

**PROPUESTA PARA UN MODELO DE TAMIZAJE NEONATAL
EXPANDIDO EN COLOMBIA**

DANIK DE LOS ÁNGELES VALERA ANTEQUERA

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA
BOGOTÁ D.C.**

**PROPUESTA PARA UN MODELO DE TAMIZAJE NEONATAL
EXPANDIDO EN COLOMBIA**

DANIK DE LOS ÁNGELES VALERA ANTEQUERA

**Trabajo de Grado para optar el Título de
MAGISTER EN SALUD PÚBLICA**

TUTOR: Dr. Reggie García Robles

TUTOR EXTERNO: Dr. Antonio José Bermúdez Fernández

JURADO: Dr. Luís Alejandro Gómez Barrera

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA
BOGOTÁ D.C.**

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por el investigador en su trabajo solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Agradecimientos

Quiero expresar mis agradecimientos a mi Director de tesis Dr. Reggie García Robles, a mi tutor externo y amigo Dr. Antonio José Bermúdez Fernández, por el apoyo y la confianza que me han prestado de manera desinteresada, por su generosidad y sencillez al brindarme la valiosa oportunidad de compartir su talento, capacidad y experiencia en un marco de respeto, confianza y amistad valores importantes para concretar este logro, enfocado hacia el beneficio de todos los niños, que son el futuro de nuestra Colombia.

A todos mis profesores y compañeros les quedo inmensamente agradecida por brindarme no solo su amistad sino el aporte incondicional de sus conocimientos, con los cuales no contaba cuando inicié este sueño.

Gracias a todos, Dios los bendiga hoy y siempre.

Dedicatoria

Esta tesis va dedicada a Dios quién supo guiarme y darme la inspiración y las fuerzas para vencer todos los obstáculos presentados.

A mi esposo José y mis hijas Laura, Valentina y María Paula por su paciencia, tolerancia y apoyo incondicional en todo momento, por estar siempre presentes, acompañándome para alcanzar este logro y quienes siempre han sido mi motor, mi motivación, inspiración y felicidad.

Tabla de Contenido

INTRODUCCIÓN	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
JUSTIFICACIÓN	12
MARCO TEÓRICO.....	19
Aspectos Generales	19
Fisiopatología y Clasificación.....	23
Vías metabólicas	25
Historia del Tamizaje Neonatal.....	27
Estrategias Utilizadas Inicialmente para el Tamizaje Neonatal	28
Nuevas Tecnologías	29
Métodos de Laboratorio	30
Espectrometría de Masas en Tándem (MS/MS)	32
Objetivo general	35
Objetivos específicos	35
Propósito	35
METODOLOGÍA	36
Tipo de estudio.....	36
RESULTADOS.....	38
Reflexión desde la Salud Pública y el Tamizaje Neonatal Expandido.	38
Revisión de la normatividad vigente en Colombia en el ámbito de la salud infantil, tamizaje neonatal, enfermedades raras y discapacidad.	41
Revisión de la literatura existente sobre la experiencia del tamizaje neonatal Expandido en Europa y Norteamérica	46
Revisión de la literatura existente sobre la experiencia del tamizaje neonatal Expandido en países de Latino - América.....	47
Experiencia del modelo de tamizaje neonatal de Hipotiroidismo Congénito en Colombia.	49
Características del Tamizaje Neonatal Expandido.....	53
Codiciones para la toma de la muestra.....	56
¿Cuáles serían las patologías que podrían ser evaluadas en un programa de Tamizaje Neonatal en Colombia?.....	57
Aspectos Éticos	63

Revisión de la literatura existente sobre estudios económicos y relación costo – beneficio del programa del tamizaje neonatal Expandido con la técnica de espectrometría de masas en tándem MS/MS en diversos países.....	64
Ejemplos de estudios económicos en la literatura	65
Propuesta para la implementación de un Modelo de Tamizaje Neonatal Expandido, en Colombia.....	67
Indicadores de Gestión del Programa	71
DISCUSIÓN	74
CONCLUSIONES	77
REFERENCIAS	81

Índice de tablas

Tabla 1. <i>Ejemplos de EIM según tipo de presentación clínica*</i>	24
Tabla 2. <i>Consolidado Marco Legal en Colombia para respaldar Tamizaje Neonatal Expandido. Basado en la Constitución Política, Leyes, Decretos, Resoluciones, Sentencias, Documentos CONPES, Acuerdos y Guías Técnicas, entre otros</i>	42
Tabla 3: <i>Cuadro comparativo de los programas de Tamizaje Neonatal Expandido en América Latina, 2008. Adaptado a 2014</i>	48
Tabla 4: <i>Cobertura en tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito por departamento, 2012</i>	51

Índice de tablas

Figura 1. <i>Comparación del número de partos con el número de tamizados para Hipotiroidismo Congénito por Departamento para el año 2012</i>	53
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Índice de ilustraciones

Ilustración 1: <i>Vías metabólicas que pueden ser afectadas por algún tipo de EIM</i>	26
Ilustración 2: <i>Flujograma Modelo del Tamizaje Neonatal en Colombia</i>	67

Los programas de tamizaje neonatal se orientan a la identificación pre-sintomática de Errores Innatos del Metabolismo o EIM mediante la realización de pruebas de laboratorio que se adaptan a toda la población neonatal¹. Como consecuencia, los neonatos a los que les sean practicadas estas pruebas pueden ser tratados con anticipación y así evitar que padezcan discapacidades tanto físicas como mentales, aun la muerte², motivo por el cual “estos programas están considerados como herramientas esenciales de la Salud Pública para la prevención de discapacidades funcionales, estructurales y neurológicas provocadas por estas patologías; y de esta forma contribuyen a la disminución de la morbilidad y mortalidad”¹.

En América Latina, los países que poseen mayor cobertura de este tipo de programas son Uruguay, Costa Rica, Chile y Cuba, alcanzándose desde el 2008 una cobertura del 99,5% de los neonatos. Aunque esto resulta ser gratificante en varios otros países no ha sido implementado³. Particularmente, en Colombia el Ministerio de Salud resuelve mediante la resolución 412 de 2000 que se han de adoptar las normas técnicas y guías de atención para el desarrollo de las acciones de protección específica y detección temprana y la atención de enfermedades de interés en salud pública. Para corroborarlo el Instituto Nacional de Salud⁴ introdujo en el año 2012 un protocolo de vigilancia y control del Hipotiroidismo Congénito (HC) por medio del tamizaje neonatal y ha logrado cubrir hasta el 70% de los recién nacidos en el país y un porcentaje superior al 95% de ellos en Bogotá.

El presente trabajo de tesis tiene como objetivo proponer un modelo de tamizaje neonatal expandido de errores innatos del metabolismo ajustado a la realidad colombiana, mediante la metodología de espectrometría de masas en tándem, tecnología que ha sido adquirida por el Instituto Nacional de Salud. Como se mencionó anteriormente, Colombia ha demostrado su capacidad de organizar el tamizaje neonatal para HC con un buen indicador de cobertura, más aún es necesario iniciar un proceso para discutir la propuesta e implementar el tamizaje que es una herramienta importante para los médicos. Se ha empleado por muchos años para detectar enfermedades de todo tipo. Los padres deben estar al tanto de la información que proveen para sacar el mayor provecho del estudio. Consiste en una prueba de sangre de talón, que se realiza en todos los recién nacidos⁵. Con el fin de disminuir la mortalidad infantil, la morbilidad y la discapacidad que se producen como consecuencia de los EIM y dar cumplimiento adicionalmente a uno de los objetivos del milenio, así como con los compromisos propuestos por el Plan Decenal de Salud Pública 2012 - 2021.

Palabras claves: Tamizaje Neonatal, Errores Innatos del Metabolismo (EIM), Espectrometría de Masas en Tándem (MS/MS), Salud Pública.

The neonatal screening programs are directed to the pre-symptomatic identification of the Inborn Errors of Metabolism (IEM), through the use of laboratory tests which are adjusted to newborn population. As a consequence newborns who were tested could be treated before the disease start to progress, to avoid them to suffer physical or intellectual disabilities, even death. Neonatal screening programs are considered an essential strategy for Public Health because of the prevention of functional, structural and neurological incapacities produced by this pathologies; and thereby contribute with the reduction of morbidity and mortality.

In Latin America, Uruguay, Costa Rica, Chile and Cuba have the major coverage of these programs are reaching since the year 2008 a coverage of 99,5% of yet implemented in many other countries by now. Particularly, in Colombia the branch of government which is responsible for health solves this problems throughout the resolution 412 de 2000 adopting the technical rules and attention guides for the development of specific protection and disease treatments programs that are topics of interest in Public Health. To support it the National Health Institute introduces, at 2012, a caution and control of the congenital hypothyroidism protocol by means of the neonatal screening and throughout this protocol it reaches a cover of the 70% of newborns in Bogota and in the whole country this cover is over 90%.newborns. Although these results are very satisfying the programs haven't been

This investigation work has as a purpose suggest a newborn screening program for the IEM adapted to our nation reality. Using the tandem mass spectrometry methodology, technology that is by now available in the National Health Institute. As we mention before, Colombia has shown his capacity to organize a newborn screening for congenital hypothyroidism with a high coverage index, but it is necessary to start a process to discuss the suggestion and to implement an expanded neonatal screening model which is an important strategy for doctors, it has been enjoyed many years ago to detect ill of all types. Parents should be advised of the information that this methods provides, this method refers a test of heel blood, is realized in all inborns. With the objective of reduce the morbidly, mortality and disabilities that are present in the newborn population and that are produced as a consequence of suffer a MIE and to ensure compliance, as a plus, to one of the most important millenary objectives, and by this way with the ten year public health plan 2012-2021.

Keywords: Neonatal Screening, Inborn Errors of Metabolism (IEM), Tandem Mass Spectrometry, Public Health

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades genéticas que producen los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) se cuentan entre aquellas que afectan los procesos bioquímicos de las células en los seres vivos. “es posible que se produzcan prácticamente en cualquiera de los miles de pasos de la síntesis o degradación de sustancias”⁶, tales como proteínas, nucleótidos, azúcares, grasas, procesos de señalización y/o de defensa. Otra de las características de los EIM es que se pueden manifestar en cualquier etapa de la vida, ya sea al nacer, al llegar a la edad adulta o a la vejez. Respecto al impacto de este problema en Salud Pública se tienen las siguientes estadísticas: Según Couce⁷ *et al.* “uno de cada 800 recién nacidos (RN) vivos nace con un EIM y el 50% de ellos desarrolla la enfermedad durante el período neonatal”. Esta estimación tiene en cuenta el conjunto de todas las enfermedades producidas por EIM entre las cuales se cuentan más de 500⁶.

Realizar un diagnóstico oportuno es necesario para prevenir las condiciones de discapacidad, la morbilidad y la mortalidad mediante la aplicación de tratamientos adecuados, toda vez que mediante el estudio de las moléculas pequeñas producidas por los procesos bioquímicos, metabolitos presentes en las células, se pueda llegar al diagnóstico de estas enfermedades. En este sentido se emplea tecnología de espectrometría de masas en tándem (MS/MS) que es lo suficientemente sensible como para no generar gran cantidad de resultados falsos positivos⁷.

El poseer una discapacidad limita a los individuos dentro de una sociedad, debido a que la capacidad de adaptación que estos poseen se ve alterada de manera negativa

por factores que podrían estar relacionados con la genética del individuo así como con el entorno en el que se encuentra¹. Si es posible prevenir el desarrollo de la discapacidad, mediante los Programas de Tamizaje Neonatal se hace imprescindible el uso de estas estrategias para la prevención y/o tratamiento adecuado y oportuno de las patologías en estudio. Es por ello que estos programas “han sido acogidos dentro de las legislaciones de muchos países por su alto impacto en la salud de los individuos”¹ y en la salud pública.

En Colombia, la realización de los diagnósticos de los EIM, está limitada por “criterios de viabilidad, factibilidad y sostenibilidad económica”⁸, Esto implica complicaciones en la disponibilidad de medicamentos en el país para el tratamiento de ciertos diagnósticos de EIM, además de crear falsas expectativas en pacientes y padres.

Por tanto, en este trabajo se propone un modelo de tamizaje neonatal expandido para el diagnóstico precoz de los EIM en nuestro país, y así lograr una mejor calidad de vida para nuestros niños, reduciendo la morbimortalidad y la discapacidad que producen estas enfermedades que, inicialmente, pasan inadvertidas.

Respecto a los alcances en el ámbito científico y tecnológico que puede generar el Modelo de Tamizaje Neonatal Expandido: primero, el diagnóstico precoz de los EIM puede impactar positivamente al interrumpir el curso natural de la enfermedad previniendo discapacidad, segundo, la expresión clínica al medir el impacto de estas patologías desvía el desarrollo de estas hacia una vida sana y mejor calidad de vida de los individuos afectados y sus familias.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En Colombia no se realiza Tamizaje Neonatal Expandido, debido a que en los EIM, el diagnóstico clínico es complejo, porque en la mayoría de casos, se comparten signos y síntomas entre diversas enfermedades, incluso en algunos casos aunque se trate de vías metabólicas diferentes, el cuadro clínico es similar, caracterizado por ejemplo por retardo en el desarrollo psicomotor, retardo en el crecimiento, convulsiones, alteraciones sensoriales, como es el caso de los errores congénitos del metabolismo de aminoácidos, y los errores congénitos del metabolismo de ácidos grasos especialmente en el periodo neonatal⁹. A estas patologías, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización Panamericana de la Salud (OPS) “se les clasifica dentro de las enfermedades catastróficas, huérfanas y raras debido a su letalidad y baja incidencia”¹.

Esto se ve reflejado en la dificultad que enfrenta el médico y así mismo la familia, para definir o confirmar un diagnóstico presunto, el cual depende de la confirmación por laboratorio, así pues la poca disponibilidad de centros diagnósticos especializados en el tema se convierte en una de las principales limitaciones del proyecto, además de que, los que existen, tratan de especializarse en algunas de estas enfermedades, dejando de cubrir una cantidad importante de las que conforman el conjunto. La importancia del Tamizaje Neonatal radica en la detección oportuna de una patología metabólica previa a su expresión, lo que influye tanto en el bienestar del paciente como en su desarrollo normal¹. La ventaja de esta detección temprana es el inicio oportuno del tratamiento y con ello la prevención de retraso mental u otras patologías

características de los EIM en estos individuos, evitando así la discapacidad y la morbimortalidad a la que conllevan estos desordenes del metabolismo.

Con base en lo expuesto, si se toman en cuenta los beneficios de la aplicación temprana del tratamiento en los casos detectados por Tamizaje Neonatal para evitar la aparición de secuelas entre ellas el retraso mental y también la muerte, se hace necesario el establecer el tamizaje neonatal expandido de estas patologías como práctica obligatoria, de rutina, para todos los recién nacidos en Colombia. Esta necesidad responde también al llamado de atención que realiza la OPS-OMS en la 58ª. Sesión del Comité Regional¹⁰, y el 47º Consejo Directivo en Washington D.C. Estados Unidos en septiembre del 2006 donde insta a los gobiernos de los estados miembros, mediante la resolución CD47.R19, a estudiar la situación de la salud de los recién nacidos y establecer políticas y normas que den lugar a estrategias de promoción y prevención de la salud de esta población y, entre esas estrategias se menciona al tamiz neonatal¹¹.

En los países latinoamericanos los Programas de Tamizaje Masivo Neonatal está a cargo del Estado, siguiendo el modelo implementado en Europa y en Norteamérica. En Colombia, el costo del tamizaje neonatal está contemplado dentro del paquete de acciones para cumplir en la atención del parto; por lo tanto, la financiación está garantizada a través de las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB). Sin embargo, la población pobre no afiliada representa cerca del 40% de la población y le corresponde al Estado velar por su salud, por el principio de equidad y solidaridad. Es en este punto donde se enfrentan problemas con algunas de regiones,

en su mayoría aquellas que tienen dificultades de comunicación, por lo que complica más la situación¹².

El indicador básico utilizado con el fin de cuantificar el nivel de desarrollo y la calidad de atención al neonato en determinadas áreas geográficas, o en específico a un servicio, es la mortalidad neonatal. La mortalidad neonatal e infantil, varían entre los distintos países según el nivel económico, sanitario y la calidad de la atención médica. Sin embargo, a diferencia de la mortalidad post- neonatal, la mortalidad neonatal es menos dependiente de los factores ambientales y sanitarios. Esta se encuentra más condicionada por la buena organización y calidad de la atención perinatal y neonatal, así como del tratamiento médico que en pocos casos requiere de alta tecnología¹³.

Los principales factores que han contribuido a la disminución de la mortalidad neonatal en los países con menor índice de tal mortalidad son: además de la mejoría socioeconómica y la educación de los padres, el buen control del embarazo y la calidad de la atención del parto; la regionalización de la atención perinatal, el inicio oportuno del cuidado intensivo neonatal, y la buena atención del recién nacido en el momento del nacimiento, que incluye, de ser necesario, una adecuada e inmediata reanimación¹³, y con la realización del tamizaje neonatal para detectar posibles EIM para darles su manejo adecuado y oportuno evitando, como se ha mencionado anteriormente, las posibles discapacidades y la mortalidad neonatal.

La MS/MS es una técnica consolidada, que desde la década pasada ha tenido un gran avance en el ámbito biológico y es así como se está imponiendo “en los

laboratorios analíticos biosanitarios de investigación o de diagnóstico"¹⁴. Lo anterior es consecuencia del desarrollo de diferentes metodologías como, por ejemplo, la combinación de técnicas analíticas de separación, como la cromatografía o la electroforesis, con la espectrometría de masas en sus diferentes modalidades¹⁴.

Las ventajas de esta técnica son: su alta especificidad, el amplio campo de aplicabilidad, un buen rendimiento al trabajar con moléculas de diferentes tamaños, tanto grandes como pequeñas, la obtención información cualitativa y cuantitativa en una única prueba así como la “flexibilidad que permite diseñar procedimientos analíticos en relativamente poco tiempo, permite la automatización y miniaturización del equipo, existiendo ya espectrómetros del tamaño de un teléfono móvil”¹⁵.

La MS/MS se trata de una técnica imprescindible en ámbitos como la proteómica y se convertirá en una técnica de rutina para cualquier laboratorio de análisis molecular. La más interesante de las aplicaciones de esta técnica corresponde a la integración de métodos de tamizaje enfocados a programas de prevención de enfermedades¹⁴.

Así pues, si se toma en cuenta que en América el tamizaje neonatal se inició en la década de los sesenta, en Colombia llevamos cincuenta años de retraso, y veinte respecto a la altura de la tecnología de la espectrometría de masas que revolucionó el mundo del tamizaje neonatal, convirtiéndose en la mejor técnica para un tamizaje rápido, efectivo y confiable actualmente.

Por último, cabe mencionar que en el país, no existe un sistema de salud que articule los servicios públicos, municipales, de seguridad social y privados. No obstante de lo anterior, sí se puede afirmar que existe el marco legal que ampara la

creación y ejecución de programas de Tamizaje Neonatal, por lo que es tarea de las autoridades de la salud dar cumplimiento a esos mandatos mediante la elaboración de políticas públicas y leyes específicas para la realización del tamizaje neonatal expandido y así garantizar su cumplimiento de carácter obligatorio.

JUSTIFICACIÓN

En la mayoría de los países que conforman la Región de las Américas, se han presentado cambios importantes y, a su vez, favorables en los indicadores de salud infantil y de la niñez. No obstante, el ámbito de la salud del neonato se ha sumido en el olvido, debido a que ha sido poco observada por parte de las autoridades de la salud, así pues, se tiene como foco la reducción de la mortalidad post-neonatal empero la mortalidad neonatal ha sido dejada de lado. Como consecuencia, más del 70% de las cifras de mortalidad infantil residen en el campo de mortalidad neonatal¹³.

Los defectos congénitos, según La OMS, son definidos como “toda aquella anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular”¹⁶ que se encuentre presente en un neonato, sea esta anomalía “externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple, que resulta de una embriogénesis defectuosa”¹⁶

La mayoría de los mecanismos de paso hereditario de los EIM se da debido a su forma autosómica recesiva, lo que sugiere que ambos padres han de ser necesariamente portadores de una mutación en el gen. Entonces, por cada embarazo hay un 25% de probabilidad de que el hijo presente la enfermedad. Los EIM que no clasifican en el grupo anterior son recesivos ligados al cromosoma X, en este caso solo la madre es portadora de la enfermedad y por cada embarazo hay un 50% de probabilidades de padecerla y en caso de ser niñas, las hijas tendrán 50% de probabilidades de ser portadoras de la enfermedad¹⁷.

Otro de los grupos de EIM son de carácter autosómico dominante para este último caso, solo un alelo que presente mutación produce la enfermedad y no hay preferencia por género, el individuo que la padece posee un 50% de probabilidad de ser portador¹⁷.

En términos de cifras mundiales se estima que cada año, aproximadamente, 7,9 millones de niños nacen con un defecto congénito grave, y que como mínimo 3,3 millones de niños menores de cinco años mueren anualmente y 3,2 millones conviven con algún tipo de discapacidad¹⁸.

La OMS en su informe sobre la salud mundial en el año 2005, estimó que durante los años 2000 a 2003, el 8% de las muertes de neonatos fueron ocasionadas por defectos congénitos graves. Este porcentaje según regiones fue de “6% en África y Asia sudoriental, 19% en Europa, 9% en Mediterráneo Oriental, 8% en Pacífico occidental y 16% en América Latina y el Caribe”¹⁰. Asimismo, en Colombia durante el periodo 2005 a 2010, según la OMS, se reportaron un total de 2.641 defunciones, de las cuales 2.185 corresponden a menores de un año, de los cuales el 55.9% (1.221) correspondió al sexo masculino y el 44.1% restante (964) al sexo femenino.¹⁰

Ahora bien, según datos de la OPS, para el año 2008, la tasa de mortalidad general para el país en menores de un año fue de 1232.1 por cada 100.000 habitantes (x100.000), mientras que para el grupo de uno a cuatro años fue de 62.7 x100.000. Más aún, si se toma en cuenta, que la tasa de mortalidad por defectos congénitos en Colombia en el año 2004 para varones menores a un año fue de 261,9 x100.000 y de 228,8x 100.000 nacidos vivos en mujeres, se encuentra comparación en el

comportamiento de esta tasa para el año 2008 para menores a un año fue de 303,8 x100.000 para los varones y de 252,3 x100.000 nacidos vivos en mujeres¹⁹.

Los datos anteriores ubican a las “Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas”¹⁹ como la segunda causa de mortalidad en niños de un año y la primera en niñas del mismo grupo de edad para el año 2008. Es así como esta tasa de mortalidad, según datos de OPS, para “Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas” en el grupo de uno a cuatro años en el mismo año, representa la primera causa de mortalidad en niños de ambos sexos, con tasas de 6,7 y 6,4 x100.000 respectivamente¹⁹.

En Bogotá, las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, han sido la primera causa de muerte infantil, siendo causa del 24,5% del total de muertes en niños de un año y el 23,1% del total de muertes en niños de cinco años. En el año 2005 se tuvo una reducción de la tasa de mortalidad infantil de una cifra de defunción de 3,4 x1.000 nacidos vivos a 3,0 muertes en el año 2009; Así pues, para el mismo periodo, la tasa de mortalidad en menores de cinco años pasó de 65,2 muertes x100 mil menores de cinco años a 58,3 muertes²⁰.

El estudio de los EIM inició en países desarrollados hace más de medio siglo; sin embargo, en la mayoría de los países en vías de desarrollo como Colombia, su diagnóstico y tratamiento no se ha difundido, debido a que, en general, en estos países los EIM no son considerados una prioridad de salud, comparados con otros tipos de enfermedades como, por ejemplo, las infecciosas. No obstante, entre el 20 y 30% de la mortalidad infantil hospitalaria tiene como base una enfermedad genética dentro de

las cuales los EIM constituyen un grupo importante¹⁷. Dado que, a pesar de que se tratan de enfermedades raras y su frecuencia es baja, en su totalidad llega a tener una prevalencia de hasta 1 de cada 5.000 nacidos vivos¹.

Una cantidad importante de EIM es asintomática al nacimiento y su expresión se da con síntomas y signos no específicos, aunque el descubrimiento de los EIM se dio a inicios del siglo XX, solo hasta la mitad de este empezaron a surgir posibles tratamientos que prevenían la muerte o secuelas permanentes de la enfermedad, es así como debido a un diagnóstico temprano y la existencia de un tratamiento oportuno que modifica el curso natural de la enfermedad algunos EIM son candidatos a programas de tamizaje neonatal⁸.

El tratamiento más frecuente que se da en caso de que se padezca la enfermedad consiste en el manejo de una dieta saludable, de donde se remuevan todos los sustratos tóxicos o potencialmente tóxicos, se suplemente con la enzima faltante o que presente fallas, así como también adición de cofactores que aumenten la eficiencia de la enzima y el metabolismo suprimido⁸.

Las mujeres en embarazo, cuyo niño sea propenso a padecer un EIM pueden estar propensas a abortos espontáneos y muertes prenatales, las cuales son causas importantes, sin embargo subestimadas, de mortalidad y discapacidad de neonatos y niños menores de cinco años. A su vez, estas patologías pueden ser mortales o capaces de provocar discapacidades que tengan consecuencias negativas tanto para los individuos que la padecen y sus familias como para los sistemas de atención sanitaria y la sociedad en general²¹.

El Plan Decenal de Salud Pública 2012 – 2021, es un pacto social, es el compromiso de la sociedad con la salud, y es la carta de navegación para avanzar hacia el ideal de salud de los colombianos. Es una expresión concreta de una política pública de Estado, que reconoce a la salud como un derecho humano interdependiente con otros y como dimensión central del desarrollo humano y así mismo, este se enfoca en la atención a los niños como una prioridad mundial²¹. Así quedó reflejado en la cumbre de la ONU que impone Los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), los cuales consisten en ocho propósitos de desarrollo humano fijados en el año 2000, con los cuales los 189 países miembros de las Naciones Unidas están comprometidos en alcanzar. Estos objetivos se enfocan en problemas de la vida cotidiana que se consideran graves y radicales²². De las estadísticas sociales y demográficas presentadas en esa reunión, sobresale la de 11.000.000 de niños menores de cinco años que mueren anualmente, debido a que fallecen por causas evitables o tratables, entre ellas los EIM. Entonces se entiende porqué uno de esos ocho ODM, consiste en reducir, en dos terceras partes, la mortalidad infantil, la cual se refiere a niños menores de cinco años entre 1990 y 2015²².

La definición de esta prioridad, se consolida con los lineamientos de la OMS, que se concretan a favor del tratamiento de los defectos congénitos en la 63ª Asamblea Mundial de la Salud, durante la cual, se presentaron algunos de los avances más significativos por parte de Colombia^{23, 24}, de los cuales se resaltó la aprobación y reglamentación de la Ley 1098²⁵, para la protección de los niños, niñas y adolescentes. En esta ley existen varios artículos relacionados con la prevención de la

discapacidad física y mental y también contiene otros artículos que definen la obligación del estado para proveer la atención integral a niños y niñas con defectos congénitos, incluidos el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento. Con esta norma establecida en la Resolución 412²⁶, Colombia inició un nuevo programa de prevención de la discapacidad, que solo entre 2008 y 2011 permitió la identificación de al menos 450 niños con Hipotiroidismo Congénito (HC), que fueron reportados al Sistema de Vigilancia, por los laboratorios de la Red Nacional y fueron tratados evitando el daño neurológico y cognitivo. La cobertura para todo el territorio nacional, alcanzó el 80% en el 2012, sin embargo en ciudades como Bogotá DC, es del 99%²⁷.

Colombia apoyó presentar al Consejo Ejecutivo de la OMS el proyecto de Resolución sobre defectos congénitos para la Asamblea General, con la solicitud de considerar incluir la recomendación de que en los Institutos Nacionales de Salud de la Región se implementen los laboratorios de referencia nacional para los problemas metabólicos congénitos. La 63^a Asamblea Mundial de la Salud concluyó con varias resoluciones adoptadas²⁴, entre ellas la relacionada con los defectos congénitos. Esta resolución tiene por objeto contribuir a corregir la escasa atención prestada hasta la fecha a la prevención y el tratamiento de los defectos congénitos, principalmente en los países de ingresos bajos y medios. En la resolución se pide a los Estados miembros que procuren prevenir en lo posible esos defectos, poner en marcha programas de tamizaje, y proporcionar apoyo y asistencia continuos a los niños con defectos congénitos y a sus familias. El otro aspecto en que se enfoca la OMS, es en

la detección, tratamiento y atención, de los defectos congénitos, aspecto que fue previsto con claridad en la ley 1098 del Congreso de Colombia mencionada anteriormente²⁵. Esto hace necesario que en Colombia, se realicen estudios piloto sobre la incidencia de estas enfermedades congénitas mediante tamizaje neonatal para que, con los resultados obtenidos, se puedan plantear de manera más adecuada los grupos de pruebas analíticas de detección de enfermedades desde el periodo neonatal, y con el fin de ampliar el conocimiento sobre estas patologías para ofrecer a los afectados el mejor tratamiento disponible de manera oportuna y, de esta manera, prevenir la discapacidad consecuente¹². El examen sistemático de los neonatos no solo facilita la detección precoz de estos trastornos congénitos, así como su tratamiento oportuno y la prestación de asistencia médica integral, sino también, los anteriores se complementan con los programas de detección neonatal, como el actual programa de HC, y con la capacitación de los proveedores de atención primaria en salud, que en conjunto permiten diagnosticar los trastornos congénitos y derivar al lactante a los correspondientes servicios de tratamiento y manejo integral. El examen físico de todos los recién nacidos por parte del personal de atención primaria debidamente formado es un procedimiento factible, mientras que la detección neonatal aun no lo es, porque en Colombia es evidente un rezago con relación a los países de la región²⁸, por diversidad de factores, sean sociales, económicos, políticos o culturales, entre otros. La OMS reporta que hay varios defectos congénitos para los que existen terapias médicas eficaces que pueden salvar la vida de la persona, como una serie de trastornos funcionales comunes en los que interviene un solo gen. Cita entre otros ejemplos, el tratamiento de la ictericia neonatal por déficit de glucosa-6-

fosfato deshidrogenasa o por incompatibilidad del Rh, el HC, la anemia falciforme, la talasemia, la hemofilia, la fibrosis quística y algunos EIM¹².

La legislación Colombiana ya tiene avances importantes, como lo es la ley 1392 de 2010 que trata sobre las enfermedades huérfanas y enfermedades raras²⁹, y la resolución 430 que protege los derechos de los pacientes sobre aspectos³⁰ de diagnóstico, manejo y tratamiento, complementado con la ley 1098 mencionada previamente sobre la protección a los niños con problemas congénitos.

MARCO TEÓRICO

Aspectos Generales

El término de EIM resulta del estudio de enfermedades genéticas realizados por el Dr. Archival Garrod en 1902, cuyos trabajos despertaron el interés de varios médicos especializados en el área de diagnóstico y tratamiento de enfermedades genéticas. Es así como el Dr. Robert Guthrie comienza a realizar pruebas para la detección de fenilalanina en muestras de sangre y orina en pacientes con fenilcetonuria, observó que se producen beneficios para el paciente cuando se aplica una dieta restringida en este compuesto, así el Dr Guthrie logro validar un método para encontrar residuos de fenilalanina en muestras de sangre de recién nacidos, incluyendo la toma de muestras de sangre del neonato en papel filtro, y así se logró el diagnóstico temprano en varios pacientes recién nacidos³, sin manifestaciones clínicas promoviendo, de esta manera, el Tamizaje Neonatal como procedimiento necesario. Como consecuencia de esto en

varios países desarrollados se vio incluido el Programa de Tamizaje Neonatal en su legislación, corto tiempo después de la publicación del método.

El Tamizaje Neonatal comprende el *Tamizaje Básico* que incluye pruebas para Hipotiroidismo Congénito (HC), Fenilcetonuria (PKU) y Galactosemia (GAL), el *Tamizaje Ampliado* que incluye los anteriores más la Fibrosis Quística (FQ), Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) y déficit de Biotinidasa y, por último, el *Tamizaje Neonatal Expandido*: Incluye todas las anteriores más las enfermedades en el metabolismo de aminoácidos, enfermedades metabólicas de ácidos orgánicos y desordenes de la beta-oxidación de los ácidos grasos³.

Los EIM son enfermedades genéticas que afectan los procesos bioquímicos celulares. Como ya se había mencionado, en su mayoría tratan de enfermedades monogénicas y de herencia autosómica recesiva. Sus manifestaciones clínicas son amplias y diversas y se pueden presentar en cualquier etapa de la vida del individuo.³¹ En conjunto, los EIM suman un nivel de incidencia medio/alto, sin embargo cabe resaltar que se trata de patologías de difícil diagnóstico.

En países como Estados Unidos y Canadá no se tiene un modelo uniforme de criterios entre los distintos estados o provincias que los constituyen, puesto que se tienen focos de atención diferentes respecto a la estimación de riesgos y beneficios, no se deriva una conclusión médica de las variaciones mencionadas, debido a que sus poblaciones comparten, en general, características genéticas comunes, y sus sistemas de salud tienen amplias similitudes³². Así, se pudo implementar el tamizaje por medio de MS/MS hasta el mes de mayo del año 2009 en todos los estados de la Unión, a

excepción de Pensilvania, incluyendo Puerto Rico y las Islas Vírgenes, a causa de su dependencia administrativa sujeta a Estados Unidos, en estos dos últimos casos, la implementación del tamizaje por MS/MS se encuentra en etapas de inicio. Es importante destacar que en Canadá la variabilidad que guarda relación con la detección de EIM es mucho mayor³². En ese país, desde finales del 2006 hasta el presente ha mostrado avances significativos en el área de desarrollo de tamizaje neonatal. En este caso solo hasta julio de 2008, la implementación de las técnicas de MS/MS de PKU se encontraba ya en todas las provincias y territorios del país; no obstante, para el resto de los EIM sigue habiendo una alta heterogeneidad³². Sólo en la ciudad de Ontario se incluyen todas las enfermedades de EIM recomendadas por el Gobierno Federal y el Colegio Estadounidense de Genética Médica (ACMG) incluyendo: Hipotiroidismo Congénito Primario, Hiperplasia Adrenal Congénita, Hemoglobinopatías, Fibrosis Quística, Galactosemia, Inmunodeficiencias Combinada Severa, Fenilcetonuria y Enfermedad de la Orina con Olor a Jarabe de Arce; con el fin de lograr la homogeneidad entre los distintos programas estatales³³.

En Europa, el tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito constituye un requisito de carácter obligatorio en los programas de tamizaje de todos los estados miembros de la Unión Europea, y la PKU es el EIM más resaltado dentro de estos programas, aunque en los últimos años se ha verificado un creciente interés por ampliar la lista de tamizaje para incluir muchas otras enfermedades. En ese sentido, alrededor de una decena de países ya han introducido la MS/MS en sus programas neonatales, mientras que otros, como Bulgaria, Noruega, la República Checa y

Rumania, todavía se encuentran en estudios piloto previos a la implementación de esta técnica. Los primeros estudios piloto relacionados con esta tecnología se iniciaron en Alemania en 1998. En estos estudios se aplicó un enfoque no restrictivo, en el cual se incluyen la detección de EIM potencialmente tratables, así como otros que están bajo investigación. A partir de esos resultados, en 2002 la Comisión Interdisciplinaria de Tamizaje de la Sociedad Alemana de Pediatría se pronunció a favor de extender a todo el país la utilización de la MS/MS. Recomendó la detección de 10 enfermedades cuyo diagnóstico se consideró suficientemente seguro, basándose en una baja tasa de análisis y una favorable relación riesgo-beneficio³².

Ahora bien, en América Latina los Programas de Tamizaje Neonatal han sido implementados paulatinamente desde mediados del año 1970 y son pocos los países que al momento no cuentan con este recurso de Salud Pública, infortunadamente entre ellos se encuentra Colombia. Respecto a las variaciones que presenta el tamizaje neonatal en América Latina se encuentra gran heterogeneidad igual que en los Estados Unidos, Canadá y Europa. Para Latinoamérica, los países con mayor cobertura, cercana al 99,5% de neonatos, desde el 2008, son Uruguay, Chile, Costa Rica y Cuba. En otros países de la región, este tipo de programas es inexistente¹. A pesar de la temprana edad a la cual se empezaron a implementar dichos programas, tuvieron que pasar varios años antes de que se llevara a cabo una integración de estos con el sistema de salud pública así como una implementación continua y sistemática bajo la estructura de programa amparado por una ley de obligatorio cumplimiento, que funcione³.

En Colombia, tan solo hasta el año 2000 se inició a nivel nacional el Programa de Tamizaje Neonatal para HC, que tiene componentes la detección al momento del nacimiento, confirmación para inicio inmediato del tratamiento, seguimiento del manejo integral del niño y vigilancia del evento por parte de las autoridades de salud. La primera y única patología que se consideró fue el HC, tal como quedó explícito en la Resolución 412 del Ministerio de Salud del año 2000²⁶. La situación actual según los informes de los laboratorios de tamizaje en Colombia, indica que la tasa de cobertura está entre 70 a 80%, siendo superior, incluso cercano al 100% en algunas ciudades, como en Bogotá D.C. La principal diferencia en las coberturas se observa en los departamentos de menor población que coinciden con las de menor tasa de desarrollo y accesibilidad³⁴.

No se han generado estadísticas recientes de enfermedades raras de mayor incidencia en Colombia debido a que para este estudio no se tiene financiamiento, lo que impone un problema importante que debe encontrar solución de manera urgente, puesto que es necesario generar conocimiento, en todo el país, sobre estas patologías. “Los datos que se tienen en el Instituto Nacional de Salud (INS) indican que en Colombia debe haber alrededor de 3.800.000 personas afectadas”³⁵.

Fisiopatología y Clasificación

Los EIM son defectos genéticos hereditarios, provocados por el bloqueo o mal funcionamiento de una vía metabólica secundaria debido a un déficit enzimático, que a su vez está determinada por mutaciones en los genes implicados. Esto lleva al

acúmulo de sustratos o sustancias anteriores al bloqueo y/o déficit del producto, sumándose en algunos casos la activación de vías metabólicas alternas con producción de metabolitos que normalmente no se encuentran en el organismo. Entonces, las manifestaciones clínicas pueden ser debidas al efecto tóxico del metabolito acumulado, al déficit del producto, al bloqueo de otras vías metabólicas o a la combinación de todos los anteriores. Estos defectos individualmente son de baja frecuencia, pero en conjunto se estima una incidencia de 1 x3000 recién nacidos vivos, la mayoría es de herencia autosómico recesiva, con algunas excepciones de herencia ligada al cromosoma X, herencia mitocondrial o autosómico dominante¹⁷,³⁶. Como una forma de facilitar la orientación y estudio al diagnóstico clínico, se han clasificado en cinco grupos de acuerdo a la manifestación clínica (Tabla 1):

Tabla 1: *Ejemplos de EIM según tipo de presentación clínica*.*

Presentación Clínica	Ejemplo
Tipo intoxicación aguda o aguda intermitente	Acidemia Propiónica, Acidemia Metilmalónica, Acidemia Isovalérica, Enfermedad de orina olor a jarabe de arce (MSUD), Defectos del ciclo de la urea, Galactosemia, Intolerancia hereditaria a la fructosa
Tipo intoxicación crónica	Fenilquetonuria, Homocistinuria
Tolerancia reducida al ayuno	Glicogenosis, Defectos de glucogénesis, Defectos de oxidación de ácidos grasos, Defectos de cetogénesis
Metabolismo energético alterado	Defectos de cadena respiratoria, o del ciclo de Krebs
Defecto de moléculas complejas	Enfermedades de acumulo lisosomal, Enfermedades Peroxisomales, Defectos de Glicosilación de proteínas
Defectos de neurotransmisores	Convulsiones dependientes de Piridoxina, Deficiencia tetrahidrobioproteína, Defectos del metabolismo de las aminas biogénicas. Déficit de la proteína transportadora de glucosa. Hiperglicinemia no-cetósica

*Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/ManualPed/GeneticaEnfMetab.html> [citado 8 noviembre de 2013]³⁶

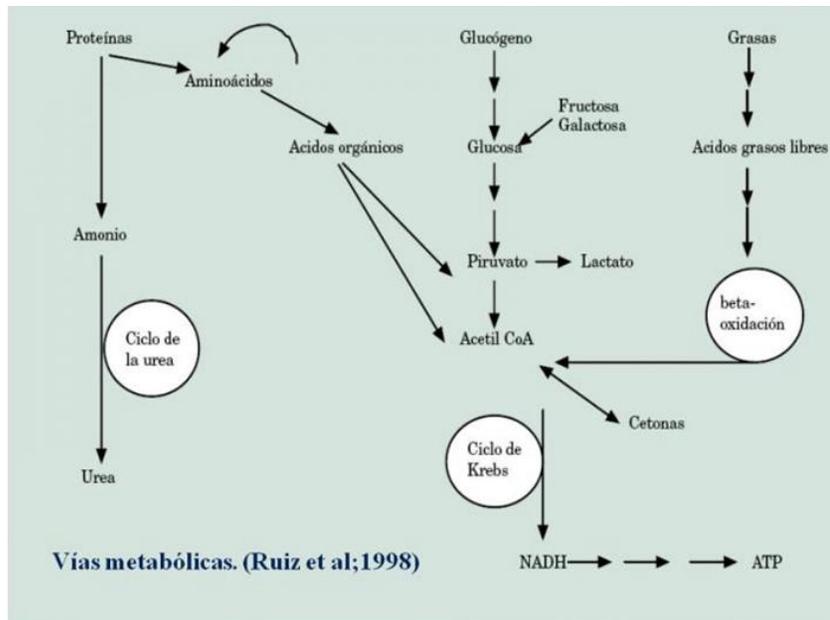
A continuación se explica cada uno de los puntos presentados como manifestación clínica:

1. Defectos tipo intoxicación: son debidos a la acumulación de un metabolito tóxico próximo al bloqueo enzimático que produce una intoxicación aguda o progresiva. Se caracterizan por presentar un intervalo libre de síntomas que varía de horas hasta años. Puede presentarse como: crisis aguda neonatal, tardía, crónica, intermitente o crónica progresiva³⁶.
2. Defectos con tolerancia reducida al ayuno: En este grupo de defectos, la homeostasis de la glucosa es el problema principal³⁶.
3. Defectos que comprometen el metabolismo energético: Tanto los procesos catabólicos como anabólicos están afectados³⁶.
4. Defectos de síntesis o catabolismo de moléculas complejas: la acumulación progresiva de moléculas no degradadas en los lisosomas es responsable de la manifestación clínica³⁶.
5. Defectos de neurotransmisores: La sintomatología es debida al déficit de neurotransmisores y se caracterizan por presentar encefalopatía severa con epilepsia³⁶.

Vías metabólicas

Una alteración en cualquiera de las vías metabólicas de carbohidratos, proteínas y lípidos, síntesis de porfirinas o síntesis de hormonas, conlleva enfermedades. Así pues, una mutación presente en un gen implicado en estas vías, se deriva en la ausencia de síntesis de proteínas o a su traducción defectuosa lo que acarrea un bloqueo de la vía, acumulación de sustrato o ausencia de producto o, tal vez, la síntesis de un producto alterno tóxico³⁶.

Ilustración 1: *Vías metabólicas que pueden ser afectadas por algún tipo de EIM.*



Disponible en:

http://neuropedwikia.es/sites/default/files/imagecache/ancho800/wysiwyg_imageupload/principales_vias_metabolicas_0.jpg [citado 8 de noviembre de 2013]³⁷

A pesar de que los trastornos metabólicos son una causa frecuente de sintomatología neurológica en el periodo neonatal; no hay que olvidar que la primera actuación ante un recién nacido con síntomas neurológicos es la de descartar otras alteraciones más comunes y potencialmente graves como sepsis, encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia del sistema nervioso central y patología cardiopulmonar³⁷.

Aunque se tenga una baja rentabilidad de los exámenes complementarios debido a los altos costos y baja frecuencia de uso de estas pruebas³⁴, se hace imperativo practicar estos exámenes en los neonatos para prevenir alguna patología relacionada con los EIM, ofrecer un diagnóstico y tratamiento oportunos para mejorar la calidad de vida del niño y su familia.

Historia del Tamizaje Neonatal

La historia del diagnóstico temprano de los EIM comienza con la Fenilcetonuria (PKU), que fue la primera enfermedad metabólica en ser detectada mediante la prueba de Guthrie³⁸. Esta enfermedad fue descrita en 1934 por el Dr. Folling en dos niños que padecían retraso mental, y que expedían un olor, característico de la enfermedad, que llamó la atención de la mamá. Luego de analizar muestras de orina de ambos pacientes, el Dr. Folling llegó a la conclusión de que el problema era la acumulación de ácido fenilpiruvico por un defecto en la vía metabólica de la fenilalanina, que después se comprobó era por la falta de la enzima fenilalanina hidroxilasa, como consecuencia el paciente presenta acumulación de fenilalanina en la sangre y excreta elevadas cantidades de ácido fenilpiruvico, molécula que se puede identificar en la orina mediante el ensayo de cloruro férrico, que es una prueba rutinaria en química orgánica, prueba que realizó el Dr. Folling en la orina de sus dos pacientes para comprobar que padecían la enfermedad³⁹; el problema es que cuando se hace este diagnóstico ya es demasiado tarde, porque así como se encuentra el exceso de ácido fenilpiruvico en la orina, así mismo se encuentra fenilalanina en sangre y ha causado daño cerebral irreversible. Años después, en la década de los 60, a causa del retraso mental de su hijo el Dr. Robert Guthrie desarrollo una prueba llamada ensayo de inhibición bacteriana⁴⁰, la reproducción de esta se basa en el crecimiento bacteriano debido a una sustancia que compite con un inhibidor presente en el ambiente. Como en el caso de la fenilcetonuria, un papel filtro que contiene sangre seca del paciente neonato, se posa sobre una placa de agar para el crecimiento

de las bacterias en presencia de inhibidor, el crecimiento de la población será directamente proporcional a la concentración de fenilalanina presente en la muestra de sangre seca, y es así como se inicia el diagnóstico temprano de la fenilcetonuria en los recién nacidos. Debido al gran número de ventajas que trae esta prueba sobre la prevención de enfermedades relacionadas con retraso mental, se implementó el “primer programa de detección sistemática de recién nacidos” en New York, Estados Unidos, hoy se sigue usando este mismo principio para el tamizaje neonatal de los EIM, aunque con metodologías analíticas más complejas^{40, 41}.

Estrategias Utilizadas Inicialmente para el Tamizaje Neonatal

El tamizaje masivo neonatal comenzó desde el ensayo de Guthrie en 1961 en Rochester, Nueva York, después en 1962 con una prueba piloto que incluía 29 estados y en 1965 se hizo obligatorio en el estado de Nueva York, otra estrategia fue aplicada con otra enfermedad, el HC en 1972 debido a que el médico canadiense Jean Louis Dussault presenta al club de Investigadores de Quebec (CRCQ) la idea de realizar el tamizaje de HC en los recién nacidos, con una muestra de sangre recogida en papel filtro, pero en este caso midiendo la tirotropina, que había definido como un indicador de déficit en la función tiroidea⁴².

Los abordajes del Dr. Guthrie y el Dr. Dussault, son notable porque se abre la puerta para ampliar el tamizaje a otra clase de enfermedades, de hecho la PKU representa un EIM mientras que el HC representa una displasia metabólica en la glándula tiroides, esta enfermedad conlleva a un déficit de la hormona tiroidea por un

error que puede ser genético o de otro origen y la consecuencia es devastadora para el desarrollo del niño⁴³.

Desde este punto de vista, la similitud entre el planteamiento de hacer tamizaje para detectar EIM y para detectar un desorden endocrino, es que en ambos se logra tener un gran impacto en la salud pública hacia la prevención de mortalidad infantil y prevención de múltiples morbilidades y discapacidades⁴⁴.

Nuevas Tecnologías

El tamizaje se realizó desde el principio con una metodología muy simple, como se mencionó con el test de Guthrie, muy sencillo y altamente eficiente por su bajo costo y por qué su implementación no requiere de tecnología compleja. Aun así esta prueba pronto fue reemplazada por ensayos inmunoenzimáticos, que continúan siendo los de mayor uso en todos los países, estos son entregados en kits de diagnóstico individual, y existe uno para cada patología⁴³, estos implican el uso de tecnología, poco más compleja que la de sus antecesores, que debe ser implementada en laboratorios que reúnan condiciones especiales, más allá de la rutina del laboratorio clínico, de esta manera, cuando se trate de ampliar el tamizaje a una nueva enfermedad, se deberá ampliar las instalaciones y capacidades operativas de los laboratorios. En cuanto a la economía de lo sugerido, se tiene que al pasar de tamizar una enfermedad a dos, se duplican costos al menos en insumos, operación y tiempos, ya que el tipo de muestra y el equipo no podría ser el mismo¹⁵, así se escala el costo a medida que aumenta el número de enfermedades blanco.

Así pues se requiere como mínimo la implementación de un programa de tamizaje básico el cual incluye el análisis de las siguientes enfermedades genéticas: fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, enfermedad de orina de jarabe de arce, homocistinuria, galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita y fibrosis quística; entonces, es relevante para la parte de análisis económico del proceso que para estas siete enfermedades, se usan siete distintos métodos de análisis⁴⁵.

Como solución al problema expuesto, se tiene un nuevo conjunto de tecnologías, en desarrollo, que permiten el análisis de varias moléculas de forma simultánea y a partir de una misma muestra, por ejemplo las cromatografías de alta resolución, de fase líquida (HPLC) y de fase gaseosa (GC), que han sido utilizadas para identificar prácticamente cualquier molécula involucrada en el metabolismo, especialmente en el campo de los EIM para la identificación y cuantificación de aminoácidos en plasma y en orina, y de ácidos orgánicos⁴⁶. Sin embargo, los avances en espectrometría de masas han permitido el análisis de proteínas celulares y metabolitos en una escala inimaginable⁴⁷.

Métodos de Laboratorio

En los métodos de cribado, se utilizan una variedad de metodologías, tales como: las tinciones inmunohistoquímicas, microchips de ADN, chips de proteínas, etc. No obstante, todas estas técnicas se encuentran limitadas: por una baja sensibilidad y especificidad, debido a que tienen que detectar un único componente, en otras palabras un biomarcador, o por una correlación cuantitativa insuficiente entre el gen y

los niveles de proteína obtenidos, o por el estrecho margen en la interpretación analítica para obtener un perfil proteómico comprensible de naturaleza cualitativa/cuantitativa, o por la falta de reproducibilidad de los chips de proteínas⁴⁸.

Así pues, para la aplicación de estas técnicas en dirección a un programa de tamizaje neonatal ampliado se deben tener en cuenta factores como la reproducibilidad, economía y sensibilidad de las mismas, debido a que los resultados de las pruebas serán considerados como “aproximaciones diagnósticas”, por lo tanto se deben someter a pruebas de confirmación antes de continuar con algún tratamiento¹.

Por consiguiente, se obtiene que los métodos de laboratorio con los cuales se cuenta para el diagnóstico de los EIM y que cumplen con los factores mencionados, varían en complejidad y su rango se extiende desde el análisis con reactivos sencillos y procedimientos colorimétricos visuales hasta el uso de instrumentos, equipos y/o técnicas complejas como la MS/MS, inmunofluorescencia y cromatografía y que estas últimas han ganado importancia en el diagnóstico de tales patologías, en el tratamiento oportuno y en el pronóstico de casos detectados, los cuales son útiles para la vigilancia epidemiológica de los EIM en la población con propósitos preventivos y de asesoramiento genético⁴⁷. Fue así como en el año 1990, la introducción de la MS/MS revolucionó los métodos de tamizaje al permitir analizar múltiples analitos, en una sola muestra y a su vez el diagnóstico de distintas enfermedades simultáneamente¹⁴, de forma reproducible, altamente sensible y por lo tanto con una relación beneficio-costos bastante alentadora.

Espectrometría de Masas en Tándem (MS/MS)

“La espectrometría de masas es una técnica analítica en la que los átomos o moléculas de una muestra son ionizados, con mayor frecuencia positivamente, separados por su relación masa/carga (m/z) y posteriormente detectados y registrados”¹⁴. La importancia de esta técnica se debe, principalmente, a su alta capacidad analítica y sensibilidad¹⁴.

Dentro de las ventajas de esta técnica se encuentran la versatilidad, la programación basada en la detección de un número específico de moléculas blanco, la cantidad de muestra necesaria para su funcionamiento es pequeña, el tiempo de operación es corto, 2 a 3 minutos, su capacidad de procesamiento de muestras es alto (600 muestras en 24 horas), y por último, no se requiere el uso de ningún otro tipo de tecnología previa a su operación¹⁴.

Igualmente, esta técnica proporciona una alta especificidad en la determinación del peso molecular debido a la posibilidad de obtener información a partir de los fragmentos iónicos del analito, su sensibilidad es muy alta, permite detectar una única molécula¹⁴, adicionalmente, reduce al mínimo el riesgo del analista al trabajar con líquidos biológicos, debido a que la muestra utilizada es sangre seca en papel filtro, lo que conlleva a un fácil transporte de las mismas y permite realizar estudios “multicéntricos y masivos”⁴⁷.

El costo de reactivos por muestra procesada es mínimo, no obstante, los costos de instalación del equipo y de mantenimiento son elevados lo que aumenta

considerablemente los costos del programa en caso de que el número de recién nacidos sea inferior a una cantidad determinada⁴⁸.

Entre las desventajas encontramos que aunque la técnica puede detectar potencialmente un gran número de analitos, deberán ser tamizados solo aquellos EIM para los que exista evidencia del beneficio de una temprana detección y de su tratamiento precoz. Además, la detección de múltiples patologías conlleva a un incremento de resultados falsos positivos y a una posible malinterpretación de las formas leves de la enfermedad, como en algunos casos, en los cuales los metabolitos detectados no son específicos de una enfermedad particular, como es el caso del tamizaje de la homocistinuria³². Adicionalmente, la técnica no puede ser utilizada para detectar de forma separada isómeros como la leucina y la isoleucina lo que conlleva a una mayor cantidad de errores en el diagnóstico⁴⁸.

En Colombia, actualmente no se utiliza de manera rutinaria el tamizaje neonatal expandido, este solo es exigido para casos de HC, el programa cuenta con una experiencia de más de 20 años que ha reflejado buenos resultados; no obstante se cuenta con datos de algunos grupos de investigación y escasos reportes de la literatura de la prevalencia y ocurrencia de otros EIM, en población Colombiana³², aunque se asume que no son cifras de confianza debido a la falta de programas de tamizaje expandido serios, que tengan cobertura en la totalidad del país, que puedan ayudar a complementar dicha información, y por supuesto a ofrecer mejor calidad de vida a los niños que nacen con alguno de estos defectos.

Aun así existen laboratorios privados que disponen del servicio de tamizaje por espectrometría de masas en tándem para los padres que lo soliciten voluntariamente asuman los costos, pero el tamizaje neonatal expandido no se ha implementado al no estar amparado por una Ley de obligatorio cumplimiento por lo que no se realiza a todos los recién nacidos y no se puede contar ni con unas cifras verdaderas de la prevalencia e incidencia de los EIM en el país, ni con un diagnóstico oportuno y mucho menos un tratamiento adecuado y efectivo²⁷.

El INS desde el año 2013 cuenta con esta nueva tecnología y está realizando un estudio piloto en 10 departamentos del país para obtener datos, de mayor veracidad y confiabilidad, acerca de la frecuencia de los EIM en el territorio nacional, con el fin de conocer los factores asociados a este problema y que a través de este estudio liderado por el laboratorio de genética del INS y junto con esta propuesta de modelo de tamizaje expandido se espera que se realice una importante toma de decisiones para así generar una política de salud pública que beneficie la comunidad en general³⁴.

OBJETIVOS

Objetivo general

Proponer una estrategia para la implementación de un programa de Tamizaje Neonatal Expandido que se adapte a la realidad colombiana para la detección temprana de EIM y así tener un impacto importante en salud pública al prevenir la discapacidad y morbilidad que producen estas enfermedades.

Objetivos específicos

1. Realizar un análisis de la experiencia en el funcionamiento del modelo de tamizaje neonatal Expandido en otros países.
2. Plantear pasos claves para la implementación del programa de Tamizaje Neonatal Expandido para Errores Innatos del Metabolismo en Colombia.

Propósito

Establecer una propuesta para la implementación de un programa de Tamizaje Neonatal Expandido que permita la detección temprana de los EIM con amplia cobertura poblacional que permita ser efectivo para la identificación y confirmación de casos, y que sea posible ofrecerles manejo integral, asesoría familiar, tratamiento y seguimiento oportunos y adecuados para prevenir la discapacidad y la morbilidad – mortalidad de estos pacientes.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el Tamizaje Neonatal Expandido en diversos Países de 2000 a 2014, mediante el uso de buscadores google académico y bases de datos científicas como Pubmed usando palabras claves.

Tipo de estudio

Presentar una propuesta a partir de un estudio exploratorio de análisis de información de la literatura.

Para la elaboración de la propuesta, se realizan las siguientes actividades:

1. Reflexión desde la Salud Pública y el Tamizaje Neonatal Expandido.
2. Revisión de la normatividad vigente en Colombia en el ámbito de la salud infantil, Propuesta para la implementación de un Modelo de Tamizaje Neonatal Expandido, en Colombia tamizaje neonatal, enfermedades raras y discapacidad.
3. Revisión de la literatura existente sobre la experiencia del tamizaje neonatal Expandido en países como Estados Unidos, Canadá y Europa, mediante el uso de buscadores y bases de datos científicas.
4. Revisión de la literatura existente sobre la experiencia del tamizaje neonatal Expandido en países Latino – América, mediante el uso de buscadores y bases de datos científicas.
5. Revisión del funcionamiento del modelo de tamizaje neonatal de hipotiroidismo Congénito en Colombia.

6. Propuesta para la implementación de un Modelo de Tamizaje Neonatal Expandido, en Colombia.
7. Revisión de la literatura existente sobre estudios económicos y relación costo – beneficio del programa del tamizaje neonatal Expandido con la técnica de espectrometría de masas en tándem en diversos países.

RESULTADOS

Reflexión desde la Salud Pública y el Tamizaje Neonatal Expandido.

La prevalencia de enfermedades crónicas ha ido en aumento fundamentalmente por la mayor sobrevivencia de niños con afección congénita o crónica lo que resulta en una creciente morbilidad y mortalidad asociada a este grupo de niños, lo cual representa un alto porcentaje de gastos en el campo de la salud. La OMS estima que para el año 2020 el 60% del gasto en salud corresponderá a patología crónica y que el 10% de la población mundial sufrirá de alguna discapacidad física o psiquiátrica³⁰. En este sentido, el objetivo final de los programas de tamizaje es lograr un diagnóstico oportuno para el inicio temprano de su tratamiento correspondiente, con el fin de lograr un óptimo desarrollo neurológico de los recién nacidos, evitar la discapacidad y la morbi-mortalidad³⁰. Con la implementación del tamizaje neonatal Expandido en otros países, los estudios actuales coinciden en que las deficiencias cognitivas, a largo plazo, disminuyen al igual que la discapacidad y se ha encontrado una mejoría significativa en el funcionamiento intelectual de los niños⁴⁹.

Para cumplir con el objetivo señalado, los programas de búsqueda masiva deben garantizar un acceso equitativo y universal, de los recién nacidos, al tratamiento y seguimiento de la enfermedad, la participación informada de los padres y la protección de la confidencialidad. Para salvaguardar estos principios éticos es necesario que los programas de detección neonatal garanticen el análisis de las

muestras, los estudios confirmatorios, el tratamiento y seguimiento a largo plazo de los neonatos afectados³⁰.

Los programas de tamizaje neonatal constituyen una herramienta fundamental en Salud Pública, cuyos objetivos principales son el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de los recién nacidos afectados por una determinada enfermedad endocrino-metabólica. Una intervención médica efectiva evita el daño previniendo las discapacidades asociadas a cada enfermedad, contribuyendo a mejorar la calidad de vida y a disminuir las tasas de morbimortalidad de los afectados. En otros países, esto es posible a través del Programa de Tamizaje Neonatal Expandido y Prevención de los EIM más frecuentes, el retardo mental, la discapacidad y la mortalidad. Algunos países han creado estos programas por leyes que se han ido implementando de manera secuencial a través de las cuales se garantiza la gratuidad y obligatoriedad de la detección neonatal en esos países, lo que se traduce en una planeación, organización y articulación de los padres, los aseguradores, los prestadores de servicios de salud públicos y privados, para que a todo recién nacido se le realice el Tamizaje Neonatal Expandido³⁰.

Por otro lado, el cuarto ODM propuesto por la ONU se trata de reducir la mortalidad infantil en dos terceras partes, sin haberse logrado, aún entre los años 1990 y 2015, los resultados esperados. Debido a que en 2002 en los países industrializados 7 de cada 1000 niños y niñas morían antes de cumplir cinco años, mientras que en Asia Meridional 97 de cada 1000 niños y niñas morían antes de tener cinco años y en África Subsahariana mueren 174 por cada 1000 niños y niñas. Pero 91 países en

desarrollo se encuentran rezagados y en muchos se han producido aumentos de las tasas de mortalidad desde 1990: varios países de África subsahariana, Iraq y algunos antiguos miembros de la Unión Soviética⁵⁰.

Para impactar en los indicadores de morbimortalidad, el abordaje debe ser multicausal, ya que a medida que se tiene éxito en las coberturas de vacunación y se reduce la mortalidad infantil por causas infecciosas, surgen como objeto de prevención las enfermedades congénitas, que son las que más aportan a la morbilidad y mortalidad como lo muestran las estadísticas vitales del DANE, que en el año 2006 las anomalías congénitas fueron la segunda causa de mortalidad en menores de un año y fueron responsables del 20,8% de las muertes, muchas de ellas evitables como en el caso de las metabólicas que responden a tratamientos específicos⁵¹.

El problema de algunas enfermedades metabólicas, además de contribuir a los índices de morbilidad y mortalidad, es que estas generan discapacidad cuando no son tratadas a tiempo. Desde el enfoque de la equidad, el Plan Decenal de Salud Pública plantea evitar la discapacidad. Y una forma de contribuir a ello es identificar tempranamente las enfermedades mediante el tamizaje neonatal, para evitar el surgimiento de discapacidades futuras. En forma general las anomalías congénitas contribuyen a la discapacidad y a la carga de enfermedad, con un porcentaje de incapacidad alto porque afectan el desarrollo del sistema nervioso central, desde el periodo embrionario y continúa hasta el final de la vida. Tomando como ejemplo la fenilcetonuria, esta enfermedad aporta una carga de años de vida impedida que se refiere al tiempo promedio entre la aparición de la discapacidad y la muerte, (AVI) de

40 años por cada caso y con un 95% de discapacidad, que en total causan 31,8 años de vida útil potencial perdidos (AVPP). Si esta cifra se multiplica por los casos prevalentes (1 por cada 10000 nacimientos) y se hace para todos los EIM objeto del tamizaje, se encuentra que son varios cientos de miles de años AVPP, que podrían haber sido evitados por medio de un tamizaje efectivo, al realizar una intervención adecuada y oportuna al paciente⁵².

De esta forma el tamizaje neonatal contribuye a reducir la mortalidad infantil y la discapacidad, tal como ocurre con el hipotiroidismo congénito, cuyo efecto en el desarrollo físico o mental que compromete habilidades en las áreas físicas, cognitiva y sensorial.

Esta propuesta tiene el objetivo de mejorar, ampliar y optimizar la calidad de la detección neonatal en nuestro país, Colombia, orientando sobre los procedimientos, desde el encuentro con el recién nacido hasta la relocalización del niño o niña para el inicio del tratamiento específico, para todas las patologías incluidas en el Tamizaje Neonatal Expandido.

Revisión de la normatividad vigente en Colombia en el ámbito de la salud infantil, tamizaje neonatal, enfermedades raras y discapacidad.

El Sistema de Seguridad Social en Salud en Colombia es integral y se fundamenta en los derechos constitucionales. Con relación al tamizaje neonatal, ocurre que este consiste en una estrategia para la prevención, pero la normatividad actual la maneja como si fuera una actividad más dentro del complejo proceso de atención en salud, y

se especifica solamente en la resolución 412 del Ministerio de Salud del año 2000 para HC²⁶ y vuelve a contemplarse como una recomendación en la Guía de Atención Integral del recién Nacido y en la Guía de Práctica Clínica para Anomalías Congénitas, promulgadas por el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) en 2013⁸.

Sin embargo, hay leyes, decretos, resoluciones y sentencias que de manera directa aunque no específica, determinan el derecho del niño al Tamizaje Neonatal. En conjunto forman un paquete normativo suficientemente sólido para decir que en Colombia el Tamizaje Neonatal es una obligación para con el Recién Nacido, y que deberá implementarse sin restricciones puesto que es un derecho, así como también es necesario establecer la Política de Tamizaje, que garantice el desarrollo y cumplimiento de dicho derecho. Así pues, los principales documentos son:

Tabla 2. Consolidado Marco Legal en Colombia, Para respaldar Tamizaje Neonatal Expandido, basado en la Constitución Política, Leyes, Decretos, Resoluciones, Sentencias, Documentos CONPES, Acuerdos y Guías Técnicas, entre otros.

Marco Legal	Concepto
Constitución Política de Colombia 1991	<p>El Estado tiene la función de ser garante de derechos, con mención especial a la garantía de derechos de las gestantes, niñas y niños.</p> <p>ARTICULO 2. "Son fines esenciales del Estado: servir a la comunidad, promover la prosperidad general y garantizar la efectividad de los principios, derechos y deberes consagrados en la Constitución;..."</p> <p>ARTICULO 13. "Todas las personas nacen libres e iguales ante la ley, recibirán la misma protección y trato de las autoridades y gozarán de los mismos derechos, libertades y oportunidades sin ninguna discriminación..."</p> <p>ARTICULO 44. "Son derechos fundamentales de los niños: la vida, la integridad física, la salud y la seguridad social, la alimentación equilibrada, su nombre y nacionalidad, tener una familia y no ser separados de ella, el cuidado y amor, la</p>

Marco Legal	Concepto
	<p>educación y la cultura, la recreación y la libre expresión de su opinión. Serán protegidos contra toda forma de abandono, violencia física o moral, secuestro, venta, abuso sexual, explotación laboral o económica y trabajos riesgosos. Gozarán también de los demás derechos consagrados en la Constitución, en las leyes y en los tratados internacionales ratificados por Colombia."</p> <p>ARTICULO 48. "La Seguridad Social es un servicio público de carácter obligatorio que se prestará bajo la dirección, coordinación y control del Estado, en sujeción a los principios de eficiencia, universalidad y solidaridad, en los términos que establezca la Ley." "Se garantiza a todos los habitantes el derecho irrenunciable a la Seguridad Social.</p> <p>El Estado, con la participación de los particulares, ampliará progresivamente la cobertura de la Seguridad Social que comprenderá la prestación de los servicios en la forma que determine la Ley.</p> <p>La Seguridad Social podrá ser prestada por entidades públicas o privadas, de conformidad con la ley".</p> <p>ARTICULO 366. "El bienestar general y el mejoramiento de la calidad de vida de la población son finalidades sociales del Estado. Será objetivo fundamental de su actividad la solución de las necesidades insatisfechas de salud,..." "Para tales efectos, en los planes y presupuestos de la Nación y de las entidades territoriales, el gasto público social tendrá prioridad sobre cualquier otra asignación."</p>
Ley 100 de 1993	Norma el Sistema de seguridad social integral, Obliga a las administradoras de recursos EPS del régimen contributivo y subsidiado a la garantía de servicios, medicamentos y laboratorios incluidos en el Plan Obligatorio de Salud y a la garantía de una red de prestación de servicios suficiente y asequible a sus usuarios.
Decreto 1938 de 1.993	Establecen los lineamientos del Plan de Atención Básica en Salud.
Acuerdo 117 de 1998	Determina los eventos de interés en Salud Pública.
Resolución 00412 de 2000	La guía de atención del parto especifica como una actividad de obligatorio cumplimiento, la toma de muestra de sangre del cordón umbilical para la cuantificación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), con el fin de tamizar al recién nacido para el Hipotiroidismo Congénito, y también contiene la norma técnica para la detección temprana de las alteraciones de crecimiento y desarrollo en el menor de 10 años, que define el conjunto de actividades, procedimientos e intervenciones dirigidas a esta población, mediante las cuales se garantizan su atención periódica y sistemática, con el propósito de detectar oportunamente la enfermedad, facilitar su diagnóstico y tratamiento, reducir la duración de la enfermedad, evitar secuelas, disminuir la incapacidad y prevenir la muerte.
Resolución 3384 de 2000	Define las actividades mínimas que las entidades aseguradoras, Empresas Promotoras de Salud (EPS) y Administradora de Régimen Subsidiado (ARS), deben garantizar a sus afiliados a partir del 1 de abril de 2001.
Ley 715 de 2002	Define responsabilidades en cuanto a salud pública. Establece entre otros temas disposiciones para dirigir y coordinar el sector salud en su jurisdicción ARTICULO 44 NUMERAL 44.3.1: "adoptar, implementar y adaptar las políticas y planes en salud pública de conformidad" ARTICULO 46: "Las acciones de salud pública en cuanto promoción y prevención estarán a cargo de los entes territoriales (distritos, y Municipios) dirigidos a la población de su jurisdicción."
Ley 10 de 1990	Por la cual se reorganiza el Sistema Nacional de Salud, descentraliza la prestación de servicios en el primer nivel en los Municipios, donde se incluye la prevención de las enfermedades.
Ley 60 de 1993	Artículos 2,3 y 4 definen competencia y recursos para la Atención Integral en Salud.
Ley 1098 de 2006	"Ley de Infancia y La Adolescencia". Garantiza los derechos de niños, niñas y

Marco Legal	Concepto
	adolescentes, en un contexto de protección en todos los ámbitos del ser humano. Se refiere específicamente al derecho de los niños y niñas, a que se les brinde el acceso a los exámenes de diagnóstico, prevención, seguimiento y tratamiento de los problemas congénitos y lo mismo aplica para la prevención de la discapacidad.
Decreto 3518 de 2006	“Por el cual se crea y reglamenta el Sistema de Vigilancia en Salud Pública y se dictan otras disposiciones”.
Ley 1122 de 2007	“Por el cual se hacen algunas modificaciones en el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones” en su artículo 32 y 33.
Ley 4747 de 2007	Obliga a la atención integral sin barreras y garantía de servicios de salud, donde los trámites administrativos se hacen directamente entre las Instituciones prestadoras de servicios de salud y las Entidades responsables del Pago de servicios de salud (EPS subsidiado y contributivo, Fondos locales y departamentales de salud, otros regímenes)
Sentencia T-760 de 2008 Corte Constitucional	Obliga a la garantía al derecho a la salud a cualquier colombiano tanto POS como No POS.
Ley 1295 de 2009	Obliga a la atención integral SISBEN 1, 2, 3.
Documento CONPES 14 de 2012	Distribución de los recursos del sistema general de participaciones. Distribución de los recursos para la atención integral de la primera infancia, vigencia 2012, provenientes del crecimiento real de la economía superior al 4% en el 2010. Ajuste a la distribución de los recursos de once doceavas de 2012 de la participación de propósito general
Documento CONPES 91 de 2012	“Metas y estrategias de Colombia para el logro de los objetivos de desarrollo del milenio – 2015”
Documento CONPES 109 de 2012	Política pública nacional de primera infancia “Colombia por la primera infancia”
Documento CONPES 152 de 2012	Distribución de los recursos del sistema general de participaciones, distribución de los recursos para la atención integral de la primera infancia, vigencia 2012, provenientes del crecimiento real de la economía superior al 4% en el 2010. ajuste a la distribución de los recursos de once doceavas de 2012 de la participación de propósito general
Decreto 1392 de 2010	Distribución de los recursos del sistema general de participaciones, distribución de los recursos para la atención integral de la primera infancia, vigencia 2012, provenientes del crecimiento real de la economía superior al 4% en el 2010. ajuste a la distribución de los recursos de once doceavas de 2012 de la participación de propósito general
Acuerdo 029 de 2011	Por el cual se sustituye el Acuerdo 028 de 2011 que define, aclara y actualiza integralmente el Plan Obligatorio de Salud. Contempla los medicamentos para el tratamiento del Hipotiroidismo Congénito, dentro del Plan Obligatorio de Salud POS, tanto del régimen contributivo, como del régimen subsidiado.
Ley 1438 de 2011	Según lo señala su artículo primero: “...tiene como objeto el fortalecimiento del Sistema General de Seguridad Social en Salud, a través de un modelo de prestación del servicio público en salud que en el marco de la estrategia Atención Primaria en Salud permita la acción coordinada del Estado, las instituciones y la sociedad para el mejoramiento de la salud y la creación de un ambiente sano y saludable, que brinde servicios de mayor calidad, incluyente y equitativo, donde el centro y objetivo de todos los esfuerzos sean los residentes en el país. Se incluyen disposiciones para establecer la unificación del Plan de Beneficios para todos los residentes, la universalidad del aseguramiento y la garantía de portabilidad o prestación de los beneficios en cualquier lugar del país, en un marco de sostenibilidad financiera.
Decreto 4875 de 2011	Por el cual se crea la Comisión Intersectorial para la Atención Integral de la Primera Infancia -AIIPI-y la Comisión Especial de Seguimiento para la Atención Integral a la Primera Infancia
Plan de desarrollo 2010 – 2014	Artículo 123°. Ajuste de la oferta programática para la primera infancia. El Instituto Colombiano de Bienestar Familiar –ICBF- priorizará su presupuesto en forma creciente para ser destinado a la financiación de la estrategia de atención a la primera

Marco Legal	Concepto
	infancia. Acción Social, el Ministerio de Protección Social y el Ministerio de Educación Nacional, en lo de sus competencias, atenderán los criterios fijados en la política para la atención a la primera infancia
Resolución 4505 de 2012	Por la cual se establece el reporte relacionado con el registro de las actividades de Protección Específica, Detección Temprana y la aplicación de las Guías de Atención Integral para las enfermedades de interés en salud pública de obligatorio cumplimiento.
Plan Decenal de Salud Pública 2012 – 2021	Es un pacto social y un mandato ciudadano, sustentado en que la salud pública es el compromiso de la sociedad con la salud, y es la carta de navegación para avanzar hacia el ideal de salud de los colombianos (14). Se enmarca en los mandatos definidos por la Ley 1438 de 2011, la Ley 1122 de 2006, la Ley 715 de 2001, la Ley 152 de 1994, y la Ley 1450 por medio de la cual se expide el Plan Nacional de Desarrollo 2010-2014. Es una expresión concreta de una política pública de Estado, que reconoce la salud como un derecho humano interdependiente con otros y como dimensión central del desarrollo humano. El Plan Decenal de Salud Pública se construye con enfoques que tienen en cuenta entre otros factores, los derechos de las personas, las características de ciclo de vida, el género, lo étnico y los determinantes sociales, de donde salen los seis ejes temáticos esenciales, entre los cuales nos compete para el tamizaje neonatal, el eje que se refiere a la salud sexual y reproductiva y el que se refiere a la vida saludable y condiciones crónicas.
Guía de Atención Integral del Recién Nacido Sano 2012	Se considera deseable que haya una persona entrenada para hacer acompañamiento en el proceso de lactancia, tamizaje del recién nacido y cuidado de la madre y el niño que pueda hacer visitas domiciliarias el tercer día postparto. Al alta hospitalaria post parto se debe incluir información sobre pruebas de tamizaje auditivo y metabólico.
Guía de Práctica Clínica 2013	Detección de anomalías congénitas en el recién nacido de 2013: Sistema General de Seguridad Social en Salud - Colombia. Para uso de profesionales de la salud 2013 Guía No. 03 que establece recomendaciones para el tamizaje de EIM en neonatos.
Ley estatutaria de salud 1752 de 2015.	Por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones. En el artículo 11 se establece como sujetos de especial protección a los niños y niñas y se aclara que la atención en salud no estará limitada por ningún tipo de restricción administrativa o económica.

Teniendo en cuenta las normas establecidas en Colombia en cuanto al tamizaje neonatal, la atención integral en salud y los derechos de los niños en el ámbito de la protección y prevención de enfermedades es claro que el tamizaje del HC es de carácter obligatorio. Sin embargo, para el resto de los EIM y enfermedades sensoriales no es clara la norma y tampoco existe una política pública definida para su vigilancia; solo se cuenta con una recomendación de tamizar dos enfermedades metabólicas, dada a la prevalencia que reportan otros países del mundo y la cual está incluida en la Guía de práctica clínica sobre detección de anomalías congénitas en el recién nacido, de 2013. Es de anotar que la normatividad en Colombia da el respaldo

suficiente para que se desarrolle e implemente el Programa de Tamizaje Neonatal Expandido en el país. Tal como se observa en la revisión realizada del Marco Legal Colombiano.

Revisión de la literatura existente sobre la experiencia del tamizaje neonatal Expandido en Europa y Norteamérica

En países norteamericanos, como Estados Unidos y Canadá, no se encuentra homogeneidad evidente en los criterios a manejar respecto al manejo de los EIM, puesto que la estimación de riesgos y beneficios es diferente para los dos países, y que hay diferente prevalencia e incidencia para estas patologías en algunas de sus poblaciones⁵². Más aun, el diagnóstico de cada enfermedad puede definirse como una obligación por el marco legal nacional o como un “derecho universal pero no de obligatorio cumplimiento o como solución para poblaciones que se encuentren en riesgo, o como una solicitud por parte de los padres del neonato”³².

En Estados Unidos y otros países se ha demostrado la eficacia de la espectrometría de masas en tándem en el tamizaje neonatal de los EIM, hasta el punto de implementar programas pilotos en varios estados para la detección algunos defectos metabólicos, debido a que en este país se maneja una política descentralizada cada estado define el listado de errores que se han de tamizar, aun así en mayo de 2009, la mayoría de estos implementaron el tamizaje por espectrometría de masas como un procedimiento obligatorio³².

Asimismo, en Canadá el tamizaje neonatal es independiente en cada provincia más aun la variabilidad con los EIM es mucho mayor y las instituciones sanitarias delegadas no se han pronunciado, como medida de control a este respecto las ONGs han iniciado discusiones acerca de este tema y han logrado avances en el desarrollo del tamizaje neonatal³³.

“En Europa, el tamizaje neonatal para HC constituye un requisito obligatorio en los programas de tamizaje de todos los estados miembros de la Unión Europea”³², pero se ha logrado ampliar el tamizaje de los EIM por MS/MS, lo anterior debido a la implementación de programas o el uso de pruebas piloto. Siendo Alemania pionero en la inclusión de esta técnica en 1998, consecuentemente, en un plazo de 4 años, “la Comisión Interdisciplinaria de Tamizaje de la Sociedad Alemana de Pediatría se pronunció a favor de extender a todo el país la utilización de la MS/MS”³². A este respecto se hace relevante mencionar que en Alemania estos programas no son tomados como obligaciones dentro del marco legal sino como recomendación a los padres.

*Revisión de la literatura existente sobre la experiencia del tamizaje neonatal
Expandido en países de Latinoamérica*

En América Latina los Programas de Tamizaje Neonatal han sido implementados paulatinamente a partir de 1970 y se ha tomado su tiempo para integrarlos e implementarlos de manera continua y sistemática al sistema de salud de cada país, para que funcione como un programa nacional. Son pocos los países que al momento

no cuentan con este recurso de la Salud Pública, entre ellos se encuentra Colombia. En América Latina el Tamizaje Neonatal presenta gran heterogeneidad. Uruguay, Chile, Costa Rica, Cuba y Brasil son los países con mayor cobertura, alcanzándose desde 2008, un promedio de 95,3% de los recién nacidos¹. La integración con el sistema de salud pública así como su implementación continua y sistemática bajo la estructura de un programa nacional tomo varios años³ (Tabla 3)

Tabla 3: Cuadro comparativo de los programas de Tamizaje Neonatal Expandido en América Latina, 2008. Adaptado a 2014

País	Cobertura %	EIM que Tamizan
Chile	98	HC, HSC, PKU, GAL, FQ
Costa Rica	99,3	HC, HSC, FQ, HOMOCISTINURIA, TIROSINEMIA, ARGININEMIA, CITRULINEMIA
Cuba	99,5	HC, HSC, PKU, GAL
Uruguay	99,5	HC, HSC, PKU, FQ,
Brasil	80,2	HC, HSC, PKU, Hb, GAL, MSUD
México	70	HC, HSC, PKU, MSUD, DEFICIT DE BIOTINIDASA
Argentina	85	HC, HSC, PKU, GAL, FQ, MSUD, DEFICIT DE BIOTINIDASA
Colombia	80	HC
Panamá	48	HC, HSC, PKU, GAL, Hb, G6PDH
Paraguay	30	HC, HSC, PKU, FQ
Venezuela	25 – 30	HC, HSC, PKU, GAL
Nicaragua	6	HC
Perú	10	HC, HSC, PKU, GAL
Bolivia	A demanda	
Guatemala	A demanda	
Ecuador	35	HC, HSC, PKU, GAL
República Dominicana	A demanda	
El Salvador	A demanda	
Honduras	0	
Haití	0	

HC: Hipotiroidismo congénito, HSC: Hiperplasia suprarrenal congénita, PKU: Fenilcetonuria, Gal: Galactosemia, FQ: Fibrosis quística, G6PDH: Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, Hb: Hemoglobinopatías, MSUD: Leucinosis.

Disponible en: Morales TG. Propuesta de un modelo de programa nacional de pesquisa neonatal para errores innatos del metabolismo como una estrategia de Salud Pública para la prevención de discapacidades [Internet]. Universidad San Francisco de Quito, Biblioteca Repositorio Digital; 2011 [citado 6 abril 2013]. Disponible en: <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/1468>

La situación de los países Latinoamericanos que tienen Programas de tamizaje neonatal instaurados: es la siguiente En Brasil, Cuba, Chile, Costa Rica Argentina,

Uruguay, México y Venezuela se han realizado esfuerzos desde los inicios de su programa para poder fortalecerlo con el tiempo y difundirlo en su país, situación que ha costado más en unos países que en otros por motivos políticos, geográficos de recursos económicos entre otros, pero que actualmente han mejorado su cobertura y en algunos han incluido un mayor número de patologías a tamizar¹. En República Dominicana, Honduras, El Salvador y Bolivia realizan a nivel privado y a demanda determinaciones de TSH, pero con muy baja cobertura¹. En Colombia, el Tamizaje neonatal se inicia en el año 2000, haciendo obligatoria la búsqueda de HC en muestra de cordón o talón. Son programas descentralizados, con una cobertura del 80% promedio país y del 99% en Bogotá³⁴.

En cuanto al resto de Latinoamérica, hay países que su programa es muy reciente pero lo han ido fortaleciendo como son Paraguay, Panamá y Perú. A pesar de los esfuerzos realizados, los países de Latinoamérica no mencionados, no realizan ninguna prueba de detección de enfermedades prevenibles, por lo que se estima que quedan sin detectar alrededor de 2000 HC y alrededor de 300 Fenilcetonúricos por año que se podrían evitar³.

Experiencia del modelo de tamizaje neonatal de Hipotiroidismo Congénito en Colombia.

A partir de la Resolución 412 del 2000, la única patología contemplada para tamizaje fue el HC²⁶, así fue como en Colombia a partir de dicho año se dio inicio a un programa de tamizaje neonatal con todos sus componentes: detección,

confirmación, tratamiento, seguimiento, asesoría y vigilancia⁵³. Y actualmente los informes entregados por los laboratorios de tamizaje en Colombia, indican que la tasa de cobertura se encuentra entre el 70 y 80% en el promedio nacional, siendo superior, incluso cercano al 100% en algunas ciudades, por ejemplo en Bogotá D.C.¹² (Tabla 4). A pesar del promedio nacional dado, se tienen diferencias interdepartamentales entre los porcentajes de cobertura del programa, las cuales se pronuncian en los departamentos de menor población, que concuerdan también con aquellos de bajo desarrollo y que tienen dificultades de acceso geográfico³⁴. En otros departamentos, con mayor densidad poblacional como Bogotá, Valle del Cauca, Huila y Meta, el número de niños tamizados es mayor que el número de partos atendidos, lo cual se explica porque se reciben muestras de departamentos vecinos, bien sea porque no tienen la capacidad diagnóstica o porque el número de nacimientos es demasiado bajo como para justificar la implementación de la tecnología para la medición, o en todo caso por balance costo-beneficio³⁴. (Figura 1).

Es importante anotar que a pesar que se han dado coberturas promedio para el país bastante altas, para el tamizaje de hipotiroidismo congénito se sostiene como meta alcanzar el 100%, no obstante este objetivo presenta muchas dificultades por las diferencias existentes en cada región del país ya que está sujeta a diversos factores que son heterogéneos, por lo tanto las estrategias para aumentar el porcentaje de cobertura son distintas para cada municipio, pero “debe lograrse con el fin de contribuir a disminuir las brechas y disparidades regionales, así como la inequidad social”³⁴.

Así pues, mientras que en las grandes ciudades se logran coberturas altas, en ciudades pequeñas se tienen niveles bajos y muy bajos de coberturas³⁴, pero también es de resaltar que son estas ciudades las que albergan la mayor cantidad de densidad de población por lo que son estas las que más nacimientos generan al país.

Esta situación alcanzada en cuanto a la cobertura, se ha mantenido en los últimos años, lo cual indica que es un resultado estable y demuestra la eficacia de las acciones desarrolladas a nivel nacional y regional para promover el tamizaje neonatal desde su implementación por ley en el año 2000.

Tomando como modelo el tamizaje para hipotiroidismo congénito en Colombia, la comparación con otros países de latinoamérica muestra que el nivel es similar al de economías más desarrolladas. Por ejemplo México que posee un porcentaje de cobertura para hipotiroidismo congénito de aproximadamente 84%, o Argentina, que tiene una cobertura de 85%, sin embargo la principal diferencia con el modelo colombiano es que ambos países realizan tamizaje a otras patologías, no solo HC⁵⁴.

En conclusión, para el país, así como también se necesita alcanzar mayores porcentajes de coberturas en las regiones de menor desarrollo, es necesario incluir un mayor número de patologías, relevantes para la Salud Pública, en el Programa de Tamizaje Extendido.

Tabla 4: Cobertura en tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito por departamento, 2012

2012	Departamento			Cobertura			
	Tamizados**	Rellamados	Probables	Confir- dos	%eficacia	Partos*	%
AMAZONAS						1503	0
ANTIOQUIA	35477	69	316	0	22	76131	47
ARAUCA	2277	9	9	0	100	4433	51
ATLANTICO	16608	16	31	2	52	40022	41
Bogotá	175163	720	2279	43	32	117557	149
BOLIVAR	10731	3	14	0	21	35667	30
BOYACA	21237	49	334	0	15	17150	124
CALDAS	10478	65	108	2	60	10370	101
CAQUETA	17717	31	155	2	20	7739	229
CASANARE	4506	6	27	1	22	6733	67
CAUCA	4338	33	60	2	55	15812	27
CESAR	4713	3	23	0	13	19909	24
CHOCO	735	0	0	0		3458	21
CORDOBA	10372	37	72	0	51	28918	36
CUNDINAMARCA	123	1	0	0		23124	1
GUAINIA						482	0
GUAJIRA						12980	0
GUAVIARE						1166	0
HUILA	28618	239	350	7	68	21125	135
MAGDALENA	514	0	1	0	0	23218	2
META	21407	165	283	9	58	16351	131
NARIÑO	12944	91	190	4	48	17713	73
NORTE DE SANTAN	7860	30	84	1	36	20418	38
PUTUMAYO	4734	39	63	5	62	3991	119
QUINDIO	242	0	4	0	0	6210	4
RISARALDA	4216	3	32	0	9	12157	35
SANANDRES	1534	7	11	0	64	805	191
SANTANDER	23292	10	60	1	17	31444	74
SUCRE	3471	7	20	3	35	15291	23
TOLIMA	18941	61	130	4	47	15291	103
VALLE	89619	227	604	15	38	56770	158
VAUPES	123	1	2	0	50	596	21
VICHADA	305	0	1	1	0	565	54
TOTAL	532172	1921	5263	102		668197	80

Fuente: Estadísticas vitales DANE y Programa EEDDTSH Red de Laboratorios Instituto Nacional de Salud Bermúdez A, Tamizaje neonatal vigilancia por laboratorio actualización de recomendaciones técnicas y operativas para el laboratorio Disponible en: [http://www.ins.gov.co/tramites-y-servicios/programas-de-calidad/TSH%20Neonatal/Manual%20de%20tamizaje%20neonatal%20\(Recomendaciones\).pdf](http://www.ins.gov.co/tramites-y-servicios/programas-de-calidad/TSH%20Neonatal/Manual%20de%20tamizaje%20neonatal%20(Recomendaciones).pdf) [citado 6 abril 2013]

Figura 1: Comparación del número de partos con el número de tamizados para Hipotiroidismo Congénito por departamento para el año 2012.



Fuente: Programa EEDDTSH Red de Laboratorios. Instituto Nacional de Salud.

Bermúdez A, Tamizaje neonatal vigilancia por laboratorio actualización de recomendaciones técnicas y operativas para el laboratorio Disponible en: [http://www.ins.gov.co/tramites-y-servicios/programas-de-calidad/TSH%20Neonatal/Manual%20de%20tamizaje%20neonatal%20\(Recomendaciones\).pdf](http://www.ins.gov.co/tramites-y-servicios/programas-de-calidad/TSH%20Neonatal/Manual%20de%20tamizaje%20neonatal%20(Recomendaciones).pdf) [citado 6 de abril de 2013]

Características del Tamizaje Neonatal Expandido

El tamiz neonatal es la mejor alternativa para prevenir enfermedades que son originadas por defectos metabólicos que causan problemas en el desarrollo físico y cognitivo del individuo afectado⁴⁹; hasta el momento la OMS tiene registrados ocho mil EIM y que uno de cada mil nacidos padece una de estas enfermedades, las dos más comunes son fenilcetonuria (PKU) e hipotiroidismo congénito (HC)⁴⁹.

Debido a la heterogeneidad en los intereses sociales, económicos y políticos de cada país, no existe un consenso sobre la implementación de programas de tamizaje para diagnóstico temprano, por lo tanto cada país los implementa bajo sus propios criterios, no obstante se deben regir unos principios de los cuales partir para una mayor eficacia del programa⁵⁵. Así pues, la OMS publicó en 1968, el documento N°

34 en donde Wilson y Jungner establecieron los “*PRINCIPLES OF EARLY DISEASE DETECTION*”, que se adoptaron como los requisitos “universales” necesarios para realizar el tamizaje de una enfermedad⁵⁵. A continuación se muestran estos principios:

*Criterios de tamizaje neonatal (1968)*⁵⁶

1. La patología a diagnosticar debe ser una de interés en Salud Pública.
2. El tratamiento de esta patología debe estar aceptado, para esto debe ser eficaz.
3. Los medios para diagnóstico y tratamiento se deben encontrar disponibles para los pacientes.
4. Debe haber una etapa latente de la enfermedad en su fase temprana, que pueda ser reconocible sintomatológicamente.
5. La prueba de tamiz debe ser adecuada.
6. La prueba debe ser aceptable para la población.
7. Se debe tener pleno conocimiento del progreso de la enfermedad desde el periodo de latencia hasta que la enfermedad es declarada.
8. Debe existir consenso sobre el tratamiento.
9. El costo de la confirmación diagnóstica de los casos, así como su tratamiento debe estar equilibrado con el gasto total de la asistencia médica que se presta.
10. Desde la implementación del programa, el tamizaje no debe caer en la discontinuidad.

Sin embargo estos criterios fueron revisados por la OMS en el 2008, como consecuencia son establecidos unos nuevos con un mejor enfoque hacia los ODM y

con el plan decenal propuesto por el MSDS, así se centran más en el ámbito de la salud pública y en la prevención, además de cuidar un balance equilibrado de beneficio-costos

Criterios de tamizaje neonatal (2008)⁵⁶:

1. El programa de tamizaje debe surgir como respuesta a una necesidad reconocida importante en el campo de la Salud Pública.
2. Al iniciar la implementación del programa, los objetivos deben ser claramente establecidos.
3. La población a la cual se le va a dar acceso al tamizaje debe estar definida.
4. Debe haber evidencia científica de la eficacia del programa de tamizaje, como sustento para su implementación.
5. El programa debe integrar la educación a personal capacitado, el proceso analítico de las muestras, los servicios clínicos que serán ofrecidos al paciente y la gerencia misma del programa.
6. Debe existir garantía de calidad del programa, aumentando la seguridad de las pruebas con los mecanismos adecuados para reducir al mínimo los riesgos potenciales del tamizaje.
7. El programa debe asegurar el consentimiento informado a los padres, la confidencialidad y el respeto a la autonomía que se merece el individuo afectado.
8. El programa debe promover la equidad y el acceso a la prueba para toda la población blanco anteriormente definida.

9. La evaluación del programa se debe planear desde el principio.
10. Los beneficios totales del tamizaje deben compensar las molestias y los daños causados a los que padecen las enfermedades incluidas en el programa.

Si bien con estos nuevos criterios se redefine el tamizaje neonatal poblacional, su esencia se fortalece como metodología de salud pública para la prevención masiva. En nuestro país el tamizaje neonatal es la mejor estrategia para reducir la mortalidad infantil y prevenir la discapacidad, mediante la detección temprana de problemas que de otra manera no se pueden identificar sino hasta que es demasiado tarde.

La pertinencia del tamizaje expandido en Colombia se sustentará sobre la base de cumplir la normatividad vigente y las leyes relacionadas con la protección de los niños, pero demostrando con evidencias que las condiciones para el tamizaje expandido están dadas y es factible su realización, no obstante hay que hacer trabajos en diferentes áreas para encontrar el proceso de implementación adecuado de un programa de tamizaje neonatal expandido en Colombia.

Codiciones para la toma de la muestra

La prueba debe aplicarse a recién nacidos con al menos 24 horas de vida, con un margen de error de una hora antes y 24 horas después, es decir la prueba puede ser aplicada entre las 23 y 48 horas después del nacimiento del bebe. Adicionalmente, el niño debió haber recibido alimentación, y por último, los padres deben estar plenamente informados sobre el uso de la muestra⁵⁷. Si una de las tres pautas anteriores no se cumple, entonces la muestra no puede ser tomada.

¿Cuáles serían las patologías que podrían ser evaluadas en un programa de Tamizaje Neonatal en Colombia?

Los EIM se clasifican en tres subgrupos importantes, estos son: enfermedades de los aminoácidos, enfermedades de los ácidos orgánicos y enfermedades de beta-oxidación. A continuación se propone un listado de los EIM que se sugiere tamizar con la muestra de sangre del talón, cumpliendo con la autorización previa de los padres acerca de la información del uso de la muestra y sus beneficios, las enfermedades listadas son aquellas para las cuales hay tratamiento disponible en el ámbito mundial:

- **Hiperplasia Suprarrenal Congénita**

Este defecto metabólico hace referencia a un grupo de enfermedades causadas por una baja concentración o carencia de una enzima participante en el proceso metabólico de esteroidogénesis adrenal, en la mayoría de los casos se trata de la 21 hidroxilasa P450c21, en consecuencia se tiene un déficit en la secreción de cortisol, y por lo tanto se genera una mayor cantidad de metabolitos precursores. Es de herencia autosómica recesiva y constituye, dentro del grupo de enfermedades hereditarias, la más frecuente, su incidencia sobre la población indoeuropea se encuentra entre 1:10000 y 1:15000, con variaciones entre distintas etnias.⁵⁸

- **Déficit de Biotinidasa**

Como su nombre lo indica, se trata de la ausencia de la enzima biotinidasa, en

consecuencia el mecanismo de la biotina se ve afectado, lo que viene acompañado, generalmente, de síntomas como retardo en el desarrollo neurológico, convulsiones, lesiones de la piel, alopecia y acidosis metabólica. Esta enfermedad suele manifestarse entre el tercer y sexto mes de vida, pero en otros casos puede manifestarse a la semana del nacimiento o incluso a la edad de los 10 años.⁵⁹

Se trata con el suministro de biotina de por vida, debido a que esta enfermedad no tiene cura, no obstante aumenta la calidad de vida del paciente y evita la reaparición de síntomas y molestias relacionados con la enfermedad. La incidencia mundial de la enfermedad se da en términos de deficiencia total (1:110000) y deficiencia parcial (1:60000).⁵⁹

- **Galactosemia**

Este defecto metabólico, se trata de una enfermedad autosómica recesiva, que es causada debido a que el cuerpo no puede metabolizar azúcar, debido al déficit de enzimas como la galactosa-1-fosfatouridil transferasa, la galactosa cinasa o la galactosa-6-fosfato epimerasa, el síntoma más común de quienes la padecen es la intolerancia a la lactosa. Su incidencia, para personas de raza blanca, es de 1:60000, pero la tasa varía entre etnias.⁶⁰

- **Fibrosis quística**

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva que se puede manifestar en cualquier época de la vida del afectado, es causada por una mutación en el gen que codifica para una proteína CFTR o proteína reguladora de

la conductancia transmembranal, en consecuencia se generan dificultades en el transporte de cloro en el cuerpo, causando diferentes sintomatologías como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática, elevación del cloro en sudor, infertilidad en varones, entre otras. En edades tempranas se presenta con más frecuencia como alteraciones de tipo respiratorio. Su incidencia en población blanca se encuentra entre 1:3000 a 1:8000 .61

- **Fenilcetonuria o hiperfenilalaninemia**

La fenilcetonuria es una enfermedad autosómica recesiva, causada porque la ruta de conversión de fenilalanina a tirosina es defectuosa, debido al déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa, esta enzima está conformada por dos compartimentos de enzima diferente, uno lábil y otro estable, la fenilcetonuria compromete la fracción lábil, la cual se encarga de catalizar la hidroxilación, debido a este defecto la fenilalanina debe buscar rutas metabólicas distintas, convirtiéndose en ácido fenilpirúvico y posteriormente en ácido cetilglutamina, sustancias que terminan acumulándose en el organismo. Su incidencia mundial está entre 1:10000 a 1:20000.62

- **Enfermedad de Orina de Jarabe de Arce I**

La enfermedad de orina de jarabe de arce, también conocida como leucinosi, es causada por el déficit de actividad del complejo enzimático 2-cetoácido deshidrogenasa, en consecuencia se genera acumulación de los aminoácidos valina, isoleucina y leucina. Su incidencia es variable en cada país, por ejemplo, en Argentina es de 1:250000 recién nacidos, en Estados Unidos es de 1:290000

recién nacidos, en la población menonita de Estados Unidos es de 1:200 recién nacidos. El tratamiento de la enfermedad consiste en restricción dietética de aminoácidos de por vida, puesto que la enfermedad no tiene cura.⁶³

- **Acidemia Isovalérica**

La acidemia isovalérica es una enfermedad autosómica recesiva, que es causada por un defecto en el catabolismo de la leucina, debido al déficit de isovaleril CoA deshidrogenasa, en consecuencia, se generan síntomas como vómitos, deshidratación, acidosis, convulsiones, coma y hasta muerte. El tratamiento de la enfermedad consiste en una dieta baja en proteínas y en carencia de leucina. Su incidencia se desconoce por falta de estudios.⁶⁴

- **Deficiencia de Glutaryl-CoA deshidrogenasa**

La aciduria glutárica tipo I es causada por un defecto en el metabolismo de los aminoácidos: lisina y triptófano, se debe a una deficiencia de la enzima glutaryl CoA deshidrogenasa que conlleva a un aumento de los ácidos glutárico, 3-hidroxi-glutarico y glutágonico, en consecuencia causa síntomas como distonía, discineciay macrocefalia.⁶⁵

- **Deficiencia de Carnitina Palmitoyltransferasas I y II**

Esta enfermedad es causada por un déficit de las enzimas de carnitina palmitoiltransferasa (CTP1 o CTP2), debido a que la falta de estas hace resulta en un uso defectuosos de los ácidos grasos en el organismo y por lo tanto sus principales síntomas son la debilidad muscular y problemas en hígado o corazón- Existen dos tipo de deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa; I y II,

dependiendo de cuál enzima es la que falla.⁶⁶

- **Deficiencia de Carnitina-acylcarnitina translocasa.**

Generalmente se presenta en periodo neonatal con los síntomas de hipoglucemia hipocetósica grave, hiperamonemia, miocardiopatía y arritmia, disfunción hepática, debilidad de los músculos esqueléticos y encefalopatía, y hasta muerte. Es causada por un defecto en la oxidación de ácidos grasos, por una mutación en el gen SLC25A20 que causa déficit de la enzima carnitina-acylcarnitina translocasa. Su incidencia no se conoce por falta de estudios, aunque se tiene de la descripción de menos de 60 casos en todo el mundo.⁶⁷

- **Deficiencia de acyl-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga**

Esta enfermedad es causada por una mutación en el gen ACADVL, lo que provoca un defecto en el proceso metabólico de beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga, dentro de sus manifestaciones clínicas se encuentran miocardiopatía, hipoglucemia hipocetótica, hepatopatía, intolerancia al ejercicio físico y rabdomiólisis. Se sabe que su incidencia en Alemania es de 1:50000 recién nacidos.⁶⁸

- **Deficiencia de deshidrogenasa de 3-hydroxyacyl-CoA de cadena larga**

Esta enfermedad es causada por una mutación en el gen HADHA, por lo que se generan defectos en la actividad de la enzima 3-hidroxiacil CoA-deshidrogenasa, generalmente se presenta en edades tempranas con hipoglucemia hipocetósica, acidosis metabólica, hepatopatía, hipotonía, arritmias y miocardiopatía. La incidencia mundial aproximada es de 1:250000 recién nacidos, aunque puede

variar en algunas zonas.⁶⁹

- **Deficiencia de acyl-CoA deshidrogenasa de cadena media**

Esta enfermedad es causada por una mutación en el gen ACADM, por lo tanto se genera una deficiencia en la actividad de la enzima de acil-CoA deshidrogenasa que hace parte de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos, la sintomatología más común se manifiesta con hipoglucemia hipocetótica, letargo, vómitos, convulsiones y coma, e incluso la muerte. Su incidencia es población de blancos, esta entre, aproximadamente, 1:4900 a 1:27000 y su incidencia mundial es de 1:14.600.⁷⁰

- **Tirosinemia**

Se refiere a un grupo de defectos metabólicos que tienen en común la acumulación de tirosina en sangre y otros líquidos orgánicos, se origina por el déficit de las enzimas: fumarilacetoacetasa hidrolasa (Tirosemia Ia), maleilacetoacetato isomerasa (Tirosemia Ib), tirosina aminotransferasa citosólica (Tirosemia II), 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (Tirosemia III).⁷¹

- **Acidemias orgánicas (propiónica- metilmalónica)**

Se trata de dos tipos acidemias: metilmalónica y propiónica, son de herencia autosómica recesiva, y se producen por falta de las enzimas metilmalonil-CoA mutasa (o bien por problemas con su cofactor) y propionil-CoA carboxilasa, respectivamente. Estas deficiencias resultan en acumulación de ácidos orgánicos y de amonio. Como manifestaciones clínicas se presentan síntomas neurológicos, coma e incluso la muerte. El tratamiento de estas acidemias consiste en una dieta

baja en proteínas, o en carencia de aminoácidos.⁷²

Para definir estas patologías, los eventos que se encuentran en la guía 03 de 2012 que emitió el MSPS fueron tomados en cuenta, otras se definieron en consenso en la reunión de expertos que se realizó en noviembre de 2013 en el INS en la reunión anual del grupo de laboratorio de genética de la red nacional de laboratorios⁷³. Estos EIM son los mismos que se están tamizando en el piloto que se realiza en 10 departamentos del país para estimar la frecuencia de los EIM en Colombia.

Aspectos Éticos

Las consideraciones éticas son de relevante importancia en la implementación de tamizajes y aún más importante tratándose de la población infantil. Se debe dar una excelente información de forma clara, precisa, concreta, con un amplio respaldo científico a los padres sobre los beneficios de este examen, el uso de la muestra y sus resultados, aclarando que estos resultados en caso de ser positivos van a tener un proceso mucho más largo donde se le va estar realizando un seguimiento exhaustivo y se vinculara a un programa donde la van a prestar todos los servicios que se deriven de ese diagnóstico. También existe un porcentaje que no es despreciable de falso positivo o negativo por lo que se deben realizar una serie de exámenes para poder confirmar o descartar esa sospecha. Se debe indagar sobre la comprensión de los padres o familiar sobre el tamizaje y aclarar todas las inquietudes que ellos manifiesten lo que genera confianza y disminuye el estrés que normalmente produce este tipo de programas. Es de resaltar que los resultados son de manejo confidencial

aplicando todas las normas vigentes para proteger los datos de los pacientes y evitar de esta manera cualquier tipo de estigmatización o discriminación hacia ellos por parte de la sociedad.

Revisión de la literatura existente sobre estudios económicos y relación costo – beneficio del programa del tamizaje neonatal Expandido con la técnica de espectrometría de masas en tándem MS/MS en diversos países.

La tendencia mundial actual a incrementar las acciones de medicina preventiva, se justifica debido a la confirmación de que así se tienen mayores beneficios en salud tanto en la población como en la economía del sistema de salud. Puesto que los programas de tamizaje neonatal se enfocan en un diagnóstico temprano, se trata de una de las técnicas más importantes en este ámbito, que desde mediados del siglo XX, ha incluido mejoras importantes en conocimiento, manejo y aplicación del mismo. De hecho se afirma que es mucho menos costoso, desde el punto de vista económico y humano, la aplicación del tamiz al neonato que el posterior tratamiento de las enfermedades y sus secuelas, la pérdida de calidad de vida, el manejo de la discapacidad que poseen los niños afectados cuya consecuencia inmediata es la falta de productividad de una familia dedicada a cuidar el menor, y el impacto emocional y social que se produce en los padres, la familia y la comunidad donde viven⁷³.

El tamizaje neonatal, a pesar de que se trata de medicina preventiva, no consiste en solo efectuar una prueba diagnóstica, al contrario la confirmación de los casos es importante debido a que existen resultados falsos positivos, en consecuencia a un

resultado “positivo” en la primera prueba le siguen una secuencia de resultados confirmativos importantes⁷³, que se manejaran de acuerdo a las guías de manejo para cada patología, incluidas en el programa de tamizaje neonatal determinado para cada país.

Ejemplos de Estudios Económicos en la Literatura:

Teniendo en cuenta el estudio realizado por los Doctores Rosselli, Rueda y Ruiz de la universidad Javeriana en su artículo titulado “Análisis de costos de la tamización neonatal universal mediante espectrometría de masas en tándem para errores innatos de metabolismo en Colombia”⁷⁴, donde exponen los siguientes resultados teniendo como base los datos del DANE del año 2009 en el cual se registraron, en total, en Colombia 699.775 partos, se realizaron dos proyecciones económicas (“Escenarios”) basadas en la empresa de la cual se adquiere el espectrómetro de masas en tándem:

- **Equipo adquirido de la empresa Exógena Ltda.**

El equipo consiste en un espectrómetro de masas API 3200, cuyo costo inicial es de \$1.115.820.588 con una depreciación por 8 años \$143.523.013.⁷⁴

Escenario 1

Incluyendo costos por mantenimiento del 10% del costo inicial. El costo por cada prueba sería de \$33.499. Así pues, la inversión total sería recuperada en el cuarto año de operación del equipo, y la cobertura nacional que se alcanzaría sería del 6%. A partir de lo anterior, el costo por caso detectado sería de \$306.850.662.⁷⁴

- **Equipo adquirido de la empresa Ropsohn Therapeutics Ltda.**

Se trata de un TQD MSMS Screening System, cuyo valor inicial es de \$677.675.880 y su valor anual equivalente incluyendo una depreciación por 8 años es de \$87.166.393.⁷⁴

Escenario 2

Incluyendo costos por mantenimiento del 10% del costo inicial. El costo por cada prueba sería de \$30.915. Así pues, al igual que en el primer escenario, la inversión total sería recuperada en el cuarto año de operación del equipo, y la cobertura nacional que se alcanzaría sería del 6%. A partir de lo anterior, el costo por caso detectado sería de \$186.360.812.⁷⁴

Ahora bien, con el fin de no sólo lograr una cobertura para el 6% de la población de neonatos en Colombia, sino un 75% de estos. Se sugiere usar 12 espectrómetros, los cuales se comprarían 6 API 3200 y otros 6 de TQD MSMS Screening System. Lo anterior se logra al asumir que los dos equipos tienen tasas de productividad similares. De esta manera se llega a un “Escenario 3”⁷⁴.

Escenario 3

Incluyendo costos por mantenimiento del 10% del costo inicial y un valor total teniendo en cuenta todos los equipos de \$896.748.134. El costo por cada prueba sería de \$33.459, y con un valor adicional en caso de confirmación por falsos positivos (5% de los casos) de \$6.128. Así pues, la cobertura nacional que se alcanzaría sería del 75%. A partir de lo anterior, el costo por caso detectado sería de \$330.000.000.⁷⁴

A pesar de que las cifras se vean aparentemente costosas, sin mencionar que el porcentaje de casos de confirmación por falsos positivos podría ser mayor, como ya se mencionó antes el costo que genera el tratamiento de por vida de la enfermedad y los cuidados que se deben tener con un niño que tenga alguna discapacidad debida a un EIM es mayor tanto económica, puesto que estos niños y sus familias no se pueden considerar productivos, como socialmente, dado al impacto que causan en las familias y comunidades que rodean al menor afectado.

Propuesta para la implementación de un Modelo de Tamizaje Neonatal Expandido, en Colombia

En el presente estudio se elabora una propuesta de Tamizaje Neonatal Expandido teniendo en cuenta la relevancia, principalmente social, que representa ejercer tal acción en el país, con el fin único de disminuir la discapacidad, la morbilidad y la mortalidad en la población infantil, y así aumentar la calidad de vida de muchos niños colombianos. Esta propuesta nace amparada en la normatividad colombiana en la que varias leyes y resoluciones de ley determinan la obligación del estado en la creación y ejecución de programas de intervención en la primera infancia.

El modelo que se propone es conformar un Centro Nacional de Tamizaje Neonatal para los EIM, el cual se recomienda estar ubicado en el INS; que se encargará de planear, organizar, direccionar, coordinar, integrar, capacitar, evaluar, retroalimentar y ajustar el programa con los distintos actores que harán parte del programa. Adicionalmente se deben definir, avalar e implementar las guías y protocolos de

manejo de los EIM que se definan tamizar, en conjunto con el Ministerio de Salud y Protección Social.

A las Empresas Administradoras de los Planes de Beneficios (EAPB) les corresponde la operación del programa en todo lo correspondiente a los trámites administrativos que conlleve el proceso de atención.

Definir la red de Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) para los EIM (incluyendo médicos y otros profesionales de la salud e instituciones públicas o privadas que certifiquen la experiencia en el manejo de los EIM).

Establecer laboratorios especializados para realizar las pruebas de confirmación y complementarias que se requieren para hacer el diagnóstico completo de la enfermedad. Así como consultorios o clínicas que cuenten con la infraestructura y recurso humano multidisciplinario necesario para el manejo adecuado de estas enfermedades así como la asesoría genética a las familias.

Acompañar el despliegue de toda la logística para el funcionamiento administrativo y asistencial del programa nacional de tamizaje neonatal.

Es relevante garantizar el servicio de correo certificado para el envío seguro y oportuno de las muestras recolectadas en los departamentos apartados para ser llevadas específicamente a los laboratorios de salud pública, donde las IPS remiten las muestras que recogen, siendo recomendable que sean de forma inmediata o por lo menos diariamente ó máximo dos (2) días independientes del número de muestras o nacimientos. Y que los Laboratorios de Salud Pública (LSP) las hagan llegar

semanalmente hasta el Centro Nacional de Tamizaje Neonatal para EIM o Centro de Referencia ubicado en el INS para procesar las muestras.

Se debe diseñar un aplicativo Web para llevar el registro estadístico de todos los pacientes tamizados, los pacientes positivos y todo su historial así como presentar informes trimestrales al Congreso, Ministerio de Salud y Protección Social, los Entes de Control, Universidades, Sociedades Científicas, Instituciones Públicas y Privadas que lo requieran y a la comunidad en general. Asimismo, el programa debe contar con un Comité Asesor donde estén representadas todas las instituciones involucradas con el tema para revisar los avances, analizar la información y enfocarse en la toma de decisiones sobre el programa.

Es importante tener en cuenta en la logística del proceso que la red de atención cumpla con los requisitos de habilitación, certificación, bioseguridad, normas, guías y protocolos de control de calidad internos y externos definidos por el Instituto Nacional de Salud para garantizar la calidad, accesibilidad, oportunidad, eficiencia, efectividad, seguridad, continuidad y la sostenibilidad del programa.

Realizar las investigaciones aplicadas que sean necesarias que sirvan de respaldo para la toma de decisiones e ir mejorando y ajustando el modelo propuesto, el número de enfermedades a evaluar, diagnósticos complementarios y tratamientos, entre otros.

El Programa Nacional de Tamizaje Nacional Expandido, debe garantizar que cada niño o niña que se identifique con un posible EIM sea estudiado, evaluado clínicamente, confirmado o descartado; en caso que resulte positivo se le debe

garantizar de manera oportuna e integral el tratamiento de forma inmediata por el tiempo necesario según lo definan los protocolos y guías que avale el MSPS, así como asegurar el seguimiento clínico y el asesoramiento genético a la familia.

Comprometer a la red de instituciones y el equipo técnico-científico multidisciplinario que debe tener un vínculo estrecho con los pediatras de las EAPB para orientar el manejo y seguimiento de estos pacientes.

Educación continuada a los integrantes de ese equipo técnico-científico, población general y en especial a madres y padres que tengan hijos con alguna de estas enfermedades.

Se deben realizar reuniones nacionales, regionales y locales para informar sobre los avances sobre la implementación del programa nacional y presentar planes de mejora, si es el caso.

Realizar capacitación continuada sobre: la toma de la muestra, calidad de la muestra, bioseguridad, control de calidad interno y externo, remisión de las muestras al laboratorio.

Es importante realizar acercamientos con la industria farmacéutica que maneja esta línea de medicamentos con los que se tratan los EIM, para que se vinculen al programa y poder garantizar el tratamiento de estos pacientes, ya que se tendrá la necesidad de mantener un stock suficiente de fármacos o suplementos para los tratamientos que se requieran y que muchos se deben instaurar de manera urgente, al

igual que mantener los tratamientos suficientes para no perder continuidad en el manejo de estos pacientes y poder asegurarles el éxito en su mejoría y calidad de vida.

Se deben practicar evaluaciones periódicas de la cobertura poblacional y de los resultados obtenidos en mantener la detección precoz y tratamiento a nivel nacional, al igual que estudios periódicos que aporten sobre la frecuencia de los EIM en nuestro país, para que con base en sus resultados se pueda actualizar la lista de enfermedades para el tamizaje neonatal expandido.

Por último, debe contar con un *call center* o como mínimo una línea de atención 24 horas para recibir las inquietudes, quejas, reclamos y dar orientación en general sobre los EIM, a padres, profesionales de la salud y la comunidad en general.

Indicadores de Gestión del Programa

Se debe contar con la medición y análisis de los indicadores de gestión, como por ejemplo:

Número de nacidos vivos versus número de muestras tomadas.

Tiempo de toma de la muestra desde la hora de nacimiento.

Tiempo de envío de muestras al nivel nacional.

Calidad de las muestras recibidas en el nivel nacional.

Total de muestras versus Casos probables.

Casos probables versus Casos confirmados.

Medir el tiempo de envío de los resultados.

Formación pre y postgrados especializados en EIM.

Reuniones de comité asesor para análisis y evaluación del programa.

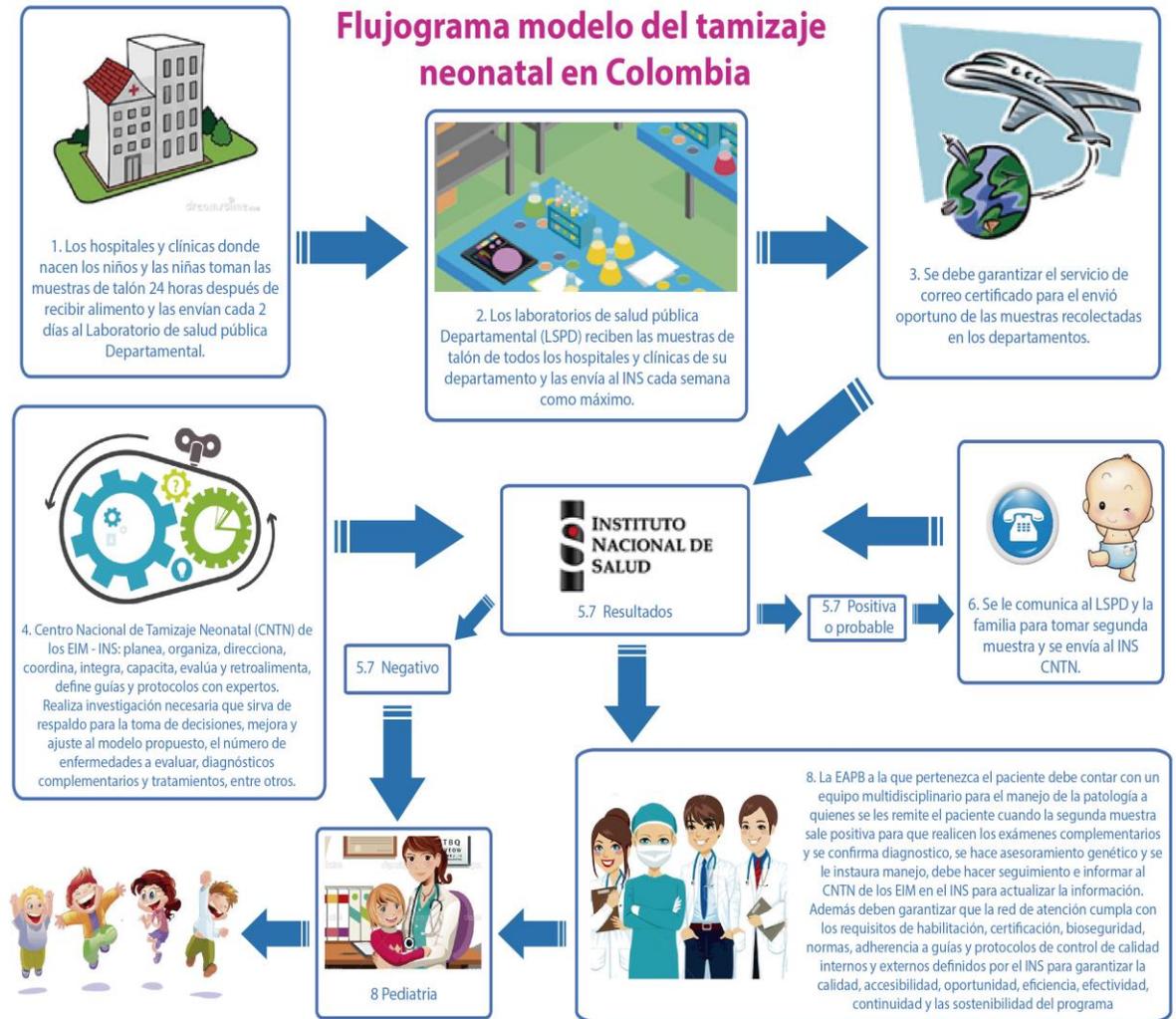
Seguimiento a pacientes con pruebas positivas y confirmación diagnóstica.

Número de investigaciones realizadas versus publicadas.

Número de Boletines informativos realizados y publicados.

Número de eventos realizados de socialización de los resultados de la implementación del programa.

Ilustración 2: Flujograma Modelo del Tamizaje Neonatal en Colombia.



DISCUSIÓN

Para el logro de los objetivos de esta propuesta, se debe crear un programa nacional de tamizaje neonatal expandido que va más allá del análisis de laboratorio para detectar posibles enfermedades, siendo la fase más importante, debe existir compromiso y completa articulación con los sectores públicos y privados pero ante todo se debe establecer su implementación de manera obligatoria a través de una ley o acto administrativo que emita el estado.

Para asegurar la remisión de las muestras desde cualquier parte del territorio nacional hasta los laboratorios que realicen el tamizaje, se debe contar con un servicio de correo certificado permanente que cumpla con todas las normas de calidad y que garantice el transporte o remisión oportuno de estas muestras y así mismo, la articulación de las EAPB, las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) para lo cual se establecerá una red de prestadores de servicios expertos en el manejo de las enfermedades raras y entre ellas los EIM, y para que operen de la manera más adecuada los procesos, sin contratiempos, ya que en estos casos el factor tiempo viene siendo muy valioso, para evitar todas las complicaciones que resultan como consecuencia de no actuar eficaz y oportunamente y para garantizar esta dinámica en nuestro sistema de salud, se deben realizar contratos, convenios y/o alianzas, entre las EAPB y las IPS, sean públicas o privadas³⁰.

Es indispensable que los médicos y todo el personal de salud conozcan los beneficios de este programa y la importancia de su papel como actores del mismo, y comprendan su fundamento para que lo ayuden a difundir y lo soliciten en beneficio

de los pacientes, por lo tanto la educación del personal de salud se convierte en la clave para la expansión del programa y asegura el éxito continuo del tamizaje neonatal Expandido en Colombia, con la tecnología de espectrometría de masas en tándem.

Se espera que la implementación del Tamizaje Neonatal Expandido en Colombia, aporte muchos beneficios como son: diagnóstico oportuno, tratamientos rápidos bien orientados, reducción de la discapacidad, disminución de la morbimortalidad infantil, reducción del gasto en salud, si tenemos en cuenta que se reduce la discapacidad por ende se disminuye el gasto asistencial que el manejo de estas enfermedades requiere.

En cuanto al impacto social, este se refleja en el mejoramiento de la calidad de vida de estos individuos y sus familias y por ende en la comunidad porque se tendrían niños y niñas más sanos. Adicionalmente se mejoraría la calidad de la atención y la relación médico – paciente y médico-familia porque al estar amparado por una Ley la cobertura del proyecto obliga a desarrollar mayor conocimiento por parte de los profesionales de la salud, así se orienta mejor el diagnóstico y su manejo integral así como el asesoramiento genético a la familia, siendo este un punto clave para la expansión y el éxito continuo del tamizaje usando la espectrometría de masas en tándem. Asimismo, se ha comprobado que el diagnóstico de estas patologías antes de las 48 horas de vida disminuye el grado de estrés en la familia favoreciendo el desarrollo global del niño⁵².

Según la experiencia de los países que han implementado el tamizaje neonatal Expandido en los recién nacidos ha sido beneficiosa, debido a que pueden ser

diagnosticados tempranamente antes de la presentación de síntomas y complicaciones de la enfermedad para que de esta manera puedan recibir un tratamiento oportuno, el cual puede ser desde una simple modificación en la dieta hasta tratamientos más especializados y gracias a la detección temprana es posible evitar un daño permanente en el individuo y así lograr que se desarrolle plena y sanamente lo que también se refleja en el mejoramiento de la calidad de vida del niño de la familia y por ende a la comunidad .

La propuesta sobre este programa de Tamizaje Neonatal Expandido incluye el amparo de normativas nacionales e internacionales y los controles de calidad internos y externos proveídos por otros países con los que actualmente se tienen esas alianzas para el control del HC y que también realizan tamizaje de EIM.

El costo social es alto por el impacto negativo sobre la calidad de vida del niño, la dinámica de su familia y la comunidad, evitables de todas maneras por lo cual se considera en el Plan Decenal de Salud Pública de Colombia, en el listado de “intolerables”, encontrar un niño muerto o discapacitado por hipotiroidismo congénito, con las implicaciones que esto puede traer para los prestadores de salud que sean responsables de tal negligencia. Situación igualmente aplicable a los EIM.

CONCLUSIONES

En resumen, y recogiendo los planteamientos del Plan Decenal de Salud Pública del Ministerio de Salud, los Objetivos del milenio propuestos por la ONU, los planteamientos de la OMS sobre defectos congénitos y la situación actual en Colombia, se plantean los siguientes aspectos pertinentes para abordar: a. Los problemas metabólicos los cuales aportan la mayor carga a la mortalidad de recién nacidos, 7% del total, se deberían identificar, a través de un programa masivo de tamizaje sistemático, siguiendo modelos internacionales, con un programa estatal que garantice equidad de acceso, oportunidad en el diagnóstico y balance costo efectividad. Otros países de la región, casi todos, con similares y aún más difíciles condiciones de desarrollo comparados con Colombia, ya lo han hecho, logrando buenos resultados. b. Educación sobre estas patologías al personal de salud a nivel de pregrado y postgrado. Revisar los programas de formación en las facultades de medicina, para que se incluya la formación en genética médica, dada por médicos con especialidad en estas enfermedades, que puedan dar docencia sobre su detección, prevención, manejo y seguimiento. c. Que se encuentren habilitadas para la atención del parto, las IPS que demuestren tener capacidad de respuesta en genética, y capacidad en diagnóstico oportuno. d. Desarrollar la capacidad diagnóstica para los defectos metabólicos. En este aspecto ya se está avanzando con la implementación del laboratorio de espectrometría de masas en tándem en el laboratorio de Genética de la Red Nacional de Laboratorios del Instituto Nacional de Salud, Con el apoyo de la Dirección de Vigilancia y Análisis de Factores de Riesgo. e. Promover la

investigación aplicada en las nuevas tecnologías para dar recomendaciones y/o solucionar problemas de Salud Pública, en este contexto con el enfoque en las anomalías congénitas. Entonces, la justificación para el desarrollo de este proyecto, descansa en su objetivo de aportar información para emprender el tamizaje neonatal como estrategia preventiva que se suma a las acciones de Salud Pública, para que Colombia logre cumplir el objetivo de mejorar la salud infantil.

Previo de la puesta en marcha de un programa de tamizaje es necesario el establecimiento de un adecuado protocolo que maximice la sensibilidad y especificidad de la prueba: analitos que se van a utilizar, puntos de corte específicos para cada población y laboratorio y, en su caso, pruebas de segundo nivel.

Es fundamental el establecimiento de un sistema de información basado en resultados pertinentes, relevantes y fiables que permitan evaluar si las actividades o procesos desarrollados dentro de un programa de tamizaje se ajustan a las necesidades de salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema de salud en sí. Esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de objetivos, el establecimiento de prioridades y para la toma de decisiones.

Se considera conveniente la implantación de un registro de casos que, con fines asistenciales, académicos e investigativos y de generación de conocimiento de las enfermedades en nuestra población, aglutine toda la información respecto de la incidencia, evolución, supervivencia y otros aspectos relacionados con el tamizaje de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal.⁴⁸

Teniendo en cuenta, que es necesario, para el éxito de este programa una

normatividad avalada por el Estado, y así lograr obtener una mayor conexión entre todos los actores involucrados en el proceso. Es necesario que esta propuesta se desarrolle alrededor de tres características importantes, mencionadas por los autores Vela, Belmont, Ibarra y Fernández en su artículo “Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México”, estas son: Pertinencia, Flexibilidad y Equidad. Así pues el programa de tamizaje no se limitara ni geográficamente, ni temporalmente, ni por falta de oportunidades.⁵⁶

Es necesario que, se realicen estudios piloto para lograr identificar la verdadera incidencia de estas enfermedades en el país, para así poder organizar y planear más adecuadamente las pruebas y las enfermedades que se van a tamizar, y en consecuencia ofrecer tratamientos eficaces y mejor calidad de vida.³³

Finalmente, Según estudios realizados por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud se logró demostrar que a pesar de que la técnica de espectrometría de masas en tándem tiene un amplio rango de variabilidad, se trata de una metodología efectiva económicamente en comparación con otras técnicas.⁴⁸

En el campo económico:

Son muchos los sitios alrededor del mundo que están haciendo tamización rutinaria de neonatos mediante la técnica de espectrometría de masas en tándem, aprovechando la posibilidad de múltiples diagnósticos mediante una sola prueba. Según estimativos, el país podría introducir un programa de tamización “universal” cubriendo el 75% de los recién nacidos vivos en un plazo de 5 años empleando 12 espectrómetros de

masas en tándem por un costo promedio por prueba de \$ 33.459. Valor que no parece exagerado cuando se habla de mejorar la vida del menor en caso de que padezca algún EIM.

Además, aparte de la inclusión de estos equipos en el programa, se insiste en manejar una red de personal actuador capacitado para asumir su responsabilidad en el programa. Entonces para lograr la meta propuesta es necesario capacitar y ligar a todos los especialistas de la salud que estén involucrados con el proceso de asistencia de partos para que se concienticen de la importancia que tiene el programa de tamizaje, así como su transcendencia y el impacto social y familiar que tiene.

REFERENCIAS

1. Morales TG. Propuesta de un modelo de programa nacional de pesquisa neonatal para errores innatos del metabolismo como una estrategia de Salud Pública para la prevención de discapacidades [Internet]. Quito: Universidad de San Francisco; 2011 [citado 6 abril 2013]. Disponible en: <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/1468>
2. Chávez R, Vega ME. Tamiz neonatal en América Latina: Problemas y propuestas derivadas de la práctica clínica. Rev Mex Pediatr [Internet]. 1995 [citado 18 enero 2015]; 62(3):102-107. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=27907&id_seccion=201&id_ejemplar=2855&id_revista=45
3. Queiruga G, Lemes A, Ferolla C, Machado M, Quejio C, Garlo P, Parallada G. Pesquisa neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre [Internet]. Uruguay: Centro de Estudios en Seguridad Social, Salud y Administración; 2010 [citado 6 abril 2013]. Disponible en: http://uruguay.campusvirtualsp.org/sites/default/files/pesquisaneonatalprologoversionimprensa_0.pdf
4. Grupo de vigilancia y control de enfermedades crónicas no trasmisibles. Protocolo de vigilancia y control del hipotiroidismo congénito [Internet]. Colombia: Instituto Nacional de Salud; 2010 [citado 18 enero 2015]. Disponible en: http://www.dadiscartagena.gov.co/images/docs/saludpublica/vigilancia/protocolos/P2013/hipotiroidismo_congenito.pdf
5. El tamiz neonatal: Alteraciones en endocrinológicas que se pueden detectar desde el nacimiento [Internet]. México: Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología; [citado 30 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://pacienteendocrino.org.mx/wp-content/uploads/2015/09/tamiz-neonatal.pdf>
6. Redacción Pesquisa. Errores Innatos, en la punta del conocimiento [Internet]. Colombia: Universidad Javeriana; 2010 [citado 10 enero 2015]. Disponible en: http://www.javeriana.edu.co/pesquisa/wp-content/uploads/pesquisa13_06.pdf
7. Couce ML, Fernández JR, Fraga JM. Enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal [Internet]. España: Asociación Española de Pediatría; 2008 [citado 20 enero 2015]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/45.pdf>
8. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Guía de práctica clínica: Detección de anomalías congénitas en el recién nacido [Internet]. Colombia: Colciencias, Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud (CINETES); 2013 [citado 8 abril 2013]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/Anomalias%20congenitas/GPC_Completa_Anom_Conge.pdf

9. Kamboj M. Clinical approach to the diagnosis of inborn errors of metabolism. *Pediatr Clin North Am.* 2008 Oct; 55(5): 1113-1127.
10. Organización mundial de la salud. 58ª asamblea mundial de la salud: resoluciones y decisiones [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2005 [citado 04 de junio de 2013]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58-REC1/A58_2005_REC1-sp.pdf
11. Organización Panamericana de la Salud. 47.o consejo directivo y 58.a sesión del comité regional [Internet]. Washington D.C: Organización Mundial de la Salud; 2006 [citado 04 de junio de 2013]. Disponible en: <http://cmdss2011.org/site/wp-content/uploads/2011/07/alianza-estrategica-para-cumplimiento-objetivos.pdf>
12. Bermúdez A. Hipotiroidismo Congénito vigilancia por laboratorio [Internet]. Colombia: Instituto Nacional de Salud; 2004 [citado 04 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/tramites-y-servicios/programas-de-calidad/TSH%20Neonatal/Tamizaje%20Neonatal%20de%20Hipotiroidismo%20congenito%20Vigilancia%20por%20el%20laboratorio.pdf>
13. Organización Panamericana de la Salud. “AIEPI Neonatal Intervenciones basadas en evidencia” [Internet]. Washington D.C.: OPS; 2010 [citado 08 noviembre 2013]. Disponible en: http://www.paho.org/paho-usaid/dmdocuments/grt-aiapi-neonatal_intervenciones_evidencia.pdf?ua=1
14. Martín MC, Ballesteros M. Espectrometría de masas y análisis de biomarcadores [Internet]. España: Real Academia Nacional de Farmacia; 2010 [citado 04 de junio 2013]. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/1066/1063>
15. Dufour R. Laboratory Tests of Thyroid Function: Uses and Limitations. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2007; 36(3):579-594.
16. Chiocca E. *Advanced Pediatric Assessment*. 2nd ed. New York: Springer Publishing Company; 2015. Unit II, The Pediatric History and Physical Examination; p. 93-506.
17. Alvear C, Uribe A, Barrera LA. Los errores innatos del metabolismo en Colombia. *Acta Médica Colombiana* [Internet]. 1998 [citado 20 de enero de 2015]; 23(1):23-29 Disponible en: <http://actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/01-1998-05-.html>
18. Christianson A, Howson CP, Modell B. *March of Dimes Global Report On Birth Defects: The Hidden Toll of Dying and Disabled Children* [Internet]. New York: White Plains; 2006 [citado 2 febrero 2014]. Disponible en: <http://www.marchofdimes.org/materials/global-report-on-birth-defects-the-hidden-toll-of-dying-and-disabled-children-executive-summary.pdf>
19. González Y. Informe Final del Evento: Anomalías Congénitas Hasta el Periodo Epidemiológico 13 del Año 2012 [Internet]. Colombia: Instituto Nacional de Salud; 2012 [citado 30 Octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiologico/ANOMALI%CC%81AS%20CONGE%CC%81NITAS%202012.pdf>

20. Secretaría de Salud. Vigilancia en Salud Pública de Anomalías y Malformaciones Congénitas en Bogotá D.C [Internet]. Colombia: Bogotá Humana; 2014 [citado 20 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.saludpublicabogota.com/wiki/index.php?title=Archivo:PROYECTO ESPECIAL MALFORMACIONES CONGENITAS MAYO 2014 NEW.pdf>
21. Ospina ML. Informe del Plan decenal de Salud Pública 2012 – 2021. Colombia: Ministerio de salud y protección social; 2012.
22. Cumbre de la ONU. Informe 2010 de objetivos de desarrollo del milenio. Nueva York: ONU- UNESC; septiembre 2010.
23. Organización Mundial de la Salud. Comunicado de prensa: concluye la 63ª Asamblea Mundial de la Salud con varias resoluciones adoptadas [Internet]. Ginebra. 2010 [citado el 8 de noviembre de 2013]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/wha_closes_20100521/es/index.html
24. Organización Mundial de la Salud. Documento A63/10. Punto 11.7 del orden del día. 63ª Asamblea Mundial de la Salud. 2010. [citado 04 de abril de 2013].
25. Ministerio Público (Procuraduría General de la Nación). Ley 1098 Código de la infancia y la adolescencia. República de Colombia. 2006. [citado 06 de abril de 2013].
26. Ministerio de Salud. Resolución 412. República de Colombia. 2000 [citado 06 de abril de 2013]
27. Bermúdez A. Tamizaje Neonatal. Colombia: Programa de evaluación de desempeño TSH neonatal, Información de interés en Salud Pública. 2012 [citado 06 de abril de 2013]; 10(1):19.
28. Organización Mundial de la Salud, Consejo Ejecutivo. Defectos congénitos Informe de la Secretaría. Documento EB126/10. Punto 4.7 del orden del día. 126ª Reunión. 2009 [citado 04 de abril de 2013]
29. Ministerio de Protección Social. Ley 1392. República de Colombia. 2010 [citado 06 de abril de 2013]
30. Ministerio de Salud. Resolución 430. República de Colombia. 2010 [citado 06 de abril de 2013]
31. Raimann E. Errores Innatos del metabolismo. Boletín Especial Sociedad de Psiquiatría y neurología de la infancia y adolescencia [Internet]. 2003 [citado 24 enero 2015]. 14(Especial):50-51. Disponible en: <http://www.sopnia.com/boletines/Rev%20SOPNIA%20Nov%202003.pdf#page=50>
32. Campos D. Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 2010 [citado 20 de enero de 2015]; 27(4):309–318. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v27n4/a10v27n4.pdf>
33. Vela M, Belmont L, Fernández C, Ramírez C, Ibarra I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2009 [citado 20 de enero de

- 2015]; 30(3):156-162. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2009/apm093e.pdf>.
34. Bermúdez AJ, Robayo D, Rosero MJ, Ascencio A. Tamizaje neonatal vigilancia por laboratorio actualización de recomendaciones técnicas y operativas para el laboratorio [Internet]. Colombia: Instituto Nacional de Salud; 2014 [citado 20 de enero de 2015] Disponible en: [http://www.ins.gov.co/tramites-y-servicios/programas-de-calidad/TSH%20Neonatal/Manual%20de%20tamizaje%20neonatal%20\(Recomendaciones\).pdf](http://www.ins.gov.co/tramites-y-servicios/programas-de-calidad/TSH%20Neonatal/Manual%20de%20tamizaje%20neonatal%20(Recomendaciones).pdf)
35. Ciencia Colombia. Colombia apuesta por mejorar los métodos de diagnóstico de las denominadas “enfermedades raras” [Internet]. Colombia: Agencia Iberoamericana para la difusión de la ciencia y la tecnología; 2008 [citado 8 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://www.dicyt.com/noticias/colombia-apuesta-por-mejorar-los-metodos-de-diagnostico-de-las-denominadas-enfermedades-raras>
36. Repetto MG, Duran G. Genética y Enfermedades Metabólicas. Manual de Pediatría [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/ManualPed/GeneticaEnfMetab.html>
37. Neuropedwikia, el portal de contenidos en neurología pediátrica. Generalidades de los trastornos metabólicos neonatales con afectación neurológica [Internet]. España: Sociedad Española de Neurología Pediátrica; 2008 [citado 8 noviembre 2013]. Disponible en: <http://neuropedwikia.es/content/generalidades-de-los-trastornos-metabolicos-neonatales-con-afectacion-neurolologica>
38. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. PEDIATRICS. 1963; 32(3):338-343.
39. Mental deficiency and phenylketonuria. JAMA. 1961; 178(8):838
40. Chirst SE. Absorn Folling and the Discovery of Phenylketonuria. Journal of the History of the Neurosciences [Internet]. [citado 25 enero 2015]. Disponible en: <http://web.missouri.edu/~christse/pubs/Folling.pdf>
41. Bodamer OA. Detección sistemática de la fenilcetonuria. Ann Nestlé [Internet]. 2010 [citado 25 enero 2015]; 68(2):55-59. Disponible en: https://www.nestlenutrition-institute.org/intl/es/resources/library/Free/annales/a68_2/Documents/03%20Detección%20sistemática%20de%20la%20fenilcetonuria.pdf
42. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda, Khoury K. Preliminary report on mass screening program for neonatal hypothyroidism. J Pediatr. 1975; 86: 670-674.
43. Dussault JH, Morissette J. Higher sensitivity of primary thyrotropin in screening for congenital hypothyroidism: A myth? J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983; 56(4): 849-852.
44. Rose S, Brown RS, Wilkins L. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. Pediatrics [Internet]. 2006 [citado 8 abril

- 2013]; 117(6):2290-2303. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/117/6/2290.full.pdf#page=1&view=FitH>
45. Rosero MJ, Bermúdez AJ. Análisis de hemoglobinopatías en regiones afrocolombianas usando muestras de sangre seca de cordón umbilical. Acta Med Colomb [Internet]. 2012 [citado 8 abril 2013]; 37(3):118-124. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v37n3/v37n3a03>
46. Mantikou E, Hartevelde CL, Giordano PC. Newborn screening for hemoglobinopathies using capillary electrophoresis technology: Testing the Capillarys® Neonat Fast Hb device. Clinical Biochemistry. 2010; 43(16-17): 1345-1350.
47. Fernández LC, Vela AM, Ibarra GI. Espectrometría de masas en tándem: una nueva herramienta para el estudio de la metabolómica en pediatría. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2009 [citado el 24 de enero de 2015]; 30(5):258-63. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2009/apm095e.pdf>
48. Einöder M, Atienza G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica y deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga [Internet]. España: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia ; 2013 [citado 20 de enero de 2015]. Disponible en: http://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avalia_t201203CribadoMetabolopatias.pdf
49. Viloría Y. Qué es el tamiz neonatal ampliado? [Internet]. México: SUMEDICO; 2011 [subido 08 sept 2011; citado 04 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://www.sumedico.com/nota9045.html>
50. Objetivos de Desarrollo del Milenio. El objetivo: reducir la mortalidad infantil [Internet]. UNICEF; [citado 23 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.unicef.org/spanish/mdg/childmortality.html>
51. Borrajo GJC. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. J Inher Metab Dis. 2007; 30(1):466-481.
52. Barrera, F. Del Chavalonco al Programa IVX (Screening Genometabólico) en Pediatría. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2009 [citado 06 de abril de 2013]; 80(5): 399-406 Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v80n5/art01.pdf>
53. Bermúdez AJ, Valera DA, Robayo DB, Ascencio A, Beatriz R. Desarrollo de la tamización neonatal en Colombia: espectrometría de masas en tándem. Pediatr [Internet]. 2015 [citado 30 Octubre de 2015]; 48(2):47-54. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120491215000087>
54. Observatorio Nacional de Salud. Primer Informe: Aspectos Relacionados con la frecuencia de uso de los servicios de salud, mortalidad y discapacidad en Colombia, 2011 [Internet]. Colombia: Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud y Protección Social; 2011 [citado 30 Octubre de

- 2015]. Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/informefinal.pdf>
55. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO Public Health Papers. 1968. No 34.
56. Vela M, Belmont L, Ibarra I, Fernandez C. Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2009 [citado 20 de enero de 2015]; 66(5):431-439. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2009/hi095f.pdf>
57. Gómez FR, Borrajo GJC. Aspectos Analíticos del Laboratorio de Pesquisa Neonatal. Acta Bioquím Clín Latinoam [Internet]. 2005 [citado 24 de enero de 2015]; 39(4):503-528. Disponible en: <http://www.fba.org.ar/programas/errores/actas-jornadas-abcl.pdf>
58. Warman M, Rivarola MA, Belgorosky A. Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) Déficit de la enzima 21-Hidroxilasa. Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva [Internet]. 2008 [citado 10 nov 2015]; 15(1):29-34. Disponible en: http://ttvps.com/saegre/revista/numeros/2008/n1/3_hiperplasia.pdf
59. Moreno JA, Texidor L. Deficiencia de biotinidasa. Rev Biomed [Internet]. 2005 [citado 10 nov 2015]; 16(3):185-191. Disponible en: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb051636.pdf>
60. Galactosemia [Internet]. Estados Unidos: Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. 2015 [subido 20 abr 2015; citado 10 nov 2015]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000366.htm>
61. Escobar H, Sojo A. Fibrosis Quística [Internet]. España: Asociación Española de Pediatría; 2000 [citado 10 nov 2015]; Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10-FQ.pdf>
62. Escaf M. Fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia en recién nacidos. Revista Científica Salud Uninorte [Internet]. 2003 [citado 10 nov 2015]; 17(1):36-39. Disponible en: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/4167/5616>
63. Albornoz DG, Meritano J, Solana C y Amartino H. Enfermedad de Orina a Jarabe de Arce. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá [Internet]. 2008 [citado 10 nov 2015]; 27(2):89-94. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/912/91227206.pdf>
64. Martín I. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la acidemia isovalérica. Rev Biomed. [Internet]. 2006 [citado 10 nov 2015]; 17(1):213-223. Disponible en: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb061737.pdf>
65. Barreiro DA, Rey A, González G, Lemes A, Galiana A, Peluffo L. Aciduria glutárica tipo I Descripción del primer caso clínico nacional. Rev Med

- Uruguay [Internet]. 2004 [citado 10 nov 2015]; 20(1):221-227. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v20n3/v20n3a09.pdf>
66. Akin L, Pierce D. Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa [Internet]. Estados Unidos: UC Health; 2006 [subido 19 mar 2015; citado 10 nov 2015]. Disponible en: <http://uchealth.staywellsolutionsonline.com/Spanish/RelatedItems/3,90301e>
67. Olpin S. Deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa [Internet]. Francia: Orphanet: Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos; 2014 [subido febrero 2014; citado 10 nov 2015]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3343&MISSING%20CONTENT=Carnitine-acylcarnitine-translocase-deficiency&search=Disease_Search_Simple&title=Carnitine-acylcarnitine-translocase-deficiency
68. Olpin S. Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga. [Internet]. Francia: Orphanet: Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos; 2014 [subido febrero 2014; citado 10 nov 2015]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=26793
69. Olpin S. Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. [Internet]. Francia: Orphanet: Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos; 2014 [subido febrero 2014; citado 10 nov 2015]; Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3555&MISSING%20CONTENT=Long-chain-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase-deficiency&search=Disease_Search_Simple&title=Long-chain-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase-deficiency
70. Olpin S. Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media [Internet]. Francia: Orphanet: Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos; 2014 [subido febrero 2014; citado 10 nov 2015]; Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=42
71. Ponton RA. Errores congénitos del metabolismo: tirosinemias. Invenio [Internet]. 2004 [citado 10 nov 2015]; 7(12):117-126. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/877/87701210.pdf>
72. Martín I. Acidemias propiónica y metilmalónica: desordenes con complicaciones neurológicas. Rev Mex Neuroci [Internet]. 2004 [citado 10 nov 2015]; 8(3):255-260. Disponible en: <http://revmexneuroci.com/articulo/acidemias-propionica-metilmalonica-desordenes-con-complicaciones-neurologicas/>
73. Rossato, N. Pesquisa neonatal obligatoria. Reflexiones. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2009 [citado 24 de enero de 2015]; 107(3):193-194. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-00752009000300001&script=sci_arttext

74. Rosselli D, Rueda JD, Ruiz A. Análisis de costos de la tamización neonatal universal mediante espectrometría de masas en tándem para errores innatos del metabolismo en Colombia. *Pediatr* [Internet]. 2014 [citado 30 octubre de 2015]; 47(3):68-73. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0120491215301385/1-s2.0-S0120491215301385-main.pdf?_tid=cdf4e912-bca7-11e5-81ae-00000aab0f6c&acdnat=1452986640_d691ca98ac9a7c0dc6d898d2c064add0