estudios en grupos de pacientes con alto riesgo de estar afectados por una enfermedad metabólica hereditaria (EMH) (20,21,22,23) y de estudios piloto dirigidos a implementar el tamizaje neonatal masivo, (24,25,26,27) todos realizados por nuestro grupo en Costa Rica, el Programa Nacional de Tamizaje Neonatal (PNT) se inició en nuestro país en marzo de 1990 en forma masiva, gracias al apoyo económico de la Junta de Protección Social de San José, cumpliéndose de esta manera con el Decreto Ejecutivo N° 19504-S, publicado en La Gaceta del 23 de marzo de 1990. La Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) aprobó la institucionalización de este Programa por medio de un Convenio de Cooperación suscrito además de la CCSS, por el Ministerio de Salud, el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (HNN) y la Asociación Costarricense para el Tamizaje y la Prevención de Discapacidades en el Niño (ASTA). Inicialmente y hasta junio de 1998, participó también en el Programa el Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), adscrito al Ministerio de Salud. En ese mismo año el Ministro de Salud emitió nuevo decreto, N°23931-S que excluyó oficialmente al INCIENSA y fundió en uno solo el Laboratorio de Tamizaje Neonatal y el de Alto Riesgo; éste último venía funcionando desde 1976 como la división de Bioquímica del Laboratorio de Investigación del HNN.

El progreso de nuestro PNT, ha sido reportado en diferentes publicaciones, principalmente congresos nacionales e internacionales (28, 29, 30,31,32,33,34,35,36,37).

Las enfermedades incluidas ininterrumpidamente desde el inicio del Programa en marzo de 1990 y a lo largo de estos doce años son:

- ◆ Hipotiroidismo Congénito (HC).
- ◆ Fenilcetonuria (PKU).
- ◆ Enfermedad del Jarabe de Arce (MSD).

Después de un plan piloto realizado durante los años 1999-2000, se inicia oficialmente en enero de 2002, el tamizaje de:

- ◆ Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC).
- ◆ Galactosemias:
 - Deficiencia de uridil-transferasa (Galactosemia “clásica”, Def. GALT).
 - Deficiencia de galactoquinasa (Def. GALK).

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, enfermedad del jarabe de arce, hiperplasia suprarrenal congénita y galactosemia.
- ◆ 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 flujograma (fig. 1).

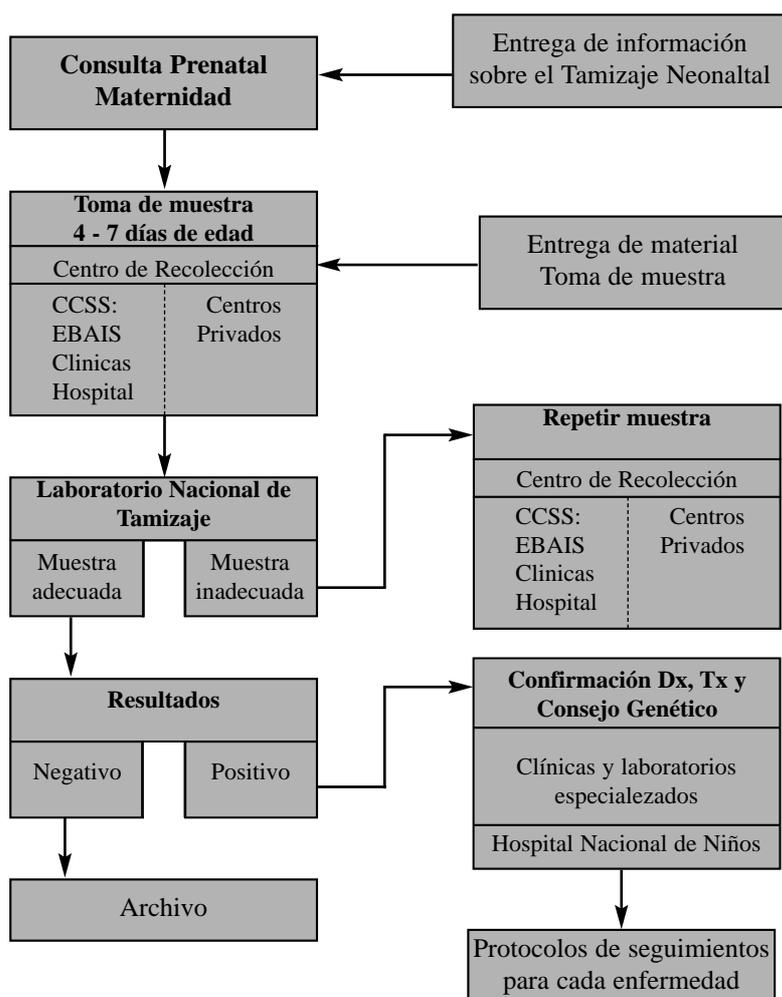


Figura 1. Flujograma del tamizaje neonatal. Costa Rica.

Desde la consulta prenatal y/o en la maternidad donde se realiza el parto, se instruye a la madre y se le entrega un folleto explicativo, para que se presente con el niño a los 4 - 7 días de edad al EBAIS o Clínica, según corresponda a su domicilio. De acuerdo con el Decreto, es obligatorio para el personal de salud tomar la muestra en los días indicados. En el caso de los niños hospitalizados se les toma la muestra en el período indicado, independientemente de su condición de salud.

En el Carné de Salud del Niño, en la misma página donde se indica el esquema de vacunación, existe un espacio para registrar la toma de la "Prueba Metabólica".

Una vez en la Clínica o Centro de Salud, se toman unas pocas gotas de sangre por punción capilar en el talón del niño, las cuales se recogen en un papel filtro Schleicher & Schuell 903 ("tarjeta de Guthrie"). De acuerdo con el Decreto Ejecutivo, los consultorios y laboratorios clínicos privados pueden realizar la toma de la muestra en forma voluntaria y gratuita. Al mismo tiempo que se toma la muestra de sangre, se llena una boleta con datos esenciales sobre el niño, incluyendo en forma importante el teléfono y la dirección de la madre para su localización en caso de un resultado positivo. Esta boleta lleva una copia para el expediente del niño y otra para el centro de recolección correspondiente. Para minimizar la posibilidad de confusión de muestras, la boleta original tiene unido en su extremo derecho el papel filtro, ambos comparten un mismo número y código de barras, que permite automatizar el sistema de recepción y codificación de la muestra.

La muestra con la sangre seca es estable por mucho tiempo, lo que permite enviarla por correo regular o más frecuentemente por el correo interno de la CCSS al Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo, que actualmente ocupa la mayor parte del edificio del Centro para la Prevención de Discapacidades (CPD) (ver adelante). La especialización necesaria del personal técnico y el control estadístico es factible en el tanto en que se centralice todo el proceso de registro y procesamiento de las muestras. Además, la motivación del personal se incrementa al concentrarse en un solo lugar los casos positivos iniciales y el apoyo para el seguimiento de los niños afectados.

ANÁLISIS DE LABORATORIO

En el cuadro 1 se enumeran las enfermedades incluidas actualmente en el PNT, el analito medido en la "mancha seca de sangre", el método de laboratorio utilizado en cada caso y el punto de corte para considerar un resultado como positivo. Para cada analito se perfora un disco de 3mm de diámetro en la "mancha seca de sangre"

Cuadro 1
Enfermedades incluidas en el Programa Nacional de
Tamizaje Neonatal de Costa Rica.

Enfermedad	Analito	Método	Punto de corte
Hipotiroidismo Congénito	TSH	IFMA	16 UI/ml
Fenilcetonuria	Fenilalanina	BIA	4mg/dl
Jarabe de Arce	Leucina	BIA	4mg/dl
Hiperplasia Suprarrenal Congénita*	17 – OHP	IFMA	20ng/ml
Galactosemia*	Galactosa	EFA	13mg/dl

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

Las pruebas iniciales de laboratorio para el tamizaje neonatal, consisten en la determinación de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (38) y de la hormona 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) (39), ambas por un método inmunofluorométrico (IFMA) automatizado, con base en la tecnología Auto Dissociation Enhancement Lanthanide Fluorometric Immunoassay (AUTODELFIA). La determinación de los aminoácidos fenilalanina y leucina se realiza por la prueba clásica de inhibición bacteriana de Guthrie (BIA) (12). La galactosa se determina por un método enzimático-fluorométrico (EFA) (40). Cuando estas sustancias se encuentran elevadas por arriba de límites preestablecidos (punto de corte), se le da seguimiento al paciente para su confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento en las Clínicas de Enfermedades Metabólicas Hereditarias del Servicio de Genética y Metabolismo y en el Servicio de Endocrinología, ambos localizados en el HNN. La confirmación diagnóstica de las enfermedades metabólicas hereditarias fenilcetonuria, galactosemia y jarabe de arce, se realiza en el Laboratorio de Alto Riesgo, integrado desde el año 2000 con el Laboratorio de Tamizaje Neonatal. La confirmación diagnóstica del Hipotiroidismo Congénito y de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita, se realiza en el Laboratorio de Hormonas del Laboratorio Clínico del mismo Hospital.

CONTROL DE CALIDAD

La centralización de las pruebas en un solo laboratorio es un requisito indispensable, comprobado en su eficacia, en cualquier programa de tamizaje neonatal masivo. Además del costo prohibitivo de contar con equipos especializados costosos en diferentes laboratorios, el estricto control de calidad obviamente necesario en este tipo de programa, sólo puede realizarse en un laboratorio central, en nuestro caso el Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo o Laboratorio Central de Tamizaje, único en todo el país. Esto hace posible que nuestro Laboratorio esté convenientemente afiliado desde el año de 1992 al Programa de Aseguramiento de Calidad de los Centros para el Control de la Enfermedad de Atlanta, Georgia, USA, con resultados óptimos.

Una de las preocupaciones naturales en un programa de tamizaje es mantener a un mínimo la necesidad de llamar a una familia para confirmar un resultado positivo en la muestra inicial. En el cuadro 2 se observa que el porcentaje de falsos positivos para el HC, la PKU y la MSD se ha mantenido en niveles razonables, con cifras muy similares a las reportadas en programas de tamizaje neonatal masivo de reconocida trayectoria en otros países (6). En cuanto a la HSC y la Galactosemia, de reciente introducción al Programa, el porcentaje de falsos positivos es relativamente elevado, sin embargo se espera que estas cifras mejoren con el tiempo, lo cual ya se está observando en el caso de la HSC, en que la cifra para el año 2002 es de 0,1% de falsos positivos

Cuadro 2
Porcentaje de falsos positivos, y falsos negativos según enfermedad y metodología empleada
Programa Nacional de Tamizaje Neonatal de Costa Rica

Enfermedad	Método	Falsos positivos	Falsos negativos
Hipotiroidismo Congénito	IFMA*	0,02%	0,0004%
Fenilcetonuria	BIA	0,01%	0,0%
Jarabe de Arce	BIA	0,007%	0,0%
Galactosemia	IFMA	0,2%	0,0%
Hiperplasia Suprarrenal Congénita	IFMA	0,06%	0,0%

*Significado de abreviaturas en el texto

La confirmación o exclusión del diagnóstico generalmente se logra realizar en un máximo de tres días, la mayoría de las veces de uno a dos días después de que la familia es notificada de un resultado positivo en la muestra inicial.

En los trece años de operación del PNT se han presentado tres casos de HC falsos negativos. El primero en 1996 se dio por defecto de la técnica utilizada, aunado a inexperiencia por parte del Programa en el seguimiento de muestras ambiguas. El segundo caso en 1998 se debió a un error en el manejo de la papelería. El tercer caso se debió a un defecto en la técnica de laboratorio. Según amplia experiencia en programas de otros países, la frecuencia de falsos negativos para el HC es de 1 de cada 100.000 niños tamizados (41)

En una evaluación de nuestro PNT en el año 2000, acerca de la edad de toma de la muestra y del tiempo de tránsito del sitio en que se tomó al Laboratorio Central de Tamizaje, se encontró que la edad promedio era de 5 días y el tiempo de tránsito promedio de 8 días, lo cual puede considerarse como muy satisfactorio.

Existe un contrato entre la CCSS y la empresa “Correos de Costa Rica”, en el cuál esta última se compromete a recoger las muestras y enviarlas diariamente al Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo, lo cual se espera mejore sustancialmente aún más el tiempo de tránsito.

La toma de la muestra de sangre del talón del niño, aunque relativamente sencilla, requiere destreza para lograr que la sangre, más viscosa en el período neonatal que en edades mayores, fluya adecuadamente. Es importante señalar que para cada niño se utiliza una lanceta desechable con un mecanismo que limita la profundidad de la punción. Hemos hecho esfuerzos por capacitar al personal de salud en la toma adecuada de la muestra; detrás de la boleta para los datos del niño, están impresas las instrucciones detalladas del proceso. Se trata de poder disminuir cada vez más la necesidad de volver a punzar al niño o de solicitar una segunda muestra con la consiguiente pérdida de tiempo, al descubrirse que es insatisfactoria una vez que ha llegado al Laboratorio Central de Tamizaje. En la fig. 2 se muestra la evolución del porcentaje anual de muestras insatisfactorias. Se esperaba disminuir aún más la cifra más baja de 1.4% alcanzada en el año 2001. La introducción de dos enfermedades más en enero de 2002, la HSC y la Galactosemia, sin embargo, demanda obviamente de discos adicionales a ser perforados de la “mancha seca de sangre”, con lo que se aumenta la exigencia para calificar una muestra como satisfactoria, de ahí la cifra más elevada de 2.0 para 2002.

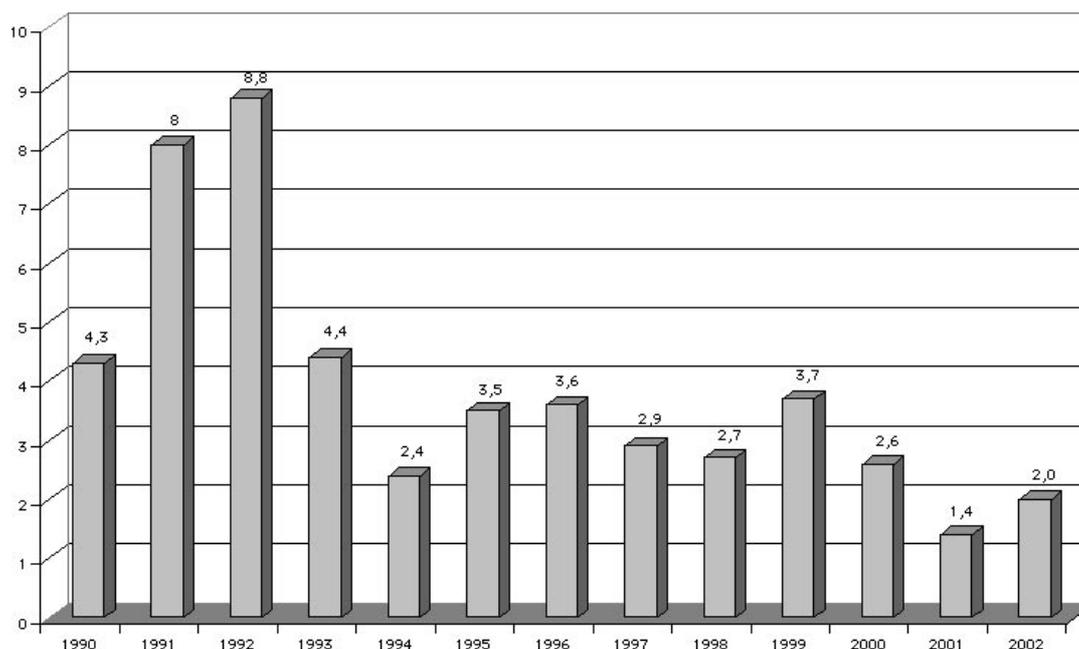


Figura 2. Evolución de las muestras insatisfactorias.
Programa Nacional de Tamizaje Neonatal Costa Rica

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La evolución de la cobertura a través de 12 años 3 meses de operación oficial e ininterrumpida del PNT, se presenta en la figura 3. En el año de 1990 la cobertura fue muy baja debido a la necesidad de concientizar al personal de atención primaria en salud para una nueva tarea de índole preventiva, la toma de la muestra, registro de datos del niño y la madre así como la localización de pacientes. La necesidad de superar barreras burocráticas fue un factor de mucho peso en este lento despegue. En los años subsiguientes el aumento en cobertura ha sido progresivo hasta llegar a un 95,1% a junio de 2002. A febrero de 2003 se han tamizado 750.803 recién nacidos.

Seguimos aprovechando las oportunidades que nos ofrecen los medios masivos de comunicación en el país para tratar de alcanzar a mediano plazo la meta de una cobertura de un 100%, o al menos cercana a ese porcentaje ideal.

El total de casos detectados, confirmados y tratados en los 12 años 9 meses se presenta desglosado por enfermedad en el cuadro 3.

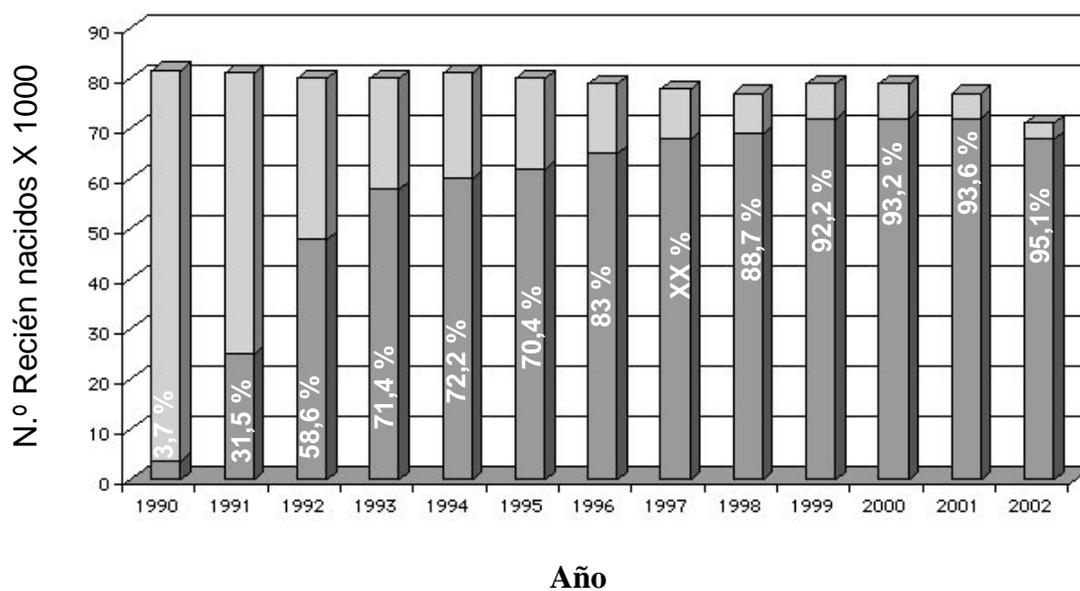


Figura 3. Cobertura 1990-2002.

Programa Nacional de Tamizaje Neonatal. Costa Rica

Cuadro 3

Casos detectados, confirmados y tratados

Programa Nacional de Tamizaje Neonatal de Costa Rica.

Marzo 1990 – Marzo 2003

Enfermedad	N.º 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 de 2002

A todos los niños afectados se les inicia el tratamiento en forma inmediata y se les da seguimiento en consultas ambulatorias periódicas, en los Servicios de Genética y Metabolismo y de Endocrinología del HNN. Prácticamente todos los niños evolucionan en forma satisfactoria. Los pacientes con la enfermedad del jarabe de arce representan un reto extraordinario, por la gravedad del cuadro clínico, que generalmente presentan en los primeros días de vida y algunos de ellos muestran en la actualidad cierto grado de retardo en el desarrollo psicomotor.

Si hacemos un estimado de la frecuencia a diciembre de 2002 de acuerdo con el total de las muestras analizadas, observamos que la cifra para el HC de 1:3.327 recién nacidos es similar a la encontrada en otros países (6). Por otro lado, llama la atención la relativa baja frecuencia observada hasta el momento para la PKU de 1:38.873. A este respecto, es lamentable señalar que se detectaron tardíamente 2 niños con PKU que no fueron llevados por sus padres a la toma la muestra, no obstante que el PNT ya estaba bien establecido. La relativa alta frecuencia de la MSD de 1:46.162 podría estar relacionada con la alta frecuencia de esta enfermedad reportada en poblaciones españolas (42).

Es muy prematuro hacer estimaciones de frecuencia de las enfermedades de reciente introducción a nuestro PNT. Sin embargo, la aparición de 11 casos de HSC en ese relativo corto tiempo, probablemente es reflejo de la aparente alta frecuencia de esta enfermedad observada a nivel clínico en nuestro HNN (43). Tres casos de los ocho de galactosemia corresponden a la forma “clásica” de esta enfermedad, lo cual contrasta con la observación clínica en nuestra consulta, que durante aproximadamente 25 años se habían diagnosticado sólo 2 casos de este tipo de galactosemia y por el contrario 11 casos de deficiencia de galactoquinasa (44), siendo esta última, con mejor respuesta al tratamiento, la que más bien motivó la inclusión de la determinación de galactosa en la “mancha seca de sangre”. Es importante señalar que de los 11 pacientes, 10 tuvieron que ser intervenidos quirúrgicamente por cataratas bilaterales (ver más adelante).

AMPLIACIÓN DEL PROGRAMA NACIONAL DE TAMIZAJE NEONATAL

La ampliación del tamizaje masivo a corto y mediano plazo se realiza o se planea realizar mediante estudios piloto para las siguientes enfermedades o grupos de enfermedades:

Fibrosis Quística

Se ha iniciado un estudio piloto con la determinación del tripsinógeno inmunoreactivo (IRT) en muestras de niños tamizados en nuestro PNT. Al mismo tiempo el Br. Biol. Manfred Sandí, está realizando su tesis de Maestría en Fisiología Celular en la Universidad de Costa Rica, identificando las mutaciones prevalentes del gen CFTR en ADN aislado de pacientes diagnosticados con fibrosis quística en el HNN.

Acidemias orgánicas

La Dra. Tatiana Casco Porras llevó con éxito el curso “Technology for Neonatal and Infantile Screening”, realizado en Sapporo, Hokkaido, Japón de enero 10 a marzo 27 de 2000. Como parte de la evaluación final de dicho curso, la Agencia Japonesa de Cooperación Internacional (JICA) solicitó plantear un proyecto piloto para iniciar un programa de tamizaje neonatal o para mejorar un programa existente. En nuestro caso, en vista de que ya existía un programa establecido, decidimos presentar un proyecto de tamizaje ampliado a la detección de acidemias orgánicas, utilizando la tecnología de espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Así, después de la visita de una misión japonesa a nuestro Laboratorio Central en agosto de 2001, donde se determinó la viabilidad del proyecto, se aprobó la donación de un espectrómetro de masas en tándem (MS/MS) marca Micromass, modelo Quattro micro. Este equipo nos fue entregado el 15 de marzo de 2002. En este momento se están realizando las pruebas de calibración así como de estandarización y optimización de la técnica, para un tamizaje de alto riesgo previo al tamizaje neonatal masivo. Estamos en la etapa de diseño y busca de financiamiento para proyectos piloto que introduzcan a las Hemoglobinopatías y a la Toxoplasmosis en el tamizaje neonatal.

La homocistinuria es actualmente objeto de tamizaje de alto riesgo en nuestro programa, eventualmente podría ser incluida en el tamizaje neonatal como se hace en otros países. Otras enfermedades a incluirse en el tamizaje neonatal a largo plazo, si se dan los medios necesarios serían: Deficiencia de biotinidasa, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), Sordera congénita.

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.

El trabajo realizado por nuestro grupo en el tamizaje de alto riesgo y en aspectos clínicos de las EMH, ha sido objeto de publicaciones y presentaciones en congresos nacionales e internacionales (45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56, 57).

A manera de ilustración, hemos logrado realizar, en colaboración con grupos de los Estados Unidos, investigación clínica básica en la acidemia propiónica, la fenilcetonuria y la galactosemia, así como estudios experimentales en modelos animales de la fenilcetonuria y de la enfermedad del jarabe de arce.

Acidemia propiónica. Esta es una de las EMH que se presentan con mayor frecuencia en nuestro Hospital. La confirmación diagnóstica en esta y otras acidemias orgánicas, ha sido necesario realizarla fuera del país, especialmente con la valiosa ayuda del Dr. Lawrence Sweetman (58), ahora en Baylor University Medical Center, Dallas, Texas. Inicialmente, con el Dr. Sweetman y el Dr. William L. Nyhan, entonces en la Universidad de California en San Diego, se logró demostrar respuesta a la biotina en una familia con varios casos de acidemia propiónica, lo cual hasta donde sabemos, había sido reportado sólo en una ocasión anterior (59,60,61).

Fenilcetonuria. Se realizaron estudios moleculares en varios de nuestros pacientes con PKU, en colaboración con los Dres. Randy Eisensmith y Savio LC Woo, entonces en el Baylor College of Medicine, Houston, Texas. Esta colaboración, no sólo nos permitió identificar mutaciones prevalentes en el gen de la fenilalanina hidroxilasa en nuestros pacientes, sino implementar las técnicas respectivas de laboratorio para detectarlas en nuestro medio (62,63,64, 65).

Galactosemia. Estudios metabólicos y enzimáticos realizados enteramente por nuestro grupo en Costa Rica (44), caracterizaron 11 pacientes en 8 familias costarricenses, previamente detectados por tamizaje de alto riesgo, con la variedad de galactosemia de muy baja frecuencia a nivel mundial, la deficiencia de galactoquinasa. Posteriormente se realizaron análisis de ADN en colaboración con el grupo del Dr. Dwight Stambolian, del Departamento de Oftalmología de la Universidad de Pensilvania, encontrándose una alta homogeneidad genética, con predominio de una sola mutación, presente en forma homocigota en la mayoría de los pacientes estudiados (66,67). Consideramos que estos resultados tienen especial relevancia para nuestro Programa.

Por un lado la aparente relativa alta frecuencia en nuestro país de una enfermedad eminentemente tratable justifica su inclusión en el tamizaje masivo. Por otro lado, la homogeneidad genética encontrada, plantea la posibilidad de reforzar el tamizaje neonatal de esta enfermedad con análisis de ADN como segundo test, lo que representaría uno de los pocos casos en que, hasta el momento, este tipo de análisis tiene aplicación en el tamizaje neonatal masivo (16).

ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN ANIMALES

Estudios de laboratorio en ratas sobre mecanismos de transporte en membranas celulares que expliquen alteraciones en la distribución de aminoácidos, observadas en pacientes con fenilcetonuria y con la enfermedad del jarabe de arce, fueron realizados POR C.d.C. en colaboración con los Dres. Halvor N. Christensen y Jess G. Thoene, entonces en los Departamentos de Bioquímica y de Pediatría, respectivamente, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Michigan, Ann Arbor.

El patrón de concentraciones de aminoácidos observado en pacientes con fenilcetonuria no tratados fue reproducido, hasta donde sabemos por primera vez en animales, en forma muy aproximada en nuestro modelo. Destaca en los resultados la contribución de mecanismos de transporte en tejidos no cerebrales, fundamentalmente músculo esquelético (68) generalmente ignorados en estudios similares que contemplan únicamente al cerebro.

Resultados similares se obtuvieron con el modelo animal de la enfermedad del jarabe de arce (69). Aunque estos resultados no tienen aplicación clínica inmediata, podrían servir de base para intervenciones terapéuticas que faciliten el tratamiento de estas enfermedades con mejores resultados para el paciente.

INVESTIGACIONES EN OTRAS ÁREAS RELACIONADAS CON DEFICIENCIAS

Previo al inicio del PNT en 1990, miembros de nuestro grupo hemos realizado investigaciones en otras áreas relacionadas con las deficiencias. Estudios sobre la situación del bocio endémico en escolares (70, 71,72) y del estado nutricional con respecto a la vitamina A en nuestra población (73,74) en su momento fueron determinantes en orientar las políticas de salud pública en relación con estos problemas, que de acuerdo con esos trabajos estaban bajo control y sirvieron de base para incrementar la conciencia sobre la necesidad de continuar con la yodación de la sal y por otro lado suspender la fortificación del azúcar con vitamina A.

Podemos agregar algunos estudios relevantes acerca de la persistencia del problema de la deficiencia de hierro en la mujer embarazada (73,75,76) y la repercusión de esta deficiencia a nivel de los cromosomas (77).

**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 la 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 éxito del Programa Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo en Costa Rica (PNT), demuestra que es factible aun en un medio en vías de desarrollo como el nuestro, implementar medidas preventivas que hagan frente en forma efectiva a los enormes retos que impone el nuevo perfil epidemiológico y nos anima a tratar de aplicar el tamizaje a un número creciente de enfermedades.

La implementación de un Programa de este tipo tiene sus dificultades en un país en vías de desarrollo como el nuestro. Es de notar la mística y tesón de los profesionales y técnicos involucrados durante estos 12 años en el PNT, sobre todo aquellos del Laboratorio Central de Tamizaje, que ha debido trasladarse en tres ocasiones al no contar con una sede física permanente.

La obligación moral de ampliar y optimizar el PNT, estimuló la idea de desarrollar un proyecto ambicioso con visión de futuro: el Centro para la Prevención de Discapacidades (CPD)³, un esfuerzo conjunto de la CCSS a través del HNN y de ASTA con el apoyo económico de la Junta de Protección Social de San José, del Club Activo 20-30 y la Teletón, de la empresa privada y organismos internacionales.

El CPD cuenta con un moderno edificio³, diseñado y construido con base en las necesidades actuales y futuras del PNT. La idea del CPD se expresa en los siguientes objetivos y metas que comprenden su misión y visión.

MISIÓN

- ◆ Disminuir el costo moral y económico de las 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 de tamizaje.
- ◆ Realizar investigación científica básica y aplicada en prevención de discapacidades provocadas por enfermedades crónicas en colaboración con grupos afines como universidades y otras instituciones, nacionales y extranjeras.

³El edificio del CPD fue inaugurado por el señor Presidente de la República, Dr. Miguel Angel Rodríguez Echeverría, el 3 de Mayo de 2002. Entró en servicio 23 de setiembre del año 2002.

VISIÓN

- ◆ El CPD 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 discapacidades y eventualmente de enfermedad.
- ◆ Centro para la implementación selectiva en Costa Rica de los avances del proyecto del Genoma Humano 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*-.

Es pertinente destacar ciertas características del CPD que permiten preveer una mayor eficiencia y eficacia del PNT en todos sus componentes a saber, detección, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y consejo genético:

- ◆ Ofrece mejores condiciones para la integración del Laboratorio Central de Tamizaje Neonatal con el Laboratorio de Alto Riesgo, en uno solo: el Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo.
- ◆ La confirmación diagnóstica de los casos de EMH detectados se realiza en ese mismo laboratorio.
- ◆ Médicos y profesionales de apoyo (nutricionista, trabajadora social) del Servicio de Genética y Metabolismo estarán integrados físicamente en el nuevo edificio del CPD.
- ◆ El CPD está integrado organizativa y físicamente al HNN, lo que permite una valiosa retroalimentación del Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo con las Clínicas especializadas para el tratamiento, consejo genético y seguimiento de los pacientes detectados por tamizaje, que padecen alguna de las enfermedades actualmente incluidas en el PNT y las que se agreguen en el futuro.
- ◆ Con la sección de Cómputo del CPD, será posible obtener una base de datos recolectados sistemáticamente en el proceso del tamizaje. Este recurso es fundamental en la optimización del PNT. Además, 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. Por ejemplo el contar con datos del recién nacido y de la madre, fecha de nacimiento, peso al nacer, edad gestacional, etc., se facilita la realización de estudios epidemiológicos.

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. Downie RS, Tannahill C, Tannahill A, eds. Health Promotion. Models and Values. 2nd edn. Oxford University Press, 1966, p50
5. American Academy of Pediatrics. Serving the Family from Birth to the Medical Home. A report from the Newborn Screening Task Force. Pediatrics. Supplement 2000;106:379-427.
6. Levy HL, Albers S. Genetic Screening of Newborns. In: Lander E, Page D, Lifton R. Eds. Ann Rev Genomics and Human Genetics. Ann Rev Palo Alto, CA 2000
7. Scriver CR, Laberge C, Clow CL, et. al. Genetics and Medicine: An evolving relationship. Science 1980; 200:946-952
8. Guttmacher AE, Collins FS. Genomic Medicine – A Primer. N Engl J Med 2002; 347:1512-1520
9. Collins FS. Shattuck lecture – Medical and societal consequences of the human genome project. New Engl J Med 1999; 341:28-37
10. Kaback MM. The Asilomar Process and the Human Genome Project. Perspect Biol Med 2001;44:230-234
11. Guthrie R. Blood screening for phenylketonuria. JAMA 1961; 178:863
12. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics 1963;32:338-343
13. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. J Pediatr 1975; 86:670-674

14. Memorias. III Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal. Cartagena, Colombia. Octubre 21 – 24, 2001
15. Levy HL. Newborn screening by tandem mass spectrometry : a new era. *Clin Chem* 1998;44:2401-2402
16. Zhang YH, McCabe LL, Wilborn M, Therrell BL, McCabe ER. Application of molecular genetics in Public Health: improved follow up in a neonatal hemoglobinopathy screening program. *Biochem Med Metab Biol* 1994;52:27-35
17. Bulyzhenkov V. Prevention and control of phenylketonuria. *WHO Bulletin* 1991;69:367:368
18. Chavarría S, de Céspedes C. Estudio costo/beneficio de la detección neonatal del hipotiroidismo y la fenilcetonuria en Costa Rica. I Congreso Centroamericano de Endocrinología y Metabolismo, San José, Costa Rica, noviembre 1981
19. Dodge JA. Why Screen for Cystic Fibrosis? A clinician's view. *Acta Paediatr. Supplement* 1999;432:28-32
20. de Céspedes C, Rodríguez J, Santisteban I, Nanne C, Orlich J. Patrones de excreción de aminoácidos urinarios en pacientes con trastornos mentales. XLIV Congreso Médico Nacional y II Congreso Centroamericano de Farmacología y Terapéutica. San José, Costa Rica, diciembre 1979
21. de Céspedes C, Santisteban I, Rojas E, Ortiz D. Detección de fenilcetonuria y otros errores congénitos del metabolismo en niños excepcionales de Costa Rica. I Congreso Centroamericano de Endocrinología y Metabolismo, San José, Costa Rica, noviembre 1981
22. 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
23. 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
24. de Céspedes C, Santiesteban I, Ortiz D, Rojas E. On the organization of neonatal screening for hypothyroidism and inborn errors of metabolism in Costa Rica. In: *Neonatal Screening*. H. Naruse, ed. *Excerpta Medica*. International Congress Series # 606, Amsterdam, 1983

25. 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
26. 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
27. de Céspedes C. Problems in implementing newborn screening in Costa Rica. 6th International Neonatal Screening Symposium and 5th National Neonatal Screening Symposium, Austin, Texas, November 1986
28. Casco T, Umaña L, Artavia E, Rodríguez S, Trejos R, de Céspedes C. Programa de Tamizaje Neonatal Masivo en Costa Rica. VIII Congreso Nacional de Microbiología, Parasitología y Patología Clínica, San José, Costa Rica, noviembre 1991
29. de Céspedes C., Umaña L., Artavia E., Trejos R., Casco T., Rodríguez S., Cunningham L. The National Neonatal Screening Program in Costa Rica. 9th International Symposium and Second Meeting of the International Society for Neonatal Screening. Lille, France, september 13-17, 1993
30. de Céspedes C, Trejos R, Umaña L, Artavia E, Casco T, Rodríguez S, Cunningham L. Programa nacional de tamizaje neonatal masivo de hipotiroidismo congénito y enfermedades metabólicas hereditarias en Costa Rica. V Congreso Nacional de Salud Pública, San José, Costa Rica, setiembre 1995
31. 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)
32. 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

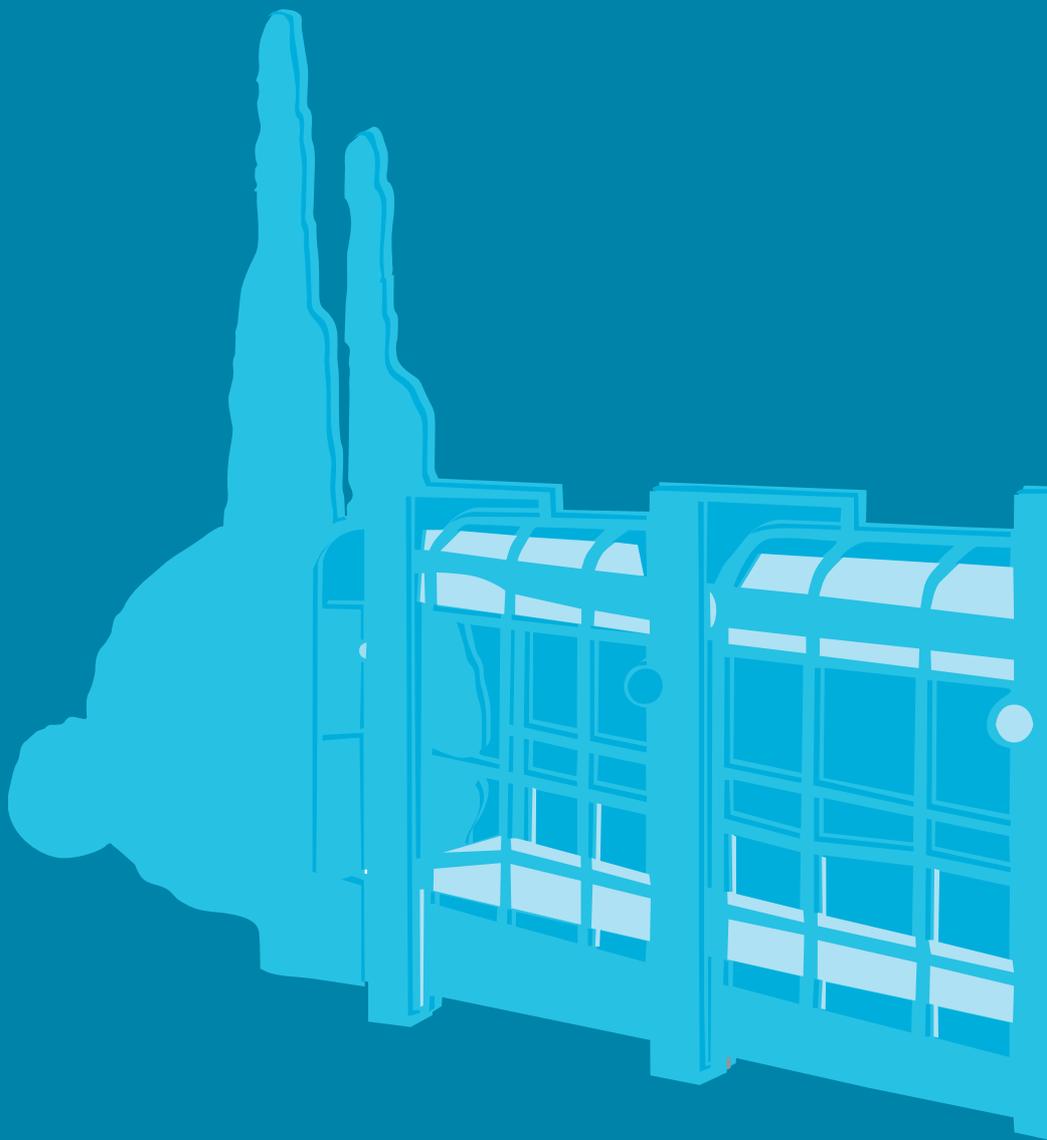
33. de Céspedes C, Trejos R, Umaña L, Artavia E, Casco T, Rodríguez S, Cunningham L. Tamizaje neonatal masivo de hipotiroidismo congénito y enfermedades metabólicas hereditarias en Costa Rica: 1990 – 1995. Meeting of the Latin American Metabolic Information Network – LAMIN (a satellite activity of the International Congress of Human Genetics). Porto Alegre, RS, Brazil, agosto 11-13, 1996
34. Casco T, Umaña L, Artavia E, Trejos R, de Céspedes C. Programa de Tamizaje Neonatal en Costa Rica 1990 –1996. I Congreso Latinoamericano de Pesquisaje Neonatal y Enfermedades Heredometabólicas. La Habana, Cuba, setiembre 14 –18, 1997
35. 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
36. 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 1-24, 2000. Memorias, pg 47
37. de Céspedes C. Las enfermedades metabólicas hereditarias en los países emergentes lecciones desde Costa Rica. XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Bioquímica. Puerto Vallarta, Jalisco, México, noviembre 3-8, 2002
38. AutoDELFIA (TM) Neonatal hTSH. Wallac Oy, Turku, Finland
39. AutoDELFIA(TM) Neonatal 17a-H-progesterone. Wallac Oy, Turku, Finland
40. Neonatal Total Galactose Test Kit. PerkinElmer Life Sciences Inc., Norton, OH, USA
41. American Academy of Pediatrics. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism:Recommended Guidelines (RE9316). Pediatrics 1993;91:1203-1209
42. Ugarte M. Spanish group for the study of inborn errors of metabolism. Neonatal screening programme for aminoacid disorders and congenital hypothyroidism in Spain. In: Neonatal Screening. H. Naruse, ed. Ecxerpta Medica. International Congress Series # 606, Amsterdam, 1983, pgs. 491-492

43. Artavia E, Agüero ML. Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency in Costa Rica: Estimated incidence by case survey. 9th International Neonatal Screening Symposium & 2nd Meeting of the International Society for Neonatal Screening. Lille, France, September 13-17, 1993
44. Casco T, Saborío M, Trejos R, de Céspedes C. Galactokinase deficiency in eleven patients from eight Costarican families: Clinical and biochemical features (Poster). Annual Meeting of the Society for Inherited Metabolic Disorders, Cocoyoc, Morelos, México, marzo 5-7, 1996
- 45 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
46. de Céspedes C. Errores Congénitos del Metabolismo. Edición Extraordinaria. *Rev Med Hosp Nal Niños, Costa Rica* 1979. pp; 207-220
47. de Céspedes C, Loría AR, Estrada Y, Castrillo C, Abarca G. Acidemia propiónica: Análisis de cuatro casos. I Congreso Nacional de Pediatría, San José, Costa Rica, octubre 1975
48. de Céspedes C, Loría AR, Estrada Y, Abarca G, Castrillo C. Lecciones de los errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos a la Nutrición. V Congreso Panamericano, I Congreso Costarricense de Cirugía Infantil y XII Congreso Centroamericano de Pediatría, San José, Costa Rica, noviembre 1976
49. de Céspedes C, Estrada Y, Loría AR, Apéstegui A. Diagnóstico diferencial de las glucogenosis hepáticas. V Congreso Panamericano, I Congreso Costarricense de Cirugía Infantil y XII Congreso Centroamericano de Pediatría, San José, Costa Rica, noviembre 1976
50. de Céspedes Diagnóstico y tratamiento médico. Mesa redonda: Diagnóstico y Tratamiento del Retardo Mental. Seminario sobre Retardo Mental, San José, Costa Rica, noviembre 1977
51. de Céspedes C, Loría AR, Estrada Y, Apéstegui A, Vargas W. Intolerancia hereditaria a la fructosa. II Congreso Nacional de Pediatría, San José, Costa Rica, noviembre 1977
52. de Céspedes C, Estrada Y, Calzada LD, Loría AR, Rodríguez J, Fuscaldo C, Feoli JC. Deficiencia de fructosa 1,6 difosfatasa. I Congreso Centroamericano de Endocrinología y Metabolismo, San José, Costa Rica, noviembre 1981

52. 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
54. de Céspedes C, Estrada Y, Calzada LD, Fuscaldo C, Feoli JC, Feoli J. Diagnóstico diferencial y manejo de las hipoglicemias persistentes en niños. V Congreso Nacional de Pediatría, San José, Costa Rica, noviembre 1983
55. de Céspedes C, Trejos R, Segreda O. Diagnóstico y tratamiento de las hiperlipoproteinemias primarias. VI Congreso Nacional de Pediatría. San José, Costa Rica, noviembre 1985
56. Pérez VH, Baltodano A, de Céspedes C, Trejos R. Enfermedad de la orina del jarabe de arce en Costa Rica. VI Congreso Nacional de Pediatría. San José, Costa Rica, noviembre 1985
57. de Céspedes C. Fisiopatología, clínica y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. En Mesa redonda: Diagnóstico de las enfermedades metabólicas hereditarias. VII Congreso Nacional de Microbiología, Parasitología y Patología Clínica, San José, Costa Rica, diciembre 1989
58. Sweetman L, Weyler W, Nyhan WL, de Céspedes C, Loría AR, Estrada Y. Abnormal metabolites of isoleucine in a patient with propionyl-CoA carboxylase deficiency. *Biomed Mass Spectr* 1978; 3: 198.
59. de Céspedes C, Loría AR, Estrada Y. Acidemia propiónica con respuesta a la biotina. V Congreso Panamericano, I Congreso Costarricense de Cirugía Infantil y XII Congreso Centroamericano de Pediatría, San José, Costa Rica, noviembre 1976
60. de Céspedes C, Loría AR, Estrada Y, Sweetman L, Nyhan WL. The diagnosis and management of propionic acidemia. *Human Heredity* 1977, 27: 169
61. de Céspedes C, Loría AR, Estrada Y, Sweetman L, Nyhan WL. The diagnosis and management of propionic acidemia. *Mongr Hum Genet* 1978; 9:80-83
62. Santos M, de Céspedes C, Barrantes R. Caracterización de las mutaciones en pacientes con fenilcetonuria en Costa Rica. LV Congreso Médico Nacional, San José, Costa Rica, noviembre 1994

63. de Céspedes C, Santos M, Barrantes R, Eisensmith R, Woo SLC. Identificación de mutaciones de la fenilcetonuria por análisis genético molecular. Simposio Internacional sobre el Genoma Humano. Oaxtepec, México, mayo 1993
64. de Céspedes C., Santos M., Barrantes R., Eisensmith RC., Woo SLC. Aplicaciones de la biología molecular al tamizaje y diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo, con referencia particular a la fenilcetonuria. XI Congreso Latinoamericano de Genética, Puerto Vallarta, Jalisco, México, setiembre 1994
65. 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
66. Kolosha V, Gitzelman R, Ledee D, de Céspedes C, Anoaia, E, Skach W, Buist N, Shi L, Mitelmann OO, Tedesco T, Nesburn K, Casco T, Saborío M, Trejos R, Stambolian D. Identification of novel mutations in 14 probands with galactokinase deficiency. 47TH Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Baltimore, Maryland, octubre 28 - noviembre 1º, 1997
67. 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
68. 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
69. 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
70. Flores M, López ME, Santisteban I, de Céspedes C. Epidemiología del bocio endémico en Costa Rica: I Prevalencia de bocio en escolares. III Congreso Nacional de Pediatría, San José, Costa Rica, noviembre de 1979
71. Flores M, López ME, Santisteban I, de Céspedes C. Epidemiología del bocio endémico en Costa Rica: II Relación entre prevalencia de bocio endémico y yoduria en escolares. III Congreso Nacional de Pediatría, San José, Costa Rica, noviembre de 1979

72. Flores ME, López ME, Santiesteban I, de Céspedes C. Epidemiología del bocio endémico en Costa Rica. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 1980; 91: 531-539
73. Flores M, Rodríguez J, Calivá B, Santiesteban I, de Céspedes C. Nutrición en la mujer embarazada: reservas de hierro y de Vitamina A. III Congreso Nacional de Pediatría, San José, Costa Rica, noviembre de 1979
74. de Céspedes C. Vitamin A Nutrition Status in Costa Rica: was Fortification Necessary? Food and Nutrition Bulletin 1982; 4: 77-78
75. de Céspedes C. Current Status of Evaluation and Intervention Programs on Nutritional Anemia in Costa Rica. Annual Meeting of the International Nutritional Anemia Combat Group (INACG), Santiago, Chile, 1981
76. Flores ME, Rodríguez J, Santiesteban I, Arauz AG, de Céspedes C. Un problema nutricional activo: deficiencia de hierro y anemia en la mujer embarazada. Rev Costarr Cienc Med 1984; 5: 52-60
77. Cruz ME, Tuna V de, Cunningham L, Umaña L, de Céspedes C. Aumento de rupturas cromosómicas en niños con anemia por deficiencia de hierro. Rev Costarr Cienc Med 1986; 7: 255-261



MINISTERIO
DE TRABAJO
Y ASUNTOS SOCIALES

REAL PATRONATO
SOBRE DISCAPACIDAD

