

Artículo original

Programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito de la provincia de Buenos Aires[#]

Dres. Zulma Santucci*, María Ansaldi*, Jorgelina Pattin*, Norma Spécola*,
María Apezteguía** y Gustavo Borrajo***

Equipo de colaboradores: María Adam***, Viviana Balbi*, Ana Balán*, Patricia Castillo***, César Di Carlo***, Celia Ferrari*, Fabián Gómez***, Verónica González*, Mario Lanz***, Perla Milman*, Luis Pistaccio***, Silvia Serodino*, Andrea Tournier*, Daniel Vogliolo*.

Resumen

Introducción. En 1995 se implementó en la provincia de Buenos Aires el Programa de pesquisa del hipotiroidismo congénito, destinado a la detección neonatal y tratamiento oportuno (antes de los 22 días de vida) de niños con esta afección. El objetivo del trabajo es presentar la organización del programa y analizar la evolución de sus resultados en los primeros 5 años de funcionamiento.

Población, material y métodos. La estrategia de pesquisa se basó en la medición de TSH en sangre seca. En el período de 1995-1999 se evaluaron 581.603 niños. **Resultados.** De 287 casos que requirieron derivación se confirmaron 245, con una incidencia de 1: 2.373 y un valor predictivo positivo del 86,3%. En 1999, la cobertura del programa alcanzó el 61,3% de los nacimientos de toda la provincia y el 97,5 % de los ocurridos en hospitales del Ministerio de Salud provincial. La edad mediana global para la obtención de la muestra y para el comienzo del tratamiento fue: 3 y 16,5 días en hospitales provinciales, 3 y 19 días en hospitales municipales y 7,5 y 21 días en el sector privado, respectivamente. Para el conjunto de la población, permanecieron invariables, durante todo el período estudiado, los tiempos transcurridos entre la obtención de la muestra y su llegada al laboratorio de pesquisa (6 días), los del procesamiento de las muestras (2 días) y entre la citación del paciente y su confirmación (3 días).

Conclusión. El éxito del programa implica una contribución significativa a la prevención del retardo mental en la provincia de Buenos Aires. Sin embargo queda planteado el desafío de mejorar la cobertura en los ámbitos municipal y privado, así como la eficiencia del programa en las instituciones de este último sector.

Palabras clave: pesquisa neonatal, hipotiroidismo congénito, retardo mental.

Summary

Introduction. Neonatal screening program for congenital hypothyroidism in Buenos Aires province began in 1995. Its aim is the early detection and treatment (before 22 days of age) of infants with this disease. The screening procedure is based in measurement of TSH in dried blood spot.

The objective of this paper was to report the program organization and to analyze the results outcome in the first 5 years.

Population, materials & methods. From 1995 to 1999, 581,603 children were evaluated; 287 required confirmation tests and 245 were confirmed.

Results. The incidence was 1: 2,373 and the positive predictive value was 86.3%. The coverage of the program in 1999 reached 61.3% of all newborns and 97.5% of those born in hospitals dependent of province's ministry. Median global age for the five years period analyzed at the time of sample collection and at the beginning of treatment were 3 and 16.5 days for hospitals dependent of province's ministry, 3 and 19 days for municipal hospitals and 7.5 and 21 days for private hospitals, respectively. Overall, the time between sample collection and arrival to the screening laboratory (6 days), the time of analysis (2 days) and the time between family notification and the confirmatory result (3 days) remained invariable during the analyzed period.

Conclusion. Screening program success means a significant contribution to prevent mental disability in Buenos Aires province. Program's coverage in municipal and private institutions, as well as screening efficiency in private institutions need to be improved.

Key words: neonatal screening, congenital hypothyroidism, mental retardation, program.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito (HC) es una de las pocas causas prevenibles de retardo mental. Trabajos clásicos demostraron que, si el tratamiento se inicia precozmente, puede evitarse el daño neurológico y el retardo mental característico de esta enfermedad.¹ Para lograr este objetivo, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible, idealmente durante la primera semana de la vida; cada día de demora en su comienzo implica un incremento del riesgo de retardo mental.^{2,3} Ciertamente, el comienzo oportuno del tratamiento se vincula directamente con el diagnóstico temprano. Sin embargo, éste no puede basarse solamente en la evaluación clínica, debido a que la gran mayoría de los niños afectados no presentan signos que permitan presumir la enfermedad durante el primer mes de la vida.⁴ Es por ello, que los programas de pesquisa neonatal se han constituido en el único medio eficaz para alcanzar la detección

Aclaración de

intereses: La Fundación Bioquímica Argentina y la Fundación de Endocrinología, Nutrición Infantil y Crecimiento brindaron apoyo económico para la implementación del programa.

* Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata.

** Comisión de Investigaciones Científicas de la provincia de Buenos Aires.

***Laboratorio de Detección de Errores Congénitos. Fundación Bioquímica Argentina.

Correspondencia:
Dra. Zulma Santucci.
Sala de Endocrinología y Crecimiento.
Hospital de Niños "Sor María Ludovica".
Calle 14, N°1631.
(1900) La Plata.
Provincia de Buenos Aires. Argentina.
zcsantucci@interar.com.ar

temprana de esta enfermedad y su consecuente tratamiento oportuno.

Los progresos en las técnicas de laboratorio alcanzados en las últimas tres décadas, permitieron implementar en 1974 en la provincia de Quebec (Canadá) el primer programa de pesquisa neonatal de HC mediante determinaciones hormonales en gotas de sangre seca obtenidas en papel de filtro.^{5,6} En los años siguientes, esta modalidad diagnóstica se extendió a la mayoría de los países del mundo, aunque con distintos grados de organización.⁷⁻¹⁵ En nuestro país, Iorcansky y colaboradores fueron los primeros en implementar un sistema de pesquisa de HC en 1978.¹⁶⁻¹⁸

En el año 1990 se sancionó la ley nacional Nº 23.874, como modificación de la ley Nº 23.413/86, que estableció la obligatoriedad de realizar "pruebas de rastreo para la detección de la fenilcetonuria y el HC en los niños recién nacidos". Previamente, en el año 1986, la provincia de Buenos Aires había sancionado la ley Nº 10.429 mediante la que se establecía la investigación neonatal obligatoria de las enfermedades referidas en todos los niños nacidos en su territorio, así como el tratamiento de los casos confirmados.

El objetivo del presente trabajo consistió en describir la organización del programa de pesquisa implementado en la provincia de Buenos Aires y analizar la evolución de los resultados obtenidos durante los primeros 5 años de funcionamiento.

CONCEPTOS GENERALES Y ANTECEDENTES

Concepto de pesquisa

Los términos pesquisa y diagnóstico implican conceptos diferentes: pesquisa es "la detección en una población de individuos probablemente sanos (con métodos sencillos y aceptables para la población) de individuos probablemente enfermos".¹⁹ Diagnóstico es "la caracterización de la enfermedad con miras a efectuar un tratamiento". De esto se deduce que los niños seleccionados por un determinado método de pesquisa deben ser sometidos posteriormente a los correspondientes procedimientos diagnósticos que permitan confirmar la enfermedad.

En un programa de pesquisa neonatal, los recién nacidos (RN) deben ser sometidos a la evaluación inicial, para realizar luego los estudios de confirmación en los casos que resulten positivos.

En los pacientes con HC, corresponde efectuar, además, una segunda evaluación con interrupción de tratamiento, cuando el niño haya alcanzado una edad en la que tal interrupción terapéutica no comprometa el desarrollo neurológico. Esta reevaluación se conoce como reconfirmación diagnóstica y está dirigida a diferenciar las formas definitivas de HC de las transitorias, en las que el paciente ha normalizado su función tiroidea.

Organización de la pesquisa neonatal en la provincia de Buenos Aires

En el año 1994, el Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires (MSBA) creó el Programa de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Congénitas (PRODYTEC), con una estructura común para la pesquisa del HC y la fenilcetonuria.

Para la implementación del PRODYTEC se constituyó una comisión coordinadora responsable del diseño operativo y de la puesta en marcha. La estrategia de trabajo de esta comisión se apoyó en la siguiente información y criterios de base: a) una población blanco promedio anual de 227.896 RN en la provincia (34% de los nacimientos de todo el país).^{20,21} b) La distribución de los nacimientos en tres sectores asistenciales: un tercio en hospitales dependientes del MSBA, y los dos tercios restantes repartidos entre las maternidades del ámbito municipal y privado. c) La mayor concentración de los nacimientos en el área geográfica que rodea a la Ciudad de Buenos Aires.²² d) Las recomendaciones formuladas por los comités internacionales de pesquisa, en relación con las estrategias organizativas y el número óptimo de muestras anuales que debe analizar cada laboratorio para mantener una relación costo/beneficio apropiada.^{2,23-25}

Con esta información, la comisión tomó las siguientes decisiones operativas: a) definió la conveniencia de establecer un único laboratorio de pesquisa; para ello designó al laboratorio preexistente de Detección de Errores Congénitos de la Fundación Bioquímica Argentina y se eligió como único centro especializado para realizar la confirmación diagnóstica y el tratamiento de todos los pacientes detectados al Hospital Interzonal Especializado en Pediatría "Superiora Sor María Ludovica", ambos de la ciudad de La Plata. Esta última institución participó a través de las Salas de Endocrinología y Crecimiento y de Laboratorio Especiali-

zados de Estudios Hormonales, de los Servicios de Medicina por Imágenes, Servicio Social y del de Psicopatología. b) Decidió que el programa se iniciara en los hospitales del MSBA ubicados en el área geográfica que rodea a la Ciudad de Buenos Aires, por la conveniencia de comenzar las acciones en zonas próximas al laboratorio de pesquisa y al centro especializado, y por la alta concentración de nacimientos registrados en esa zona. El propósito fue generar una estructura dinámica que permitiera detectar rápidamente los inconvenientes propios de las primeras etapas y corregirlos con mayor facilidad. c) Estableció como estrategia para la expansión del programa, la incorporación progresiva de todos los hospitales del MSBA en los 9 meses siguientes al inicio. d) Designó durante el proceso de implementación del PRODYTEC, un responsable en cada una de las instituciones que se fueron incorporando.

A los efectos de dejar formalizada la inclusión de cada hospital, la Comisión Coordinadora realizó una visita inicial a cada uno de ellos, con el fin de comunicar los objetivos del programa y de entregar instructivos sobre los métodos de trabajo y material de difusión.

Por otra parte, la Comisión Coordinadora definió los siguientes objetivos para los primeros 5 años del programa: a) lograr que el tratamiento de los niños con HC se iniciara antes de los 22 días del nacimiento; b) extender la cobertura de la pesquisa a todos los RN de los hospitales dependientes del MSBA; c) promover la implementación de la pesquisa en el ámbito municipal y privado. Asimismo, estableció entre sus obligaciones, la realización de un análisis periódico del programa para conocer su situación funcional y para instrumentar, a partir de sus resultados, las modificaciones organizativas necesarias para mejorar su eficacia.²⁶⁻²⁸

El programa comenzó el 1º de abril de 1995 y durante el primer año sólo fue obligatorio para los hospitales del MSBA, brindando a los sectores municipal y privado la posibilidad de su incorporación opcional. A partir de marzo de 1996, la reglamentación de la ley 10.429 extendió la obligatoriedad de la pesquisa a este último grupo de instituciones, ofreciéndoles el acceso a la estructura funcional del área ministerial.

Normas de funcionamiento

La Comisión Coordinadora estableció las

siguientes pautas de funcionamiento:^{2,23-25}

Recolección de muestras

Se decidió que la obtención de la muestra de sangre para la pesquisa debía efectuarse antes del alta de la maternidad, preferentemente entre las 48 horas y el quinto día de vida del RN. Si el alta fuera otorgada antes de ese tiempo, la muestra debía obtenerse igualmente antes del egreso de la institución. También se establecieron las excepciones en las que estos plazos admitirían modificaciones y se normatizó su realización en esas situaciones, como traslados de pacientes graves a otros centros asistenciales, práctica de transfusiones de sangre y partos domiciliarios.

Por otra parte, se estableció que las muestras debían recolectarse en tarjetas de papel de filtro Schleicher & Schuell # 903, diseñadas específicamente para tal fin, impregnando cinco círculos de 13 mm de diámetro con sangre obtenida, preferentemente, por punción del talón. En el diseño de esta tarjeta se incluyó un espacio destinado al registro de los datos de identificación del paciente, de su madre, del centro asistencial de origen donde se produjo el nacimiento e información de interés médico.

Transporte de muestras

Se programó que el traslado de las muestras desde el lugar del nacimiento al laboratorio de pesquisa debía efectuarse dos veces por semana. En el caso del sector público se utilizó un sistema de transporte preexistente perteneciente al Ministerio de Gobierno, el cual debía recoger el material en cada uno de los hospitales participantes o en sitios de referencia de cada ciudad.

Pruebas de pesquisa

Se programó que el procesamiento de las muestras debía efectuarse, como mínimo, tres veces por semana. Se llevó a cabo de este modo hasta mayo de 1996, momento en que el procesamiento comenzó a realizarse diariamente.

Comunicación de resultados normales en la pesquisa

Se programó el envío periódico de los resultados normales de la pesquisa al centro asistencial donde ocurrió el nacimiento, para su posterior entrega a los padres.

Localización de los RN con resultados de pesquisa anormales

La localización y traslado para la confirmación diagnóstica de los niños con resultado positivo en la pesquisa se organizó por un doble sistema. Por un lado, el laboratorio de pesquisa debía encargarse de la comunicación de cada resultado anormal al responsable del programa en la institución donde ocurrió el nacimiento por vía telefónica y al Servicio Social del Hospital Interzonal de Pediatría "Sor María Ludovica" de La Plata, por fax. Por otra parte, una red constituida por trabajadores sociales pertenecientes a los diferentes hospitales intervinientes, dirigida por un coordinador con sede en el centro especializado, debía ocuparse de localizar a la familia del RN en su domicilio y de facilitarle su traslado. En el sector privado, esta responsabilidad debía quedar a cargo del coordinador antes mencionado.

Pruebas de confirmación

Se planificó que los resultados de los estudios de laboratorio para la confirmación diagnóstica debían obtenerse en el día. De esta manera, coincidían el momento de la confirmación y del inicio del tratamiento.

Comunicación de resultados de confirmación

Una vez confirmada o descartada la enfermedad en el centro especializado, se acordó que debía efectuarse el envío de un informe al centro asistencial donde ocurrió el nacimiento para que fuera adjuntado a la ficha de atención neonatal. Igual información debía remitirse al pediatra de cabecera. Se planeó que esta actividad debía realizarse por una doble vía: por fax y a través de la familia.

Tratamiento y seguimiento

Para todos los casos confirmados se estableció que el tratamiento debía iniciarse y controlarse en el centro especializado. Se contempló la posibilidad de planear la descentralización del seguimiento una vez cumplidos los primeros 5 años del programa. Se evaluó la conveniencia de organizar esa nueva etapa con la experiencia acumulada por la Comisión Coordinadora durante la fase inicial.

Reevaluación diagnóstica

Se acordó que todos los niños con diagnóstico de HC debían reevaluarse para la reconfirmación de su diagnóstico a partir de

los 3 años de edad en el centro especializado, previa interrupción del tratamiento durante 30 días. Se eligió esta edad por considerar que en ese momento el sistema nervioso central ha concluido su etapa crítica de crecimiento y desarrollo y por ello, no se vería afectado con la suspensión del tratamiento.

Incumplimiento o abandono del tratamiento

En las situaciones en que se produjera incumplimiento, ya sea en la concurrencia del paciente para su confirmación inicial o en los controles posteriores de tratamiento, se previó la denuncia al juez de menores bajo la figura de abandono de menor en riesgo.

Métodos de estudio de los pacientes

Pesquisa neonatal

La estrategia utilizada en la pesquisa consistió en la medición primaria de tirotrófina hipofisaria (TSH)^{6,7} mediante un método inmunofluorométrico. Inicialmente se empleó el equipo DELFIA Neonatal hTSH, y a partir de julio de 1997, el AutoDELFIA Neonatal hTSH, ambos de Wallac, Oy.

El desempeño de los métodos utilizados por el laboratorio de pesquisa se controló mediante un control de calidad interno y por la participación en tres programas internacionales de control de calidad externo: *Newborn Screening Quality Assurance Program* del Center for Disease Control and Prevention de Estados Unidos, *Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie*, de Alemania y *Human Genetic Society of Australasia, Newborn Screening Quality Assurance Program* de Nueva Zelanda.

Para la interpretación de los resultados se emplearon dos valores de corte. El primero de ellos (valor de corte 1) permitió definir la solicitud de una segunda muestra recolectada en papel de filtro para repetir la medición de TSH en el laboratorio de pesquisa. El segundo (valor de corte 2) permitió definir los RN que requirieron una derivación inmediata al centro especializado para su confirmación.

Los valores de corte utilizados, así como el algoritmo de interpretación actual se describen en la *Tabla 1* y el *Gráfico 1* respectivamente. Como puede observarse en la *Tabla 1* el valor de corte 1 sufrió modificaciones en dos ocasiones. El primer ajuste respondió a una reevaluación de la distribución poblacional, en tanto la segunda modificación se realizó en respuesta a las aseveraciones de algunos autores sobre la conveniencia de

disminuir los valores de corte, a fin de detectar los casos de HC originados por defectos en la hormonogénesis y evitar de este modo potenciales resultados falsos negativos.^{29,30}

Pruebas de laboratorio confirmatorias

La confirmación diagnóstica se basó en los dosajes en sangre venosa de TSH y tiroxina (T4) por quimioluminiscencia. Se interpretaron como resultados normales para el primer mes de vida, valores de TSH ≤ 10 $\mu\text{U/ml}$ y de T4 ≥ 10 $\mu\text{g/dl}$. Para la confirmación de HC, se definieron concentraciones de TSH ≥ 30 $\mu\text{U/ml}$ y de T4 < 10 $\mu\text{g/dl}$. En los pacientes cuyos dosajes de TSH se ubicaron en niveles intermedios entre los antes referidos –es decir TSH > 10 $\mu\text{U/ml}$ y < 30 $\mu\text{U/ml}$ – y la T4 resultó < 10 $\mu\text{g/dl}$, se normatizó que los mismos debían repetirse semanalmente hasta los 30 días del RN. Si en estas evaluaciones los resultados de TSH y de T4 se ubicaran dentro de los valores definidos para la confirmación de HC, los pacientes debían considerarse como casos confirmados de padecer la enfermedad. Por otra parte, aquellos niños que al cumplir un mes de vida mantuvieran los valores de TSH en el rango intermedio y de T4 < 10 $\mu\text{g/dl}$, también debían interpretarse como casos confirmados de HC. En cambio, en los casos que mantenían valores intermedios de TSH pero presentaban valores de T4 ≥ 10 $\mu\text{g/ml}$, debía

programarse un seguimiento clínico sin intervención terapéutica. Finalmente, los que en el seguimiento de laboratorio normalizaran sus valores sin tratamiento, debían categorizarse como niños normales con elevaciones transitorias de la TSH.

Otras pruebas confirmatorias y tratamiento

Se estableció que en los casos confirmados de HC debían realizarse una evaluación clínica, una centellografía de la glándula tiroides con tecnecio 99, una ecografía de la glándula tiroides, una radiografía de rodillas e iniciar el tratamiento con levotiroxina. El diagnóstico definitivo quedó sujeto al resultado de los estudios en la reconfirmación diagnóstica a los 3 años de edad.

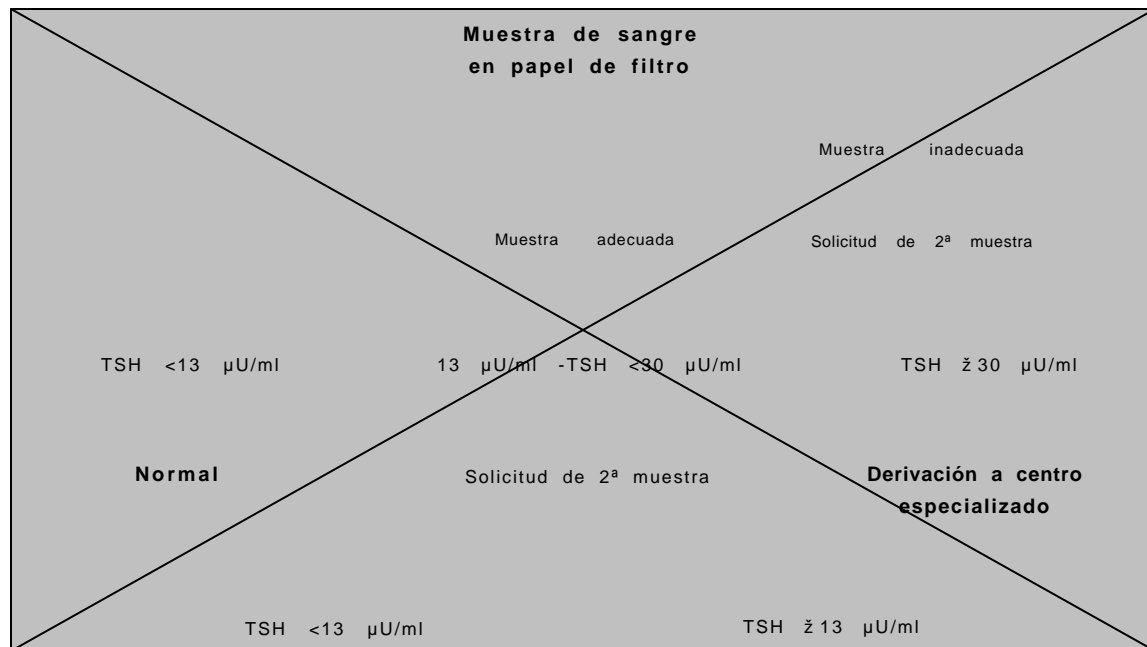
Seguimiento de los pacientes en tratamiento

Para el control del tratamiento se normatizó la realización de determinaciones de T4 y TSH en suero, acompañadas por evaluaciones clínicas, antropométricas, de la ma-

TABLA 1. Valores de corte de TSH utilizados en la pesquisa neonatal de HC

Período	Valor de corte 1 ($\mu\text{U/ml}$)	Valor de corte 2 ($\mu\text{U/ml}$)
Abril/95 - nov/96	20	30
Dic/96 - sep/97	15	30
Oct/97 - a la fecha	13	30

GRÁFICO 1. Algoritmo de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito del PRODYTEC



duración ósea y del desarrollo psicológico, con una periodicidad variable, según el aspecto estudiado y la edad del paciente.

Registro de la información

Se estableció que el laboratorio de pesquisa debía llevar un registro computarizado con los datos de los RN evaluados. Asimismo, se organizó un registro semejante para el centro especializado con los datos de identificación, clínicos y de laboratorio, de todos los niños asistidos en el marco del programa, es decir tanto los confirmados como los descartados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las evaluaciones realizadas sobre el funcionamiento del programa que se presentan en este trabajo se dividieron en dos partes. En la primera se analizaron los datos generales registrados por el laboratorio de pesquisa y en la segunda, la información proveniente de la población de casos confirmados documentada por el centro especializado.

En la primera parte del análisis, los parámetros estudiados fueron los siguientes:

- Número de RN evaluados por el programa entre el 1º de abril de 1995 y el 31 de diciembre de 1999 y su distribución anual.
- Cobertura anual en relación con el número de RN vivos totales de la provincia de Buenos Aires y en relación con el número de RN vivos de los hospitales del MSBA. Para la realización de estos cálculos se utilizaron datos aportados por el Ministerio de Salud de la Nación³¹⁻³⁴ y los registros suministrados por cada maternidad de hospitales del MSBA, según demanda del laboratorio de pesquisa. No se realizó el análisis de la cobertura en los sectores asistenciales municipal y privado por no contar con los registros correspondientes al número de nacimientos en esas áreas.
- Número total de RN con resultado positivo en el análisis de pesquisa que requirieron derivación para realizar pruebas de confirmación. Número de RN que concurrieron para tal confirmación al centro especializado, a otras instituciones asistenciales por fuera del marco del programa y número de fallecidos antes de realizar la confirmación.
- Número de casos confirmados e incidencia de la enfermedad para cada año del programa y para todo el período analizado. Estos cálculos se realizaron considerando la totalidad de los pacientes confirmados,

ya sea en el centro especializado o los detectados por el programa y confirmados en otros hospitales por fuera del PRODYTEC.

- Número total de casos en los que se descartó la afección luego de realizar las pruebas de confirmación.
- Valor predictivo positivo de la pesquisa,³⁵ considerando los casos que fueron derivados para la confirmación.
- Relación entre mujeres y varones confirmados.

En la segunda parte del análisis se seleccionó un grupo de 172 niños entre los pacientes con HC que cumplieron con los siguientes criterios: a) que presentaran en la confirmación valores de TSH ≥ 30 μ U/ml y de T4 <10 μ g/ml; b) que hubieran sido citados para su confirmación de acuerdo con el resultado de la primera muestra de pesquisa. Se excluyeron del estudio los pacientes que requirieron segundas muestras de pesquisa o que fueron confirmados con valores de TSH <30 μ U/ml. En ellos, por tratarse de casos menos graves, fue necesario mantener un período de seguimiento antes de formular el diagnóstico de confirmación y, en consecuencia, los tiempos se prolongaron por las características de la enfermedad y no por el diseño del programa. En este grupo se estudió: 1) edad de obtención de las muestras (EoM) y de inicio del tratamiento (EiT). Este análisis se realizó para cada año del programa y para el total del período evaluado, considerando el sector de salud donde ocurrió el nacimiento. 2) Porcentaje de RN en los que la EoM resultó mayor de 5 días y en los que la EiT fue mayor de 21 días, en el primero y el último años analizados. 3) El tiempo empleado en cada una de las etapas del proceso de pesquisa en cada año del programa: entre la toma de la muestra y su ingreso al laboratorio de pesquisa, entre el ingreso al laboratorio y la obtención del resultado y entre este evento y la asistencia del paciente al centro especializado para su confirmación e inicio del tratamiento.

Para el cálculo de estos parámetros y dado que se trata de distribuciones asimétricas, se utilizaron estadísticas no paramétricas, en tanto que para su representación se usaron diagramas de cajas. Las comparaciones se realizaron mediante la prueba de Mann-Whitney. Se aceptó como diferencia significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Entre abril de 1995 y diciembre de 1999 se

realizó la pesquisa para HC en 581.603 RN de la provincia de Buenos Aires. En la *Tabla 2* se presentan para cada año: el número de RN vivos en la provincia, el número de RN evaluados, el porcentaje de la cobertura alcanzada con la pesquisa, el número de casos de HC confirmados y la incidencia. En los hospitales dependientes del MSBA, la cobertura fue de 73,2% en 1995, 85,5% en 1996, 96,2% en 1997, 97,8% en 1998 y 97,5% en el último año estudiado.

En los 5 años evaluados se derivaron 287 RN para la realización de pruebas de confirmación. De éstos, 266 RN concurren para tal fin al centro especializado, entre los que se confirmaron 227 casos de HC; 18 realizaron las evaluaciones correspondientes en otros hospitales, confirmándose la presencia de la enfermedad en todos ellos y los 3 casos restantes fallecieron sin realizar estudios de confirmación. De este modo, se diagnosticaron 245 casos de HC y la enfermedad se descartó en 39 RN. En ninguno de ellos la afección había sido presumida por el pediatra de cabecera por signos clínicos, antes del momento de la citación.

El valor predictivo positivo del método de pesquisa fue del 86,3%. La incidencia de presentación del HC para todo el período analizado, fue de 1:2.373 RN vivos por año, con una relación femenino-masculino 1,8:1.

En los *Gráficos 2 a 6* se presentan los resultados obtenidos en la población seleccionada de 172 pacientes. En el *Gráfico 2* puede observarse la evolución anual de la EoM. La mediana de este parámetro fue de 7 días en el primer año del programa, con una amplia dispersión de los datos observable en los valores del rango intercuartílico (RI): 3; 26. Esta cifra descendió a 3 días en 1996, y se mantuvo constante en los años siguientes, con una marcada disminución de la dispersión (RI, 2; 5 en 1999).

De esto surge que el valor disminuyó francamente después del primer año ($p= 0,0056$) y se ubicó dentro del plazo máximo de 5 días recomendado. En el *Gráfico 3* se grafica la EiT, con características semejantes a lo anteriormente descrito. Después de un valor relativamente alto durante el primer año del programa, la edad mediana disminuyó de 29 días en 1995 a 17 días en 1996, cifra en la que se mantuvo durante los años siguientes ($p= 0,0137$). También pudo observarse una marcada dispersión de la población durante el primer año (RI, 15; 36) y una franca concentración alrededor de la mediana en los años posteriores (RI, 13; 21,5 en 1999). Al analizar estos valores considerando el período completo de los 5 años estudiados y según el sector asistencial donde ocurrió el nacimiento (*Tabla 3*, se observó que, en el área privada, la mediana de la EoM fue superior ($p < 0,0001$) a las de los hospitales municipales y provinciales. Estos últimos presentaron cifras semejantes entre sí y próximas al plazo establecido en las normas de funcionamiento. En relación a la EiT, pudo observarse que la mediana fue también significativamente superior en el área privada cuando se la comparó con la de los hospitales provinciales ($p= 0,0278$), en tanto que en los hospitales municipales se registraron valores intermedios. En el *Gráfico 4* se muestra la distribución del tiempo transcurrido entre la obtención de la muestra y su ingreso al laboratorio de pesquisa. Este tiempo se mantuvo constante desde el comienzo del programa, con una mediana de 6 días y un RI de 4; 9 en 1995 y de 3; 8 en 1999. El *Gráfico 5* ilustra el tiempo empleado por el laboratorio de pesquisa en el procesamiento de las muestras, el cual no sólo implica el análisis del material recibido, sino también la realización de una prueba de identidad del resultado del RN. La mediana se mantuvo estable en 2 días

TABLA 2. Datos estadísticos generales del PRODYTEC correspondientes al período 1995-1999

Años	RN vivos en PBA	RN evaluados	% de cobertura	Casos de HC confirmados	Incidencia de HC
1995*	219.045	47.327	21,6	24	1 : 1.971
1996	229.640	106.159	46,2	44	1 : 2.413
1997	235.273	127.548	54,2	51	1 : 2.501
1998	235.989	150.601	63,8	67	1 : 2.248
1999	244.644	149.968	61,3	59	1 : 2.542
Total	1.164.591	581.603	49,9	245	1 : 2.373

*En el año 1995 el PRODYTEC se inició en el mes de abril.
RN: recién nacidos; HC: hipotiroidismo congénito.

desde el comienzo del programa, con una dispersión que se redujo progresivamente (RI, 1; 5 en 1995, 1; 3 en 1996 y 2; 4 en 1997), hasta anularse finalmente en los dos últimos años.

TABLA 3. Edad de obtención de la muestra (EoM) y edad de inicio del tratamiento (EiT) en 172 pacientes con HC diagnosticados por el PRODYTEC. Los valores se expresan como mediana y percentilos (p) 25 y 75

	Hospitales del MSBA		Hospitales municipales.		Instituciones privadas.	
	Mediana (p25; p75)		Mediana (p25; p75)		Mediana (p25; p75)	
E o M	3	(2; 5)	3	(2; 6)	7,5	(5; 16)
EiT	16,5	(13; 21)	19	(15; 26)	21	(15,5; 28)

GRÁFICO 2. Edad de obtención de la muestra de pesquisa en 172 pacientes con HC diagnosticados por el PRODYTEC

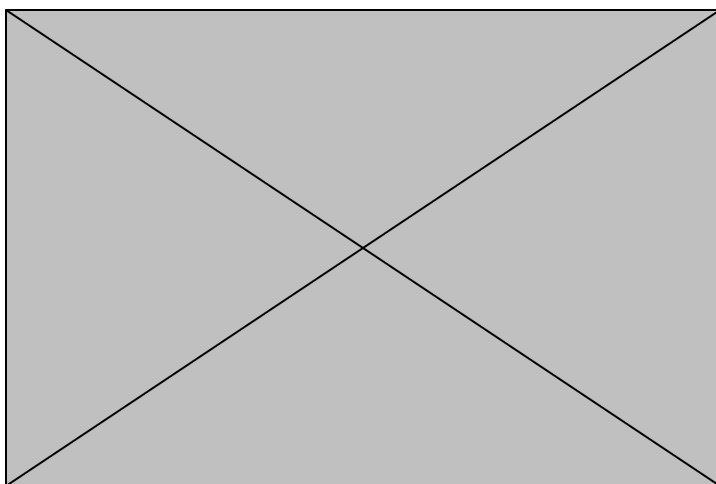
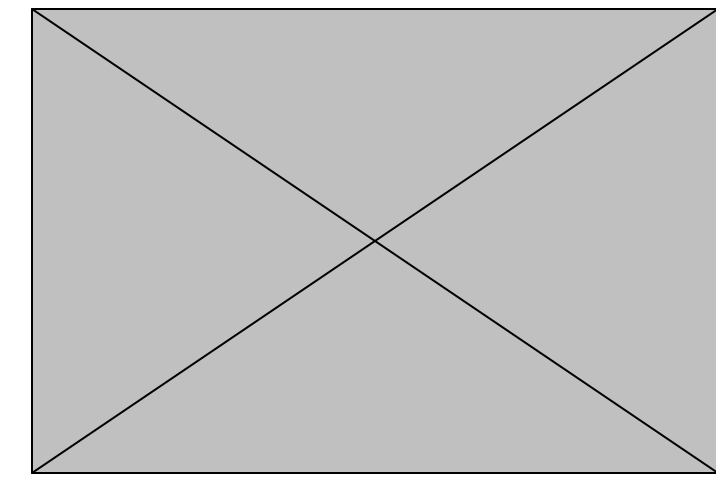


GRÁFICO 3. Edad de inicio del tratamiento en 172 pacientes con HC diagnosticados por el PRODYTEC



En el Gráfico 6 se muestra el tiempo transcurrido entre la obtención de los resultados en el laboratorio de pesquisa y la asistencia del paciente al centro especializado para realizar su confirmación diagnóstica. La mediana en este caso fue constante y próxima a 3 días para todos los años analizados, con una dispersión muy similar de la población entre 1995 (RI, 2; 7) y 1999 (RI, 2; 5).

La EoM fue mayor de 5 días en el 53% de los RN en 1995, y disminuyó al 24% en 1999. La EiT fue mayor de 21 días en el 67% de los casos en el año 1995 y del 27% en 1999.

DISCUSIÓN

Los resultados del Programa de Pesquisa de HC de la provincia de Buenos Aires muestran que en el término de sus primeros 5 años, fue posible alcanzar en gran medida los objetivos planteados en su planificación. El PRODYTEC logró una cobertura del 97,5% de los nacimientos de los hospitales dependientes del MSBA y del 61,3% del total de nacimientos de la provincia, con una mediana de EiT de 17 días. La escasa cobertura y la EiT relativamente alta observada en el primer año del programa, mejoraron rápidamente en los años subsiguientes. Esto puede tomarse como un indicador del trabajo realizado por la Comisión Coordinadora del programa a través de las actividades de difusión entre el personal vinculado con el cuidado de la salud y en la comunidad en general, en relación con la importancia que tiene este tipo de estrategias para evitar la discapacidad mental.

En el análisis de la cobertura de la pesquisa, puede observarse que en los hospitales del MSBA se aproximó a partir de 1997 al objetivo establecido de alcanzar a todos los RN de ese sector; no ocurrió lo mismo cuando se consideró el total de nacimientos de la provincia. De esto se infiere que la menor cobertura está determinada por un menor cumplimiento en los sectores asistenciales municipal y privado.

Al considerar el total de nacimientos de la provincia y el porcentaje no cubierto por el PRODYTEC en el año 1999, aproximadamente 100.000 RN quedaron fuera del programa en ese año.³⁴ Aunque es posible que algunos de estos niños hayan sido evaluados en ámbitos diferentes a los del programa provincial, lo más probable es que un gran número de ellos no haya sido estudiado. Si esto fuera así y de acuerdo con la incidencia de presentación del HC hallada en la provin-

cia de Buenos Aires, unos 40 casos nuevos cada año no recibirían los beneficios del diagnóstico y tratamiento tempranos.

La incidencia de presentación del HC resultante –1:2.373 RN vivos por año– fue superior a la informada en otros estudios realizados en grupos de población argentina³⁶ y a las publicadas en la mayoría de los países del mundo^{8,9,11,12,15,26,28,37,38} pero semejante a las referidas por Cuba y algunas regiones de Brasil, México, España, países árabes, Europa oriental y Asia.^{13,14,39-43} Se ha postulado que las distintas incidencias podrían depender de diferencias en el origen racial de la población,^{44,45} pero esta hipótesis no ha sido confirmada y merece futuras investigaciones.

Si se considera el promedio anual de nacimientos para la provincia de Buenos Aires y la incidencia del HC descrita, es esperable la aparición de unos 100 casos nuevos por año. Si bien esta cifra es pequeña comparada con las de otras afecciones, adquiere especial relevancia si se tiene en cuenta el daño mental que esta enfermedad genera en los niños que la padecen y que por tratarse de una afección inaparente llegan tardíamente al diagnóstico. Por otra parte, contribuyen a su significado el incremento acumulativo resultante de los nuevos casos diagnosticados cada año y el análisis de la relación costo/beneficio. Numerosos países han estudiado este último aspecto considerando el gasto de implementación de este tipo de programas en relación con el costo social, emocional y económico que significa para la familia la crianza de un niño discapacitado, su rehabilitación y la dependencia que mantienen de por vida este tipo de pacientes. En todos los casos, los resultados apoyan ampliamente la inversión económica que implica la organización de la pesquisa neonatal,⁴⁶ lo que hace incuestionable su instauración entre los programas de la medicina preventiva.

El valor predictivo positivo de la pesquisa de 86,3% fue inferior al informado por otros programas y probablemente ello depende del bajo valor de corte establecido para la solicitud de segundas muestras y eventual realización de estudios de confirmación cuando tal valor se mantiene en la segunda evaluación por tarjeta. En unos pocos pacientes del programa se confirmó el HC a partir de un valor de TSH de tarjeta entre 13 y 15 $\mu\text{U/ml}$, lo que justificaría plenamente mantener este valor de corte.

La mayor frecuencia de presentación de la enfermedad en el sexo femenino fue semejante a la encontrada por la mayoría de los autores.^{11,12,15,26}

En las guías elaboradas por los comités internacionales constituidos para normatizar conductas en el manejo de esta enfermedad, se establece que el tratamiento debería iniciarse antes de los 15 días de vida del RN^{2,47} para lograr el mejor pronóstico neurológico. Para alcanzar este objetivo es muy importante que las etapas del proceso de pesquisa se realicen en el menor tiempo posible. Por ese motivo en el presente trabajo se analizaron estos tiem-

GRÁFICO 4. *Tiempo transcurrido entre la obtención de la muestra y su ingreso al laboratorio de pesquisa en 172 pacientes con HC diagnosticados por el PRODYTEC*

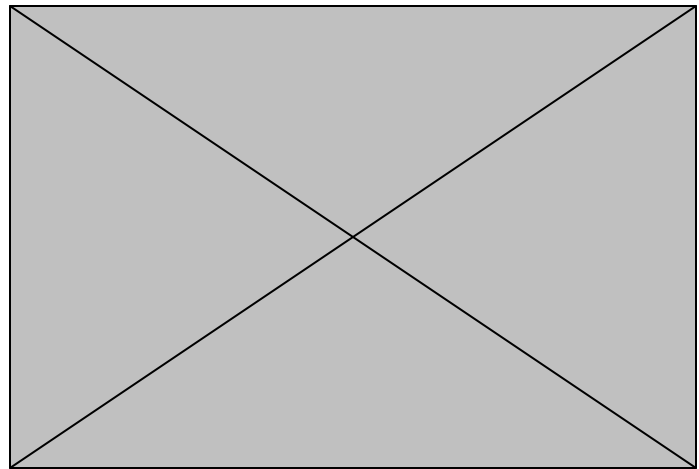
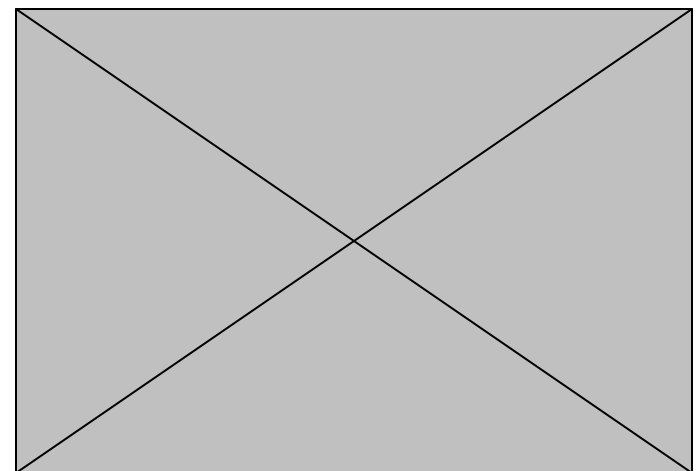


GRÁFICO 5. *Tiempo empleado en el laboratorio de pesquisa para el procesamiento de las muestras en 172 pacientes con HC diagnosticados por el PRODYTEC*



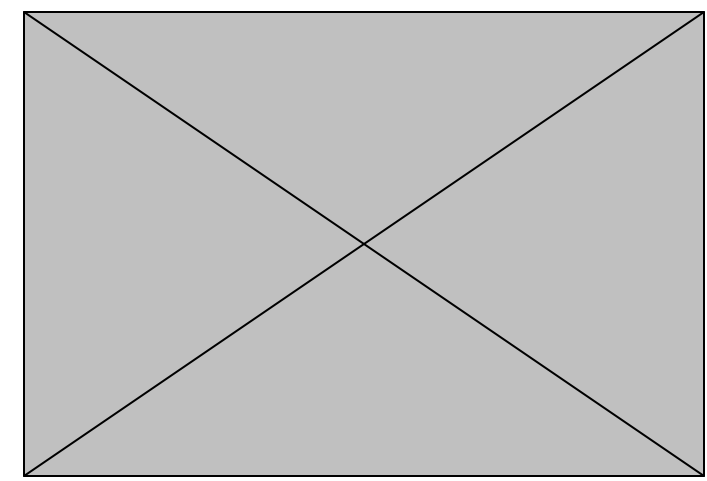
pos en un grupo de pacientes. En la evaluación de la EoM en este grupo, la mediana disminuyó de modo marcado entre 1995 y 1996, manteniéndose en 3,0 días a partir de entonces. Este valor se ubicó para la mayoría de los RN estudiados durante el último año dentro del plazo máximo de 5 días aceptado por las normativas internacionales y del programa. Al analizar la EoM según el sector asistencial donde ocurrió el nacimiento, puede observarse que en el área privada la situación se alejó de los plazos deseables, ya que la mediana se ubicó en 7,5 días, mientras que los hospitales municipales y provinciales mostraron cifras semejantes entre sí ubicadas dentro de los límites de edad establecidos en las normas de funcionamiento. Si bien se desconocen los motivos de este retraso, podrían considerarse entre sus causas probables la imposibilidad por parte de la Comisión Coordinadora para ejercer cualquier tipo de control sobre ese sector y la organización actual de las obras sociales en relación con la cobertura económica de la referida evaluación. Los pasos siguientes en el proceso de pesquisa también influyen sobre la EiT, como por ejemplo: el traslado de las muestras, el procesamiento, la notificación a los padres en los casos positivos y su concurrencia al centro especializado. Como se ve en el *Gráfico 4* el tiempo empleado en el traslado de las muestras se mantuvo constante desde el comienzo del programa con una mediana de 6 días, lo que demuestra que no se cumplió en la mayoría de los casos con la frecuencia aconsejada

de dos envíos semanales. El análisis del tiempo empleado en el procesamiento de las muestras mejoró notablemente cuando el laboratorio de pesquisa modificó su esquema de trabajo de tres veces semanales a todos los días. Ese tiempo se ajustó en los dos últimos años a 2 días exactamente, con unas pocas excepciones correspondientes a los fines de semanas y días feriados. También permaneció constante el tiempo transcurrido entre la obtención del resultado y la concurrencia del paciente al centro especializado para realizar los estudios de confirmación e inicio del tratamiento, con una mediana de 3 días y una mayor concentración de la población alrededor de esa cifra en los dos últimos años.

La evolución experimentada por el PRODYTEC en sus cinco primeros años ha sido francamente favorable, tanto en el número de niños evaluados como en la disminución de la EiT. La mediana bajó de 29 a 17 días, con una marcada dispersión de la población en el primer año y una franca concentración alrededor de la mediana en los años siguientes. Si bien en 1999 se cumplió el objetivo de iniciar el tratamiento a una edad de 21 días o menor en el 73% de los niños y este porcentaje aumentó desde el comienzo del programa, es deseable continuar disminuyendo esa edad hasta ubicarla en la primera semana de vida.¹² Debe considerarse que en el sector privado, la mediana de la EiT está ubicada en el valor máximo del plazo establecido por el programa en la etapa inicial, lo que significa que el 50% de los RN confirmados en este sector iniciaron su tratamiento a una edad superior al plazo requerido. De los resultados obtenidos se infiere que el motivo de ello depende del retraso en la obtención de la muestra de pesquisa que se ha detectado en esa área.

Se destaca el hecho de que en ningún caso la enfermedad había sido sospechada por signos clínicos, aun en los RN que llegaron para su confirmación después de los 30 días de vida. Si bien esto podría depender de los escasos síntomas que la enfermedad presenta en esa etapa de la vida, resulta llamativo que los pediatras de cabecera no hayan presumido la afección en los niños que llegaron más tardíamente porque hacia el final del primer mes empiezan a aparecer elementos sugestivos de la afección. Por otra parte, corresponde recordar que además de las formas congénitas de HC detectables por la pesquisa neonatal, la enfermedad puede presentarse de manera

GRÁFICO 6. *Tiempo transcurrido entre la obtención del resultado y la asistencia del paciente al centro especializado para confirmación, en 172 pacientes con HC diagnosticados por el PRODYTEC*



adquirida en las primeras semanas o meses de la vida. Tanto en estos casos como en aquellos con formas congénitas en los que el diagnóstico temprano no fue posible porque no se realizó la pesquisa, la única manera de arribar al diagnóstico tan pronto como aparezcan los primeros signos clínicos, es detectarlos a través de una observación clínica minuciosa efectuada por el pediatra.

A pesar de la necesidad de realizar ajustes, si se comparan todas las cifras referidas con las de otros programas que llevan más años de implementación, se encuentra que las del PRODYTEC son semejantes a las de la mayoría y se han logrado en apenas 5 años.^{12,37} Sin embargo, deberán contemplarse estrategias destinadas a incrementar la cobertura de la pesquisa en los sectores asistenciales municipal y privado y establecer un registro que permita asegurar que el estudio fue realizado cuando se lo efectúe en centros diferentes del PRODYTEC. De esta manera podrá contarse con cifras que objetiven el grado real de cobertura de la pesquisa, más allá de las obtenidas por un programa en particular.

Por otra parte, deberán implementarse medidas para que se cumpla con la EoM sugerida, especialmente en las instituciones privadas, y con los dos envíos semanales programados.

Si bien es clara la necesidad de trabajar sobre el sector privado para mejorar sus condiciones de pesquisa, la Comisión Coordinadora que se desenvuelve en el ámbito del MSBA no tiene un acceso fácil a él, ni con la difusión ni con la supervisión del cumplimiento, y por lo tanto, debería reconsiderarse el modo de garantizar la cobertura apropiada de ese sector de la salud.

Para mejorar la operatividad del programa sería de utilidad instrumentar para todas las áreas asistenciales, la educación de los padres durante la etapa prenatal y posnatal inmediata en relación con la obligatoriedad y beneficios de este tipo de evaluaciones neonatales, para que colaboren con la realización del análisis y para que las familias respondan con una rápida concurrencia al centro especializado cuando reciban una citación.

Los beneficios derivados de la detección temprana de enfermedades tales como el HC, en las que el tratamiento oportuno tiene un significado relevante, constituyen en el presente un hecho incuestionable para la medicina preventiva. En su organización es funda-

mental que se considere que este tipo de acciones implican complejas políticas de salud pública y una instrumentación muy ajustada, para que realmente se alcance la máxima eficacia. Estas deben planearse dentro de programas que garanticen no sólo la confiabilidad de los resultados y el cumplimiento de los tiempos de cada etapa, sino también la localización del paciente para la instauración del tratamiento y el seguimiento posterior de los casos detectados, evitando en lo posible abandonos e incumplimientos. Ello implica que en el diseño de estas estructuras se contemplen aspectos asistenciales y administrativos que posibiliten un funcionamiento dinámico y una supervisión periódica de su evolución, para poder desarrollar las estrategias destinadas a mejorar su eficiencia.

CONCLUSIONES

Se logró poner en funcionamiento un Programa de Pesquisa de HC en todo el ámbito de la provincia de Buenos Aires.

El programa alcanzó una cobertura del 61,3% en 1999; su progresión se detuvo en los dos últimos años. En los hospitales del MSBA la cobertura alcanzó cifras próximas al 100% a partir de 1997, de lo que se infiere que para mejorar la cobertura total deberán programarse acciones destinadas a promover la incorporación de las instituciones de los ámbitos municipal y privado.

La mediana de la EoM fue de 3 días y de la EiT, de 17 días en los últimos cuatro años.

En el sector privado, tanto la EoM de pesquisa como la EiT mostraron los valores más altos entre los grupos estudiados, por lo que debe trabajarse a ese nivel para mejorar su eficiencia.

Agradecimientos

Se agradece a los doctores Horacio Lejarra y Luis Guimarey por sus orientaciones en la confección del presente informe. Asimismo se agradece a la Fundación Bioquímica Argentina y a la Fundación de Endocrinología, Nutrición Infantil y Crecimiento por el apoyo económico para la realización del programa. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Raiti S, News GA. Cretinism: early diagnosis and its relation to mental prognosis. Arch Dis Child 1971; 46: 692-694.
2. Grüters A, Delange F, Giovannelli G, et al. Guidelines for Neonatal Screening Programs for Congenital Hypothyroidism. Horm Res 1994; 41: 1-2.
3. Comité de Endocrinología. Sociedad Argentina de

- Pediatría. Recomendaciones para los programas de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito. Arch. argent.pediatr 2000; 98: 244-246.
4. Illig R. Congenital hypothyroidism. Clin Endocrinol 1979; 8: 49-52.
 5. Dussault JH, Laberge C. A new method for detection of hypothyroidism in newborns. Clin Res 1972; 20: 918.
 6. Larsen PR, Merker A, Parlow AF. Immunoassay of human TSH using dried blood samples. J Clin Endocrinol Metab 1976; 42:987-990.
 7. Illig R, Torresani T, Sobradillo B. Early detection of neonatal hypothyroidism by serial TSH determination in dried blood. Helv Paediatr Acta 1977; 32: 289-297.
 8. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. J Pediatr 1979; 94:700-705.
 9. Delange F, Illig R, Rochiccioli P, Brock-Jacosen B. Progress report 1980 on neonatal thyroid screening in Europe. Acta Paediatr Scand 1981; 70:1-2.
 10. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. J Pediatr 1983 ; 102: 653-654.
 11. Dhondt JL, Farriaux ML, Briard R, et al. Neonatal screening in France. Screening 1993; 2:77-85.
 12. Grüters A, Liesenkötter KP, Zapico M, et al. Result of the screening program for congenital hypothyroidism in Berlin (1978-1995). Exp Clin Endocrinol Diabetes 105 Suppl 1997; 4: 28-31.
 13. Guel R, Robaina R, González J, et al. Programa nacional de detección de hipotiroidismo congénito: Cuba,1988. Rev Cubana End 1989; 1:61-67.
 14. Jardim L, Leite J, Silveira E, et al. Resultados preliminares de un programa de detección precoz para o hipotiroidismo congénito no Rio Grande do Sul. J de Pediatría 1992; 68: 239-242.
 15. Abodovsky N, Vivanco X, Cuello X, et al. Detección precoz de hipotiroidismo congénito en Chile. Resultado en 24 meses. Rev Chil Pediatr 1995; 66: 140-144.
 16. Papendieck L, Iorcansky S, Rivarola M, Bergadá C. Detección temprana de hipotiroidismo congénito en una población de recién nacidos de riesgo. Arch. argent.pediatr 1985; 77:77-83.
 17. Papendieck L, Iorcansky S, Prieto L, et al. Efectividad de dos programas de pesquisa para diagnóstico del hipotiroidismo congénito. Rev Hosp de Niños de Buenos Aires 1990; XXXII: 10-16.
 18. Papendieck L, Chiesa A, Prieto L, et al. Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito. Arch. argent. pediatr 1994; 92: 277-282.
 19. Lejarraga H, Krupitzky S. Guías para la evaluación del desarrollo psicomotor del niño menor de seis años. Publicaciones Nestlé, Buenos Aires,1997.
 20. Boletín del Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Indicadores de natalidad y mortalidad. Años 1980-1992. 1994, Nº 68.
 21. Boletín del Programa nacional de Estadísticas de Salud. Estadísticas vitales, de recursos y producción de servicios. Cifras provisionarias. 1994, Nº 69.
 22. Boletín del Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Nacidos vivos y defunciones de menores de un año por departamento de residencia. Argentina 1994. 1996, Nº 72.
 23. Therrel BL, Panny SR, Davidson A, et al. U.S. newborn screening system guidelines: statement of the Council of Regional Networks for Genetics Services. Screening 1992; 1:135-147.
 24. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Issues in Newborn Screening. Pediatrics 1992; 89:345-349.
 25. American Academy of Pediatrics. AAP Section on Endocrinology y Committee on Genetics. American Thyroid Association. Committee on Public Health. Screening neonatal del hipotiroidismo congénito: pautas recomendadas. Pediatrics (ed. esp.) 1993; 35: 346-352.
 26. Ray M, Muir TM, Murray GD, et al. Audit of screening programme for congenital hypothyroidism in Scotland 1979-93. Arch Dis Child 1997; 76:411-415.
 27. Simpson N, Randall R, Lenton S, et al. Audit of neonatal screening program for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 77:228-234.
 28. Hahn H. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Texas. Texas Medicine 1997; 93: 58-61.
 29. Naruse H, Watanabe N, Harada S. et al. Necessity of low cut off level of TSH in neonatal hypothyroid screening. Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening, Boston-USA 1996; 228-231.
 30. Cohen A, Dassori A, Zecca S, et al. Screening TSH measurements in neonates with dysmaturagenesis: The choice of increased recall rate vs. increased false negative. Abstracts of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening and 12th National Neonatal Screening Symposium. Boston-USA. 1996; 35, O/P 12.
 31. Boletín del Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud. Nacidos vivos. Defunciones de menores de un año y defunciones maternas, por departamento de residencia. Nº 76. 1998.
 32. Boletín del Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Estadísticas vitales, de recursos y producción de servicios. Cifras provisionarias. Nº 78. 1998.
 33. Boletín del Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Estadísticas vitales, de recursos y producción de servicios. Cifras provisionarias. Nº 83. 1999.
 34. Boletín del Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Estadísticas vitales, de recursos y producción de servicios. Cifras provisionarias. Nº 84. 2000.
 35. Pascucci MC, Lejarraga H. Validación de la prueba nacional de pesquisa de trastornos de desarrollo psicomotor en niños menores de 6 años. Arch. argent.pediatr 2002; 100(5):374-385.
 36. Papendieck L, Chiesa A, Prieto L, et al. Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito: Experiencias y perspectivas. Rev Hosp Niños de Buenos Aires 1994; XXXVI: 122-126.
 37. Möslinger D, Frisch H, Strobl W, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. Acta Méd Austriaca 1997; 24: 162-164.
 38. Mengreli C, Yiannakou L, Pantelakis S. The screening program for congenital hypothyroidism in Greece: evidence of iodine deficiency in some areas of the country. Acta Paediatr [suppl] 1994; 394:47-51.
 39. Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre B, et al. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Salud Pública Mex 1994; 36: 249-256.
 40. Rodríguez Sanchez MI, Padilla Esteban IG, González-Sicilia L, et al. Hipotiroidismo congénito. Detección precoz, diagnóstico y tratamiento. Act Pediatr Esp 1994; 52: 217-227.
 41. Mikelsaar RV, Zordania R, Viikmaa M, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Estonia. J Med Screen 1998; 5: 20-21.
 42. Rosenthal M, Addison GM, Price DA. Congenital hypothyroidism: Increased incidence in asian families. Arch Dis Child 1988; 63:790-793.
 43. Al-Jurayyan NA, Al-Nuaim AA, El-Desouki MI, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Saudi Arabia: results of screening the first 1 million newborn. Screening 1996; 4:213-220.
 44. Brown AL, Fernhoff PM, Milner J, et al. Racial differences in the incidence for congenital hypothyroidism. J Pediatr 1981; 99:434-436.
 45. Kaiserman I, Maytal A, Siebner R, et al. Effects of immigration on the incidence of congenital hypothyroidism. Eur J Endocrinol 1997; 137:356-359.
 46. Dhondt JL, Farriaux JP, Saily JC, et al. Economic evaluation of cost-benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism. J Inherited Metab Dis 1991; 14:633-639.
 47. Toublanc JE. Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. Acta Paediatr [suppl] 1999; 432:13-14.