

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Postgrados

**Propuesta de elementos para una normativa técnica y legal que
garantice la oferta del tamizaje neonatal como servicio de salud de
genética para la población ecuatoriana**

Lourdes Alicia Pazmiño Martínez

Tesis de grado presentada como requisito para la obtención del título de
Magíster en Salud Pública

Quito

Julio de 2012

**Universidad San Francisco de Quito
Colegio de Postgrados**

HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS

Propuesta de elementos para una normativa técnica y legal que garantice la oferta del tamizaje neonatal como servicio de salud de genética para la población ecuatoriana

Lourdes Alicia Pazmiño Martínez

César Hermida, MD. – MPH.
Director de Tesis

César Paz y Miño, MD. - Ph.D.
Miembro de Comité de Tesis

María Isabel Roldós, Dr.- PH.
Directora (E) Maestría en Salud Pública

Gonzalo Mantilla, MD.-MEd-FAAP.
Decano de Colegio de Ciencias de la Salud

Víctor Viteri Breedy, Ph.D.
Decano el Colegio de Postgrados

Quito, Julio de 2012

© Derechos de autor

Lourdes Alicia Pazmiño Martínez

2012

Dedicatoria

A mis hijos, Andrés, Silvia y Nicolás y mi esposo Francisco

A mis padres Eduardo y Alicia, y hermanas

Agradecimiento

Agradezco a la USFQ y a mis profesores de la Maestría en Salud Pública por las oportunidades que me brindaron a través de los retos para cumplir con los objetivos que cada uno de ellos me presentó a través de sus enseñanzas personales y profesionales. En especial agradezco a mi tutor, Dr. César Hermida, cuyas clases siempre disfruté por su alto contenido humano, profesional y didáctico. En relación a mi tesis de la misma manera conté con su apoyo, orientación metodológica y asesoramiento. De igual manera agradezco el apoyo y guía, personal y profesional, al Dr. César Paz y Miño, miembro del tribunal de mi tesis.

Resumen

Se propone una normativa legal y técnica que garantice la oferta sostenida de un proyecto de tamizaje neonatal en la población ecuatoriana. Con este fin se analizaron las normas legales y técnicas para la realización de las pruebas de tamizaje neonatal: Hipotiroidismo Congénito, Fenilcetonuria, Galactosemia e Hiperplasia Suprarrenal Congénita. El principio de estos programas de tamizaje es la prevención del desarrollo de ciertas enfermedades y mejorar la calidad de vida de la población.

La metodología de trabajo consistió en un estudio cualitativo retrospectivo que permitió analizar las normativas legales y técnicas de diferentes países que ofertan programas de tamizaje neonatal. De esta manera se consideraron los factores decisivos, algunos como los actores e instituciones, en las normativas legales y, se revisaron los términos y requisitos para la implementación del trabajo de laboratorio clínico a través de reglamentos y normativas que rigen los laboratorios clínicos nacionales e internacionales.

Como resultado de la investigación se encontró que la normativa aplicada en los diferentes países es muy variada, existen políticas muy especializadas como otras simples o inexistentes. Sin embargo en la mayoría de países se inició las pruebas de tamizaje con casi las mismas enfermedades. En el caso de Ecuador es una iniciativa nueva, que aun no tiene una normativa legal pero que sí cuenta con una técnica para el funcionamiento adecuado del laboratorio de pruebas clínicas para el tamizaje.

La sostenibilidad de un programa de tamizaje neonatal es un análisis que debe ser considerado en cuanto a factores como garantías constitucionales, soporte legal, instituciones principales, oferta de servicios de salud, actores principales y población en demanda.

Abstract

Legal and technical regulations are proposed to guarantee a sustained supply of a neonatal screening project for the Ecuadorian population. To that end, legal and technical norms to carry out the neonatal screening tests were analyzed: Congenital Hypothyroidism, Phenylketonuria, Galactosemia, and Congenital Adrenal Hyperplasia. The aim of these screening programs is to prevent the development of certain illnesses and to improve the quality of life of the population.

The work methodology consisted of a qualitative study that retrospectively analyzed the legal and technical regulations of different countries offering neonatal screening programs. Accordingly, decisive factors in the legal regulations were taken into consideration, such as different actors and institutions. Likewise, terms and requirements for the implementation of the clinical laboratory work were reviewed, through rules and regulations governing national and international clinical laboratories.

As a result of the research process, it was found that the regulations applied in different countries vary to a great extent; there are very specialized policies while others are simple or non-existent. Nevertheless, in most of the countries, screening tests have been undertaken with almost the same illnesses. In the case of Ecuador, this is a new initiative which does not have legal regulations but does count on techniques for the proper functioning of the clinical laboratory for screening tests.

The sustainability of a neonatal screening program implies an analysis which must consider factors such as constitutional guarantees, legal support, main institutions, the delivery of health services, main actors, and the population demanding those services.

TABLA DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	1
A. ANTECEDENTES	1
B. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
C. JUSTIFICACIÓN.....	7
D. OBJETIVOS.....	9
1. <i>Objetivo General:</i>	9
2. <i>Objetivos Específicos:</i>	9
E. METODOLOGÍA:.....	9
II. MARCO TEORICO.....	10
A. INTRODUCCIÓN.....	10
1. <i>Hipotiroidismo Congénito</i>	13
2. <i>Fenilcetonuria</i>	15
3. <i>Galactosemia</i>	16
4. <i>Hiperplasia Suprarrenal Congénita</i>	16
B. CRITERIOS PARA LA ELABORACIÓN DE UNA NORMATIVA LEGAL Y TÉCNICA PARA LA OFERTA DEL TGN.....	17
5. <i>¿Qué son las políticas públicas?</i>	18
6. <i>Criterio constitucional y legal del Ecuador</i>	26
7. <i>Criterio Político</i>	31
8. <i>Criterios Técnico - Científico</i>	32
9. <i>Criterio para la oferta y demanda en Ecuador</i>	70
C. CRITERIOS PARA EL TGN	77
10. <i>Normativas de otros países</i>	77
D. DESARROLLO DEL TGN.....	81
E. EL FUTURO DEL TGN	83
III. PROPUESTA DE NORMATIVA TECNICA PARA EL LABORATORIO DE TN. 83	
A. IDENTIFICACIÓN Y FLUJO DE MUESTRAS	84
B. INFRAESTRUCTURA FÍSICA	86
C. EQUIPOS Y REACTIVOS PARA LABORATORIO.....	87
D. EQUIPO TÉCNICO Y HUMANO	87
E. SISTEMA INFORMÁTICO	87

F. CONTROL DE CALIDAD	88
IV. PROPUESTA DE NORMATIVA LEGAL PARA LABORATORIO DE TGN ...	88
V. SOSTENIBILIDAD DEL PROYECTO	98
G. COMENTARIOS DE PRESTADORES DEL SERVICIO DE TGN Y USUARIOS DEL TGN.....	106
VI. CONCLUSIONES.....	110
VII. RECOMENDACIONES	115
VIII. BIBLIOGRAFIA	118

FIGURAS

Figura 1: Fases y componente en el ciclo de las políticas públicas.....	21
Figura 2: Especificidad y sensibilidad de una prueba	35
Figura 3: Tipos de curvas COR	37
Figura 4: Principales Componentes del espectrómetro de masas.....	57
Figura 5: Metabolismo de la Fenilalanina	58
Figura 6: Metabolismo de la galactosa	60
Figura 7: Nuevo algoritmo teniendo en cuenta las 2 muestras de los niños.....	62
Figura 8: Fases del proceso de gestión analítica de calidad	88

TABLAS

Tabla 1: Resultados colorimétricos	48
--	----

I. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

Hoy en día se puede evidenciar que los cambios socio-económicos han incidido sobre el concepto de salud como derecho ciudadano y según Amartya Sen ¹, las sociedades menos desiguales reconocen a la salud y a la educación como una prioridad, ante lo cual se han desarrollado políticas públicas con apoyo y legitimación social. La inequidad social es propia de los sistemas sanitarios vigentes que aún no han podido solucionar el problema de acceso a una cobertura básica y universal de servicios (Starfield, 2000)². Si bien es cierto que se han manifestado avances significativos en el área de la salud, aún no se han mejorado los índices de mortalidad infantil, mortalidad materna y esperanza de vida, de acuerdo al compromiso adquirido por los Estados en los Objetivos del Milenio de las Naciones Unidas el año 2000. En el Ecuador los esfuerzos para alcanzar los ODM 4 y 5, aún son insuficientes para alcanzar la responsabilidad adquirida por las autoridades sanitarias.³

Por otro lado, de acuerdo con Heller⁴, hay que entender que hoy en día la población es más educada y exigente, por tanto, conoce mejor el proceso de auto distribución de los recursos para satisfacer sus derechos y por consiguiente éstos representan una exigencia que debe cumplirse. Sin embargo, los derechos por sí mismos no garantizan su satisfacción o cumplimiento, constituyen solo un permiso, pero que a través de varios recursos implícitos permiten que se concreten como garantía de un estado de bienestar.⁵ Es así que el actual gobierno del Ecuador, presidido por el Economista Rafael Correa, presenta un claro compromiso por atender y dar realidad al cumplimiento de sus derechos, en este caso el de la salud.

¹ Martín de Lellis y colaboradores, Psicología y Políticas Públicas de Salud. Paidós. Buenos Aires, 2006

² Martín de Lellis y colaboradores, Psicología y Políticas Públicas de Salud. Paidós. Buenos Aires, 2006

³ (<http://www.msp.gob.ec/index.php/Boletines-de-rensa/ecuador-posiciona-problematika-de-muerte-neonatal-a-nivel-de-region-suramericana.html>)

⁴ Krrmpotic Claudia Sandra. El concepto de Necesidad y Políticas de Bienestar. Editorial Espacio. Primera Edición, 1999. Argentina

⁵ Krrmpotic Claudia Sandra. El concepto de Necesidad y Políticas de Bienestar. Editorial Espacio. Primera Edición, 1999. Argentina

De igual manera se debe considerar que las sociedades con un mayor índice de desarrollo humano (IDH), y que garantizan los derechos ciudadanos de su población⁶, presentan mejores índices de salud que otras cuyo capital social no es una prioridad⁷. El Ecuador presenta un valor de 0.720 que coloca a nuestro país en la categoría de Desarrollo Humano Alto, en la posición 83 de los 187 países analizados. Es decir, se encuentra entre los primeros países de Latino América con un nivel alto de desarrollo, no comparable a aquellos de un muy alto nivel de desarrollo como Chile. Es así que el actual gobierno se comprometió a incrementar el gasto del PIB en salud, desde un 1,1% que se registró entre 1990 y 2004, elevándose a un 1.5% en el 2007 y llegando a un incremento de 3.5% en el 2008. El compromiso del actual gobierno es llegar al 4.6% en el año 2012. De igual manera, en relación a la cobertura de atención de salud gratuita, se ha extendido principalmente para los niños y las mujeres embarazadas.⁸

Por tanto, aquellas sociedades que garantizan los derechos a la salud de su población, aquellas que presentan mejores condiciones de vida y valores más altos del IDH y tienen un compromiso con el bienestar de su población, son sociedades que presentan mejores índices de salud y que han evolucionado en sus perfiles epidemiológicos desde las enfermedades infecciosas hasta las enfermedades crónicas degenerativas, como a las enfermedades genéticas. En la actualidad, la Medicina Genómica^{9,10} es uno de los retos de la Salud Pública destinada a mejorar los índices de salud que representan la susceptibilidad a desarrollar ciertas enfermedades genéticas, tanto con limitaciones físicas como mentales, que pueden ser detectadas en la población a través de la prevención mediante un proyecto de Tamizaje Neonatal (TN)¹¹. En estos casos, aquellas personas que en forma temprana son tamizadas y diagnosticadas con una enfermedad genética tienen la oportunidad de recibir un tratamiento preventivo o curativo, o uno que permita rehabilitar parcialmente la salud de la persona y pueda cumplir con su propósito de desarrollar-

⁶Martin de Lellis y colaboradores, *Psicología y Políticas Públicas de Salud*. Paidós. Buenos Aires, 2006

⁷Medicina Preventiva y Salud Pública, I tomo. 2001 2001 Décima Impresión Piedrola Gil, Masson, Barcelona España, <http://books.google.com/books?id=4iRoE>

⁸Mark Weisbrot y Luis Sandoval. *La economía ecuatoriana en años recientes*. Center for Economic and Policy Research. Julio 2009

⁹CASTRO VOLIO, Isabel. *Rev. costarric. cienc. méd* [online]. 2005, vol.26, n.3-4 [citado 2012-04-15], pp. 53-64. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29482005000300006&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0253-2948

¹⁰ WALD Nicholas J. The definition of screening *J Med Screen* 2001;8:1

¹¹BOTKIN Jeffrey R. Research for Newborn Screening: Developing a National Framework. *Pediatrics* 2005;116;862

se integralmente como individuo dentro de una sociedad, con los derechos que una sociedad de bienestar vigila.

Hoy en día, varios países ofrecen servicios de tamizaje o diagnóstico de estas enfermedades genéticas, a través de un conjunto de pruebas llamadas Tamizaje Neonatal (TN). Para la presente investigación llamaremos a este conjunto de pruebas Tamizaje Genético Neonatal (TGN), que son una serie de pruebas bioquímicas y genéticas destinadas a detectar estas enfermedades, y que permiten mejorar el nivel de vida de las personas con susceptibilidad a desarrollar enfermedades genéticas.

Internacionalmente¹² existen programas que garantizan la oferta y sostenibilidad de un TGN no solo mediante el apoyo de una disposición legal sino también a través de un sistema nacional de salud que permite el acceso progresivo, cobertura universal, tecnología con estado del arte y un presupuesto adecuado para la factibilidad de este tipo de programas de salud, que comprende el TGN.

Entre los países latinoamericanos que presentan este derecho de la salud podemos citar a Brasil, Uruguay y Chile, sin embargo encontramos otros países como Bolivia y Haití que no contemplan estos programas de salud, reflejándose su situación con índices de salud pobres.

El actual gobierno de Ecuador ha implementado el plan piloto para un programa de Tamizaje Genético Neonatal (TGN) básico: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, galactosemia e hiperplasia adrenal congénita, que en forma temprana evite el desarrollo de discapacidades físicas e intelectuales. Este proyecto se denomina: “Con Pie Derecho, la Huella del Futuro”. Para concretar este esfuerzo, el MSP en conjunto con la Vicepresidencia del Ecuador y SENPLADES, presentó el proyecto NACIONAL DE TAMIZAJE NEONATAL (Numero de CUP: 123200000.616.7379) de cobertura nacional, el cual inicialmente se ejecutaría en el primer semestre del año de 2011. Sin embargo de este

¹² CAMPOS HERNANDEZ, Derbis. Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización. *Rev Panam Salud Publica* [online]. 2010, vol.27, n.4 [cited 2012-04-15], pp. 309-317. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010000400010&lng=en&nrm=iso. ISSN 1020-4989. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892010000400010>.

propósito, el proyecto inició sus actividades del 2 de diciembre de 2011. De esta manera el gobierno ecuatoriano contribuirá a la reducción de las discapacidades en el Ecuador, y fortalecerá el actual “Programa de Atención a los Discapacitados Manuela Espejo”, que es un programa del gobierno que trata de mejorar la calidad de vida de las personas con discapacidad. En este caso, debemos reconocer que habrá un porcentaje de personas con discapacidad que podrán ser detectadas y diagnosticadas a tiempo a fin de mejorar su calidad de vida, y por tanto este programa se beneficiará de los resultados del tamizaje neonatal.

El actual vicepresidente de Ecuador, Lenín Moreno, declaró en el Enlace Ciudadano 195, que se realizará un programa dentro del llamado Plan de Prevención de Discapacidades, el cual permitirá la detección de Errores Innatos del Metabolismo¹³. Este trabajo sería realizado bajo la gestión del Ministerio de Salud, “que permitirá el nacimiento de la generación de niños Manuela Espejo”, ecuatorianos cuyas discapacidades serían evitadas por el diagnóstico temprano de enfermedades a nivel metabólico y genético, enunció Moreno.

La misión Manuela Espejo fue inicialmente apoyada por genetistas cubanos, cuyo desarrollo en el área de la genética es de amplia experiencia y reconocimiento, a través de sus programas de Medicina Genómica¹⁴.

El proyecto “Con Pie Derecho, La Huella del Futuro”, inicia después de una serie de intentos privados de baja cobertura y poca calidad, de la creación de varias instancias y leyes que pretendían apoyar al paciente que ya había desarrollado la discapacidad. Es importante citar las cifras de personas con discapacidad, de acuerdo con un estudio del año de 1996, “*Situación actual de las personas con discapacidad en el Ecuador-1996*”, realizado por la Universidad Central, con el apoyo de CONADIS, INNFA e IMSERSO el cual determinó que “el 48.9% de la población ecuatoriana tiene algún tipo de deficiencia, el 13.2% algún tipo de discapacidad y el 4.4% alguna minusvalía”. Adicionalmente, se realizó otra investigación, “***Encuesta Nacional de Discapacidades – 2004***”, que indicó que “de la población total nacional, el 12,14% tiene algún tipo de discapaci-

¹³ El Telégrafo - Decano de la prensa nacional “El único recurso del Gobierno es la transparencia”.mht).

¹⁴ ROTHHAMMER, Francisco. Medicina genómica ¿Privilegio de los países desarrollados?. *Rev. méd. Chile* [online]. 2005, vol.133, n.9 [citado 2012-04-15], pp. 1108-1110. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000900016&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0034-9887. doi: 10.4067/S0034-98872005000900016.

dad; el 50% de las personas con discapacidad están ubicadas en los quintiles 1 y 2 de pobreza, es decir, 789.998 personas con un ingreso per - cápita de USD. 30 mensuales¹⁵.

Para nuestra investigación es importante resaltar que en la población de menores de cinco años de edad el 64,4% de las causas de deficiencia se relacionan con problemas hereditarios o congénitos. De acuerdo a los registros, el 6,9% se debe a problemas en el momento del parto como falta de atención oportuna, retraso en el llanto del bebé e infecciones al momento de nacer, por tanto sería importante conocer qué porcentaje representan las enfermedades detectadas por un TGN. Los siguientes datos apoyan a establecer la importancia de instituir un TGN, cuando se conoce que el porcentaje de niños menores de cinco años con deficiencias registran un 35,9% con alteraciones psicológicas, 20,3% del lenguaje, 16,2% musculares esqueléticas, 10,1% desfiguradoras, 8,2% viscerales, 5,6% visuales y 3,4% auditivas.

Se conoce que un gran porcentaje de las discapacidades no se diagnostican al momento del nacimiento, y por tanto sus síntomas inician en los primeros años de vida. Información proporcionada por el EMEDINHO detalla que en hogares indígenas uno de cada cinco niños tiene síntomas de deficiencias que afectan su desarrollo físico y mental, 12% de niños de 9 a 12 años de edad –según sus madres presentan dificultades para ver, oír o caminar. De igual manera, sus madres reportan que el 18% de niños de esta edad presentan problemas de comprensión, aprendizaje, comunicación o pronunciación respecto de otros niños de su edad. Así mismo, en el área rural se presenta un 7% de niños de dos a nueve años de edad con dificultades para caminar o parálisis, el 5% con problemas para escuchar y el 7% para ver. Finalmente el 16% de niños de 2 años de edad, según sus madres, presenta algún tipo de retraso mental. El 29%, una tercera parte, de los niños en edad escolar, seis a nueve años, presentan alguna dificultad motriz, auditiva o visual y no asisten a la escuela; y el 32% de los niños con problemas cognitivos no acuden a centros educativos.

De acuerdo a las estadísticas, en América Latina apenas el 2% de personas con discapacidad (PCD) pueden acceder a servicios de atención y/o rehabilitación; en el Ecuador se

¹⁵ Plan Nacional de Desarrollo. 2007-2010. Discapacidades. Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo Quito, Agosto 2007.

estima que de 100 PCD, un tercio quedaría parcial o totalmente excluida de los servicios mencionados.

A través del presente trabajo de investigación se pretende realizar una propuesta técnica y legal para la implementación sostenida del TGN en nuestra población; así como se debe considerar también la oferta de los servicios de rehabilitación y curación para las PCD, pues no sería ético tamizar, diagnosticar y no dar una solución a la rehabilitación de la PCD para su inserción en la comunidad.¹⁶ Sin embargo este último aspecto no es considerado en este trabajo de tesis.

En la actualidad se ha iniciado el proceso del plan piloto “Con Pie Derecho, la huella del futuro”, por tanto es importante que su implementación y oferta sostenida se garanticen mediante una normativa técnica y legal, que permita trazar el camino para disminuir las discapacidades en nuestro país.

B. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En Ecuador, ante lo imperioso de ofrecer un TGN como respuesta a la necesidad de la población para mejorar sus condiciones de vida y ante la voluntad política de las autoridades gubernamentales y sanitarias a través del PROYECTO NACIONAL DE TAMIZAJE NEONATAL (Numero de CUP: 123200000.616.7379), es importante complementar este objetivo con el desarrollo de una propuesta técnico-legal, que apoye en la concreción de una política pública sanitaria que garantice un programa de TGN, inicialmente en una primera fase de consolidación de gestión y métodos operativos para que permita alcanzar un nivel masivo y extensivo a la población ecuatoriana.

La Constitución del año 2008, El Plan Nacional del Buen Vivir y varias disposiciones legales garantizan el derecho a la salud, que a través de programas ofertados por el sistema de salud ecuatoriano, y la atención a los recién nacidos, evitan el desarrollo de discapacidades físicas y mentales. Pese a la presencia de todas estas garantías, no se cuenta con una norma técnica ni legal específica que promueva el correcto manejo, implementación y oferta de un programa de TGN para la población en riesgo.

¹⁶ (<http://www.prenatal.tv/ecuador/inicio.htm>)

Con todas estas razones citadas, es importante elaborar una propuesta de normativa técnica y legal que garantice un Programa de TGN en forma sostenida, a través de las autoridades sanitarias como el MSP y autoridades políticas como SENPLADES, y así mejorar la calidad de vida de la población ecuatoriana reflejada en mejores índices de salud.

C. JUSTIFICACIÓN

La justificación propia de la propuesta de una normativa legal y técnica, para la implementación de un programa de TGN se encuentra en la Constitución Política de Ecuador de 2008, como pleno derecho a la salud, como en los objetivos del Plan Nacional del Buen Vivir, así como en otras leyes del sector sanitario.

Las autoridades gubernamentales tanto sanitarias como de planificación, tienen el compromiso y la voluntad de cumplir con el derecho a la salud de la población ecuatoriana, en especial de la población con discapacidades, debido al desarrollo de enfermedades genéticas, que en algunos casos se presentan con retardo mental. Es así que, el gobierno ecuatoriano presenta el Plan de Prevención de Discapacidades que detectaría las causas genéticas y errores del metabolismo innato, entre otras causas de origen. Este plan sería parte del Sistema Nacional de Prevención de Discapacidades que pondrá en funcionamiento laboratorios de detección en hospitales públicos y centros médicos, a través del Ministerio de Salud Pública¹⁷.

Así mismo, los resultados de la Misión “Manuela Espejo”, de acuerdo a la Vicepresidencia de la República, determinaron que el 25% pertenece a discapacidad intelectual, y el 75% a otras discapacidades; que las discapacidades intelectuales pueden ser prevenibles si se detectan y tratan oportunamente los “errores innatos del metabolismo”, para lo cual, la Vicepresidencia en conjunto con el MSP, elaboraría el Proyecto Nacional de Tamizaje Neonatal, permitiendo que los recién nacidos, en forma obligatoria se sometieran a una prueba de laboratorio clínico, que permita detectar oportunamente la enfermedad que produce la discapacidad. “Por ejemplo, el hipotiroidismo, se produce por la falta de producción de hormona tiroide”. “Un niño que es detectado dentro de los primeros días

¹⁷ <http://solnacientenews.blogspot.com/2011/01/el-unico-recurso-del-gobierno-es-la.html>

de nacimiento y es tratado inmediatamente será un individuo completamente regular, llevará un tratamiento toda su vida”.¹⁸

De igual manera, la Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo de la Presidencia presenta en su Plan Nacional de Desarrollo (PND) de 2009-2013 los OBJETIVOS DOS, TRES y NUEVE del Plan Nacional del Buen Vivir, que se refieren a la mejora de las capacidades y potencialidades de la soberanía, mejora de la calidad de vida de la población, y garantía de los derechos. Así mismo en conjunto, el MSP con SENPLADES han presentado el proyecto NACIONAL DE TAMIZAJE NEONATAL (Numero de CUP: 123200000.616.7379) de cobertura nacional, el cual se ejecutaría a partir de abril de 2011 con un período de análisis hasta diciembre de 2014, durante 45 meses.

A partir de esta fecha el MSP con corresponsabilidad de la Vicepresidencia de la República implementan el proyecto de TGN en una primera fase solamente en la Red del MSP y, progresivamente se ampliará a la Red Complementaria. Por tanto, es importante que su implementación y oferta sostenida se garanticen mediante una normativa técnica y legal, que permitan trazar el camino para disminuir las discapacidades en nuestro país. Es así que el gobierno del Ecuador, luego de la Misión Manuela Espejo, implementa el programa de Tamizaje Metabólico Neonatal como “la primera política pública nacional para la prevención de discapacidades en Ecuador”. La inversión del gobierno nacional en este programa es de USD 17'445.704,60.¹⁹ Este programa ha tamizado 75.533 niñas y niños en todo el Ecuador, con 120 detecciones de discapacidad severa en el 2012, 18 niñas y niños detectados oportunamente como casos positivos, generando un ahorro aproximado de USD 7'200.000 al evitar que 120 personas desarrollen una discapacidad severa.

¹⁸ (Gobierno lanzará programa de prevención de las discapacidades en enero 2011.mht)

¹⁹ MI SALUD. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Suplemento Institucional. Mayo 2012.

D. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL:

Realizar una propuesta para la norma legal y técnica que garantice la oferta del TGN como servicio de salud de genética para la población ecuatoriana.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Analizar el marco legal y otras normativas que garantizan la oferta del tamizaje neonatal en el Ecuador y en poblaciones similares.
- Analizar los documentos relacionados a la norma técnica para la oferta y realización del tamizaje neonatal, ofrecidos por países con experiencia.
- Realizar un análisis de la oferta y demanda de los servicios de genética: tamizaje neonatal en la ciudad de Quito.
- Realizar un análisis de las barreras (atrasos) y oportunidades de los servicios de genética: tamizaje neonatal en la ciudad de Quito.

E. METODOLOGÍA:

Se realizó una investigación cualitativa para la cual se utilizó un diseño retrospectivo, comparando las diferentes normativas legales y técnicas de varios países seleccionados por su experiencia exitosa en la oferta sostenida de un TGN. De esta manera se detectaron tanto semejanzas como diferencias entre estas normativas, permitiendo así analizar las causas del atraso o limitaciones en la oferta de un TGN en Ecuador; y las proyecciones para una propuesta de oferta sostenida de acuerdo a la situación real del Ecuador en cuanto a capacidad técnica, institucional y, leyes y reglamentos que garanticen los requisitos necesarios para un TGN. Se presentaron las recomendaciones y un plan de actividades para avanzar en el tema de la norma técnica y legal.

Por otro lado, se pretendió realizar un estudio de prevalencia de la oferta de servicios de tamizaje neonatal en la ciudad de Quito pero no se pudo realizar esta actividad debido a la dificultad de realizar las encuestas de los servicios realmente ofertados, algunos de

los laboratorios de genética tercerizan sus pruebas y no queda claro cuál es la oferta real de estos servicios. Por tanto no se pudo concluir con esta actividad

Para esta investigación se realizó lo siguiente:

- Se hizo una revisión de bibliografía relevante tanto en el contexto de Ecuador como en los países vecinos para determinar si hubieron similitudes o diferencias importantes.
- Se identificó una lista de actores claves en el tema para realizarles entrevistas abiertas y así conocer sus puntos de vista. Entre los actores claves se incluyeron a genetistas clínicos y de laboratorio que han tenido trascendencia en sus campos, directores de laboratorios de genética, directores de programas del Ministerio de Salud Pública, investigadores del campo de la genética, promotores de leyes y madres de hijos con discapacidades.

Este tipo de investigación cualitativa es exploratoria, necesaria para entender el TGN desde el punto de vista de actores especializados. Las diversas ideas fueron clasificadas, ordenadas y priorizadas. Fue necesario diseñar una encuesta donde se tuvo en cuenta el propósito de la investigación, el porqué y para qué. Se consideró la validez de las respuestas analizando si las preguntas realmente ayudaban en el proceso de investigación del tema propuesto, además de analizar si las respuestas eran consistentes para establecer su confiabilidad.

De esta manera se identificaron las posibles causas de atraso en la implementación del TGN y recomendaciones respectivas a partir de las entrevistas.

II. MARCO TEORICO

A. INTRODUCCIÓN

En Ecuador, la realidad y las expectativas de las personas que padecen discapacidades, cuya causa sea por antecedentes genéticos o no, ha despertado la iniciativa de las autoridades gubernamentales para crear la Misión Solidaria Manuela Espejo, la cual pretende mejorar las condiciones de vida de las personas con discapacidad, y para nuestro

caso dentro de su plan de prevención de discapacidades se encuentra la detección de errores innatos del metabolismo, a través del programa “Con Pie Derecho” del tamizaje neonatal. Es así que si bien existe la voluntad y garantía política de consolidar este programa, es necesario crear una normativa o una política que garantice la prevención del desarrollo de estas enfermedades que generan discapacidad o en algunos casos anticipar su oportuno tratamiento, a través de la implementación de un tamizaje neonatal.

De esta forma, para dar soporte a las normativas o políticas de prevención y tratamiento de las discapacidades, podemos mencionar a la autora Krmpotic²⁰ cuando señala las llamadas “políticas de segundas oportunidades”, mediante las cuales se reconstruye el capital de las personas cuando experimentan cambios imprevisibles en su ciclo de vida y ante las nuevas exigencias del contexto social. Es decir, que la cobertura de estos riesgos debe obligar a la presencia de una contrapartida y no una mayor dependencia. Así realza la importancia de ofrecer un programa de pruebas que detecte en forma temprana las enfermedades genéticas que producen discapacidad y su tratamiento oportuno.

Adicionalmente es importante mencionar que, las políticas deben conducir a la obtención de mejores indicadores dentro de una población *target* o de riesgo definida; entre otros, a través de la obtención de índices de salud para poder evaluar su intención de mejorar la calidad de vida de una población. Es así que los indicadores y la población *target* direcciona al gobierno en cuanto a su responsabilidad respecto a la salud de su población. De igual manera, permiten concretar los objetivos de los programas y políticas y evaluar su efectividad.

Para esta propuesta nos referimos a aquellas enfermedades de origen genético que desarrollan incapacidad y que son detectadas a través de los llamados tamizaje, cribados o screening. Nuestra propuesta se refiere al TGN que permita, como programa realizado a nivel de la salud pública, detectar el riesgo de padecer la enfermedad, su diagnóstico a nivel temprano y la referencia oportuna para el tratamiento pre sintomático de enfermedades autosómicas recesivas²¹.

²⁰ Krmpotic Claudia Sandra. El concepto de Necesidad y Políticas de Bienestar. Editorial Espacio. Primera Edición, 1999. Argentina

²¹ Green NS, Dolan SM, Murray TH. Newborn screening: Complexities in universal genetic testing. Am J Public Health. 2006; 96: 1955-9.006; 96: 1955-9.

El TGN es un examen genético que permite detectar dentro de las primeras semanas del recién nacido, el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas, endócrinas y hematológicas. Se debe considerar que las enfermedades genéticas se transmiten y se presentan en los individuos bajo patrones monogénicos o multifactoriales; desarrolladas bajo el riesgo de diversos factores genéticos y ambientales, que producen diferentes susceptibilidades o probabilidades de desarrollo de las enfermedades genéticas. Es importante conocer que las diferentes poblaciones, por presentar rasgos genéticos propios dentro de un ambiente geográfico y cultural, serán susceptibles de desarrollar enfermedades genéticas propias de su condición. Esta posibilidad específica es la que determina la necesidad de implementar pruebas que, en términos de impacto sobre la salud pública, mejoren los índices de salud de una población.

El TGN consiste en un tipo de prueba o conjunto de las mismas, que pretende identificar posibles riesgos de discapacidad a través de la implementación sistemática y sostenida de pruebas de laboratorio clínico. Al detectar el riesgo de desarrollo de ciertas enfermedades de origen genético, se permite tomar medidas de promoción, prevención y rehabilitación de la salud, lo que en algunos casos, incluso, evita el desarrollo de la enfermedad en cuestión.

El éxito o el impacto en mejorar los niveles de salud de la población con discapacidad a través del TGN depende de su diseño e implementación de acuerdo a las enfermedades de mayor prevalencia en poblaciones similares a la de Ecuador, las políticas o leyes que lo garanticen, el nivel de sistema de salud que permita el acceso y cobertura a los recién nacidos en riesgo, disponibilidad de tecnología adecuada y un apropiado presupuesto para su realización. Para esta propuesta se ha tomado en cuenta la disponibilidad de leyes y criterios a nivel de técnicas de análisis de laboratorio clínico que permitan la ejecución de pruebas de laboratorio.

La prevalencia particular de cada una de las enfermedades que detecta el TGN es variable. En términos globales, la prevalencia de estas enfermedades conocidas como Errores Innatos del Metabolismo (EIM) es importante cuando se trata de poblaciones grandes,

aunque su valor represente rangos entre 1:2.000 a 1:5.000 en la población infantil; convirtiéndose en un problema de salud significativo²².

Para identificar las enfermedades que deberían ser tamizadas a través de un TGN en una población determinada como es el caso de la ecuatoriana, deberíamos partir de las evidencias que presenten sus índices de salud, es decir, deberíamos conocer las frecuencias de las enfermedades metabólicas con mayor prevalencia; sin embargo, al no contar con esta información es necesario iniciar la propuesta de un TGN con referencias de países que presenten poblaciones similares como es el caso de la población colombiana, peruana, costarricense, mexicana, argentina y uruguaya. Es así que el programa del TN para la población ecuatoriana se hará a las siguientes enfermedades: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, galactosemia, hiperplasia congénita suprarrenal y fibrosis quística, las mismas que se muestran como las más importantes en estos países.

1. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

El hipotiroidismo congénito es una enfermedad que se presenta con la disminución de la producción de la hormona tiroidea en un recién nacido (RN), en pocos casos se presenta con ausencia en la producción de la hormona. La producción puede ser insuficiente o puede presentarse resistencia a su acción en los tejidos correspondientes o dianas.

El hipotiroidismo congénito en el RN puede presentarse por las siguientes razones:

- i. Ausencia o falta de desarrollo de la glándula tiroides.
- ii. Presencia de la glándula hipofisaria la cual no estimula adecuadamente a la glándula tiroides.
- iii. Presencia de hormonas tiroideas que se sintetizan deficientemente o no funcionan.

El defecto con mayor frecuencia se debe a una falta de desarrollo de la glándula tiroides y se presenta aproximadamente 1 caso por cada 3,000 nacimientos. Se presenta dos veces más a las niñas que a los niños.

²² Revista Panamericana de Salud Pública *versión* ISSN 1020-4989 Rev Panam Salud Publica vol .27 no. 4 Washington Apr. 2010 doi: 10.1590/S1020-49892010000400010)

Otros autores definen a los defectos de la tiroides de acuerdo a la localización anatómica de la falla en la síntesis de la producción hormonal²³:

- i. Hipotiroidismo primario, dado por una afectación de la glándula tiroides
- ii. Hipotiroidismo secundario, dado por una afectación de la hipófisis
- iii. Hipotiroidismo terciario, dado por una afectación del hipotálamo
- iv. Hipotiroidismo periférico, dado por la resistencia a las hormonas tiroideas en los tejidos diana.

En relación al hipotiroidismo congénito primario, se conoce que el 87,2% de los casos identificados se refieren a defectos de la glándula tiroides, y se conoce con el nombre de disgenesia. De este total se encuentran un 45% como ectopia, 38,9% agenesia y 3,3% como hipoplasia. Por otro lado el 12,8% se relaciona con la dishormonogénesis, con una producción alterada de las hormonas.

En relación al hipotiroidismo congénito secundario y terciario, se presenta con niveles bajos de T4 con TSH bajo o normal. Tiene una incidencia de 1 en 60 000 o 1 a 100 000. Además no se tamiza con el TN a través de la medición del TSH.

Es importante conocer que la mayoría de recién nacidos con HC no presentan o presentan muy pocas manifestaciones clínicas y por tanto es importante realizar el TGN a tiempo. Al inicio los signos son leves y generales, debido a la presencia de la T4 materna. En algunas ocasiones el recién nacido presenta un remanente de tejido tiroideo funcionando.

Al no implementar un tratamiento precoz, se desarrolla una succión inadecuada, ictericia prolongada, hipotermia, edema, fontanelas amplias, llanto ronco, constipación, hipotonía, piel seca y áspera, mixedema y retarde en el crecimiento. Sin tratamiento se presentan alteraciones neurológicas graves, como el retardo mental. Esta enfermedad se presenta con una frecuencia aproximada de 1 en 3000. Se la diagnostica a nivel de laboratorio a través de la medición de T4 o TSH.

²³ Queiruga Graciela. Pesquisa Neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre. BPS. Montevideo. 2010.

2. FENILCETONURIA

La fenilalanina es un aminoácido esencial cuyo metabolismo lo realiza la enzima fenilalanina hidroxilasa, que al estar alterada produce un exceso de su sustrato provocando dificultades en los procesos celulares esenciales del cerebro como la mielinización y síntesis de proteínas, que al final producen retardo mental. Por tanto la fenilcetonuria es una enfermedad causada por la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa o su cofactor la tetrahidrobiopterina.

La prevalencia de la fenilcetonuria es de 1 en 10.000 en la población caucásica, mientras que en la población africana la frecuencia es de 1 en 90.000. Los niveles de fenilalanina deben ser mantenidos en concentraciones equilibradas en el organismo mediante una dieta estricta en el aminoácido mencionado.

En esta enfermedad al no producirse la hidroxilación de la fenilalanina por su respectiva enzima, entonces se produce una disminución de la síntesis de tirosina y por tanto en la producción de melanina y neurotransmisores del tipo L-DOPA. Así mismo, se produce una vía alterna con la producción de fenil lactato, fenilpiruvato, fenilacetato y fenilacetilglutamina. La acumulación de la fenilalanina y el ácido fenilpiruvato inhiben a la piruvato descarboxilasa en el cerebro, que se cree es la causante de la mielina defectuosa que produce alteraciones en las funciones del SNC en más del 50% de pacientes no tratados.

Las mujeres embarazadas que presentan fenilcetonuria producen elevados niveles de fenilalanina en el feto. Esto es causa de un crecimiento tardío, defectos de nacimiento, microcefalia y retardo mental en el feto.

La fenilcetonuria puede ser detectada a nivel de laboratorio a través de pruebas bioquímicas simples como la de cloruro férrico, prueba de Guthrie o a nivel molecular.

3. GALACTOSEMIA

Esta enfermedad se produce por la deficiencia de alguna de las enzimas que intervienen en el metabolismo de la galactosa. De acuerdo al defecto de la enzima causante, la galactosemia se clasifica como tipo 1 si el déficit es la enzima galactosa-1- fosfato uridil transferasa; tipo 2 producida por la galactoquinasa, y; tipo 3 por la enzima UDP galactosa epimerasa.

Esta es una enfermedad metabólica que se presenta con una frecuencia de 1 en 55.000 recién nacidos. Es la enfermedad más común entre los desórdenes monogénicos de los carbohidratos, dificultando la conversión de galactosa en glucosa, produciendo a consecuencia de esto metabolitos como el galactitol y galactonato, que se acumulan en los tejidos. La presencia de esta enfermedad se debe a las mutaciones en el gen que codifica a la enzima galactosa-1-fosfato uridil transferasa. Este gen se compone de 11 exones que comprenden 4kb de ADN; la mayoría de mutaciones se presentan en el exón 6 con una mutación de lectura sin sentido.

Los signos clínicos más frecuentes de la galactosemia clásica se refieren a la dificultad de sobrevivir, insuficiencia hepática, cataratas y desarrollo tardío. Además se presenta con crecimiento atrasado, retardo mental y alteraciones ováricas en las mujeres.

A nivel de laboratorio la galactosemia se la detecta mediante la medición de la actividad de la GAL-1-P uridil transferasa a partir de una muestra de sangre seca obtenida en papel filtro. El exceso de galactosa se manifiesta por la excreción de la misma y la acumulación de galactitol en glóbulos rojos, hígado, riñón, cerebro y otros órganos. En el cristalino del ojo se producen cataratas debido a la deshidratación osmótica del mismo y desnaturalización de las proteínas.

4. HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Esta enfermedad se refiere a un conjunto de enfermedades producidas por un defecto enzimático del metabolismo esteroideogénico de la síntesis de cortisol. El cortisol es producido en las glándulas suprarrenales a partir del colesterol mediante la catálisis de 5

enzimas. Esto genera una baja producción de cortisol lo que aumenta la secreción de ACTH provocando hiperplasia de la corteza suprarrenal.

Más del 90% de los casos son debidos a la deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa, necesaria para convertir la 17 hidroxiprogestero en 11 desoxicortisol. Por tanto, la escasa producción de cortisol conduce a la sobre estimulación crónica de la corteza suprarrenal por la corticotropina con el exceso de producción de los precursores del cortisol. Varios de estos metabolitos intervienen en la síntesis de andrógenos, que producen signos y síntomas de androgenización excesiva. Los pacientes con esta enfermedad presentan pérdida de sal, déficit en la síntesis de cortisol y aldosterona. El gen alterado de esta enfermedad se localiza en el cromosoma 6p que codifica el P450c21. El gen consta de 10 exones y 9 intrones. Clínicamente se presentan dos formas por el déficit de la 21 hidroxilasa. La forma clásica presenta una frecuencia de 1 en 12.000 a 15000 nacidos vivos.

Para su diagnóstico se refiere a la medición de 17OHP en sangre capilar y papel filtro por radio y fluoroinmuno ensayo.

B. CRITERIOS PARA LA ELABORACIÓN DE UNA NORMATIVA LEGAL Y TÉCNICA PARA LA OFERTA DEL TGN

Cabe citar a Lacadena Calero²⁴, quien manifestó que 1944 fue el año primordial de la historia de la genética, debido a que se identificó la “base molecular” de la herencia, “los genes son ADN”. Esto condujo al desarrollo de varias tecnologías genéticas, desde el diagnóstico hasta la manipulación genética. En el caso del diagnóstico, no solo es importante reconocer su derecho para conocer su realidad y calidad de vida, sino que también es necesario tener en cuenta las consecuencias de someterse a una prueba de tamizaje, que contempla desde los riesgos de la protección a la intimidad genética hasta la obligatoriedad de las pruebas genéticas. Todos estos procesos son protegidos y normatizados a través de leyes y políticas que pretenden mejorar la calidad de vida de la población.

²⁴ Malanda Sergio Romeo. Intervenciones genéticas sobre el ser humano y Derecho penal. Bilbao-Granada. 2006

Las nuevas tecnologías y las emergentes fuerzas económicas y sociales plantean importantes retos éticos y clínicos para las tecnologías aplicadas a la genética humana, como es el TGN. Dos principales desafíos son (1) responder a los estándares clínicos y éticos con los rápidos avances tecnológicos y (2) la preparación de los sistemas públicos de salud para responder a los avances médicos y fuerzas sociales que determinan la expansión de los programas²⁵. Por tanto, es importante establecer normas y políticas que regulen los avances y limitaciones en la aplicación de las tecnologías en el diagnóstico genético.

Por estas razones, el Ecuador debe iniciar aquellos procesos que conduzcan a la elaboración de una política integral que pretenda mejorar el nivel de vida de las personas con discapacidad causada por enfermedades genéticas, y no solo continuar con lo que existe por ahora, una normativa incompleta orientada solo a pruebas de hipotiroidismo. Para esto, se debe elaborar una política integral que garantice la oferta de un programa de tamizaje neonatal en un sistema de salud que responda a los estándares técnicos y profesionales de unidades de diagnóstico de laboratorio clínico requeridos y que le permita ser sustentable y oportuna en detectar las enfermedades genéticas de la población en riesgo.

5. ¿QUÉ SON LAS POLÍTICAS PÚBLICAS?

Las políticas públicas, de acuerdo con Gostin²⁶, crean una misión para las autoridades sanitarias, designa sus funciones y especifica la manera mediante la cual ejercen su poder. Es importante diferenciar entre lo que se conoce como las leyes de las políticas públicas y, las leyes y la salud públicas. Es así que las leyes de la salud pública se refieren a la legislación y políticas administrativas de las instancias sanitarias y su misión, responsabilidades y poderes para asegurar la salud de la población, y de igual manera trazar los límites de sus derechos en cuanto a su autonomía, privacidad o libertad. Las leyes y la salud públicas se refieren a la legislación, regulación y procesos que pueden ser utilizados como medios para salvaguardar y promover la salud pública, incluyendo aspectos socios económicos y ambientales.

²⁵ Malanda Sergio Romeo. *Intervenciones genéticas sobre el ser humano y Derecho penal*. Bilbao-Granada. 2006

²⁶ Pencheon et all. *Oxford Handbook of Public Health Practice*. Second Edition. Oxford University Pres. 2006

Los hechos y las necesidades tienen un poder normativo, y lo importante es la eficacia social de la norma aplicada en la población. Es imprescindible tener en cuenta que los avances de la realidad científica conducen a la protección, ya no solo de la salud en el caso del tamizaje genético neonatal, sino también en la protección de los nuevos derechos, como es la oferta de una política que apoye la consecución de un programa de tamizaje genético neonatal.

En la última década, los países de América Latina han experimentado varios procesos económico-sociales que han reformado las relaciones entre el Estado y la sociedad, para lo cual es necesario construir e implementar políticas públicas²⁷. Entre el Estado y la Sociedad Civil existe una relación técnico-política, la cual se fortalece a través de la participación ciudadana que permite concretar las demandas de su población, mejorando las condiciones de equidad social.

Bajo este contexto político aparece la necesidad de ofertar a la población un servicio de pruebas genéticas que permita detectar a tiempo la aparición de ciertas enfermedades genéticas, que limitan el desarrollo integral de las personas que las padecen a pesar de que la probabilidad de desarrollo de estas enfermedades es baja estadísticamente, menos al 1% de la población.

Las políticas públicas, de acuerdo con Subirats²⁸ (1989), se definen de las siguientes maneras:

- “Es un conjunto de iniciativas, decisiones, acciones u omisiones que adoptan el Estado y las organizaciones sociales de manera simultánea o secuencial en el tiempo, tratando de resolver situaciones que dichos autores juzgan problemáticas.
- Está delineada habitualmente a partir de sus primeros pasos, aunque en el proceso mismo de formulación puedan ir modificándose dichos propósitos originales.

²⁷ Martin de Lellis y colaboradores, *Psicología y Políticas Públicas de Salud*. Paidós. Buenos Aires, 2006

²⁸ Martin de Lellis y colaboradores, *Psicología y Políticas Públicas de Salud*. Paidós. Buenos Aires, 2006

- Es definida intersubjetivamente, ya que el problema que le da origen es una construcción analítica entre actores que comparten un mismo escenario de poder”.

De acuerdo con Margetts²⁹, la elaboración de una política pública es un proceso dinámico en el cual intervienen varios tipos de actores. Se debe tener en cuenta la participación de los grupos políticos representantes de los derechos y necesidades de la población, los de los medios de comunicación así como también tomar en cuenta el clima social, y sobre todo, la evidencia científica de la presencia del problema de salud y su solución. Sin duda un país pobre y en desarrollo tiene urgencias que resolver y que compete a toda la población, pero a medida que este país aumenta su desarrollo, la importancia sobre la discapacidad y cómo prevenirla aumenta. Este mismo criterio lo comparte Nutbeam en tanto que propone el modelo de Weiss para trabajar con evidencia en el cual el conocimiento obtenido de la investigación presiona para su aplicación inmediata. La evidencia es un factor que permite una mejor transferencia del conocimiento hacia la política y permitiendo así el convencimiento de la política pública, a diferencia de la opinión no fundamentada. Sin embargo debemos tener presente que existen otros factores que también tienen influencia en la elaboración de una política y, entre estos, los siguientes:

- Factores internos como es el cambio en el liderazgo, la introducción de nuevos sistemas, cambios en la estructura organizacional, etc.
- Factores externos, nuevas políticas de gobierno, cambios en la tecnología, condiciones políticas o económicas.
- Relaciones claves, ya sean a nivel de organización o personal.
- Experiencia
- Disponibilidad de recursos, que permiten identificar criterios de costo beneficio y costo utilidad.
- Valores, ideologías y política
- Hábitos y tradiciones

Para el autor Lellis, es importante tener en cuenta la eficacia, calidad e impacto de las políticas en los siguientes puntos:

²⁹Martin de Lellis y colaboradores, *Psicología y Políticas Públicas de Salud*. Paidós. Buenos Aires, 2006

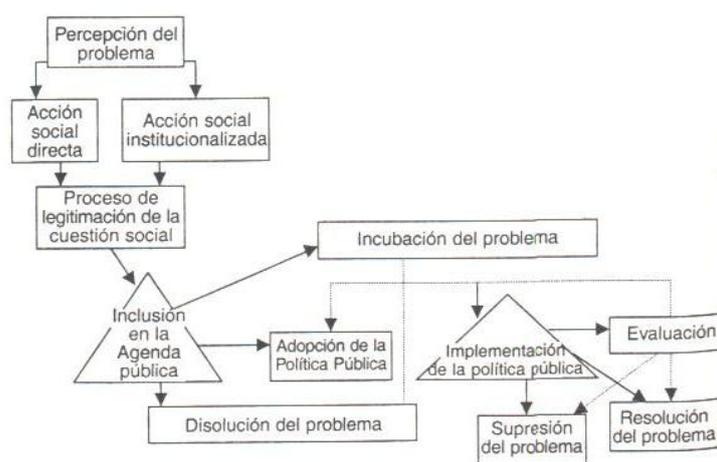
“Analizar los procesos intersubjetivos asociados con el sentido de pertenencia a la comunidad, los procesos de participación social, la construcción de poder, el fortalecimiento de la ciudadanía y el tejido de redes entre personas y organizaciones.

Evaluar la existencia de obstáculos de naturaleza psicosocial cultural que limitan la participación ciudadana, entre los cuales cabe citar, la excesiva burocratización de la asistencia pública, y el desplazamiento de fines, y aquellos relacionados con la baja autoestima, la indefensión aprendida u otros fenómenos que limitan a los ciudadanos en sus posibilidades de auto valimiento, en el ejercicio de sus derechos y en la comprensión de su responsabilidades.

Reconocer las distintas aplicaciones de la psicología comunitaria en relación con el ciclo de las políticas públicas, caracterizando principalmente las fases de problematización de la cuestión social e incorporación a la agenda pública, la adopción e implementación de políticas y su seguimiento o control social”.

Las fases y los componentes del ciclo de las políticas públicas se pueden graficar de la siguiente manera:

Figura 1: Fases y componente en el ciclo de las políticas públicas



i. Problematización

En esta etapa se identifica el problema que tiene que ser resuelto por el gobierno y se trazan los diferentes objetivos a alcanzar para solucionarlo. Se refiere a la resolución “de un problema no deseado hacia un estado de modificación como responsabilidad del estado”. Se debe tener en cuenta los tres componentes del Estado para la inclusión, selección y procesamiento de las necesidades y demandas sociales:

- El político, que representa las autoridades.
- El técnico-administrativo, que representa al asesor.
- El operativo, que se refiere a implementar las decisiones tomadas.

La percepción del problema a solucionarse debe ser una necesidad tanto de la población como a nivel individual. Es así que los medios de comunicación tienen gran influencia en poder manejar los puntos de opinión de la población. En el caso ecuatoriano, el Gobierno y en este caso el Ministerio de Salud Pública ya identificaron el problema, han empezado a darle solución, aunque todavía parcial, desde es el punto de vista político ha incluido esta necesidad dentro de la constitución y ha desarrollado políticas para uno de los diagnósticos. Sin embargo de esto, no hay una normativa legal y técnica comprensiva que permita realizar estos exámenes genéticos en todos los oferentes de servicios de salud.

ii. Formulación

Esta etapa de la implementación de las políticas públicas se justifica desde una base legítima y aceptación social. Es así que la necesidad de interés público requiere los lineamientos y las características de los programas que apoyen a la resolución del problema o la necesidad. Por tanto, se debe responder identificando cuáles son los actores sociales destinatarios, cuáles son los objetivos, cómo se negocian las actividades, cuáles son las estrategias y los instrumentos de participación, y cómo se legitimará públicamente el problema social.³⁰

³⁰Martin de Lellis y colaboradores, *Psicología y Políticas Públicas de Salud*. Paidós. Buenos Aires, 2006

En este momento se proponen varias alternativas, en las que se recoge, analiza y se comunica toda la información pertinente para escoger la mejor e iniciar el proceso de persuasión, compromiso y negociación de las partes interesadas. Es importante tener en cuenta que los actores sociales son los grupos de presión, asambleas barriales, organismos representativos del interés social, partidos políticos, etc. Ellos sintetizan la presentación de problema y su canalización como función social. De igual manera se determinan los valores del sistema social y de la propuesta de cambio. Se efectúa un consenso entre los actores mediante un documento macro, con los principios o lineamientos generales, las actividades y las estrategias para alcanzar los mencionados, el área focal para la intervención, y un plan de asignación de recursos para la consolidación de las políticas.

Los científicos políticos llaman a esta etapa la de legitimación. Una vez que se elabora la política, se proyectan las diferentes leyes, relaciones, decisiones, fuentes de recursos, entre otros.

Además se plantea la viabilidad del programa y se organizan las actividades para la concreción de las políticas de interés a nivel de plan, programa y proyecto.

- **PLAN:** se especifica el programa con las diferentes áreas de intervención, las llamadas aperturas programáticas para especificar los suministros de insumos, la capacitación de agentes, la dotación del equipo e infraestructura y las actividades para la comunicación social.
- **PROGRAMA:** se detallan las actividades para los destinatarios focales, los objetivos específicos con sus indicadores para ser evaluados, como la asignación y fuente de recursos necesarios para la siguiente etapa.
- **PROYECTO:** se refiere al conjunto de actividades y operaciones en un sitio y tiempo específico. En esta etapa se encuentra el compromiso del gobierno actual para la oferta sostenida del TN.

Cabe anotar que en este período de formulación debe ponerse atención a la incubación del problema, en el cual se puede disolver el problema por diferentes razones, sea la

incapacidad de resolución de los actores o las mismas instituciones responsables que llevan a una “pérdida de visualización pública” y finalmente llevando a la estancación de la solución del problema; puede por el otro lado en forma exitosa formularse la política que solucione el problema en cuestión.

Un punto importante a considerar es el hecho de que el gobierno puede tomar la alternativa de no llevar a cabo las diferentes opciones y desvanecer las intenciones de la nueva política por razones de intereses políticos. En el caso ecuatoriano, el actual gobierno decidió contar con una política clara de atención a personas discapacitadas, el resultado es el programa Manuela Espejo. Sin embargo, políticas o normas que ayuden a la prevención, el Gobierno actual no cuenta con este apoyo. Vale señalar sin embargo, que el MSP preparó a principios del año 2011 un proyecto piloto para aplicar estos exámenes de manera sistemática como un medio requerido para mostrar la necesidad de llegar a una normativa global. El proyecto ha sido entregado a SENPLADES con el fin de buscar el financiamiento al mismo, pero después de varios meses, no se han desarrollado las actividades necesarias para su cumplimiento. En todo caso, es aquí donde esta tesis se concentra, en poder aportar en la formulación de una normativa integral que permita la aplicación de los exámenes genéticos básicos.

iii. Implementación

Esta etapa se refiere al cumplimiento de todas las actividades organizadas para solucionar el problema en cuestión. Se concretan los objetivos en acciones para solucionar el problema en cuestión y finalmente la implementación de las políticas públicas.

En la implementación se pronuncian bajo consenso las personas, instituciones y actores sociales implicados. Es importante que en este proceso se forme una red organizacional que permita no solo los consensos sino también cree un espacio de oportunidades de intercambio y acuerdos, que garanticen a futuro la consecución, sostenibilidad y perduración de los proyectos.

Finalmente, como aspectos en contra se debe tener en cuenta los limitantes de los recursos materiales y económicos, del poder y del tiempo; la forma de participación de los destinatarios, sea simbólica (consulta) o participativa (toma de decisiones); las estrate-

gias mediadoras para resolución de cualquier conflicto que puede aparecer, por ser esta una etapa dinámica y de transformación, y finalmente, el orden de los plazos de los objetivos.

De acuerdo con los autores Anderson Sotir Hussey, se recomienda realizar una planificación estratégica para cumplir con los siguientes tres pasos:

- Interpretación
- Organización
- Aplicación

En el primero, el gobierno planifica el programa a través de las instancias administrativas. En la siguiente etapa se concreta la metodología necesaria para realizar el programa, dentro de la cual se consideran los recursos económicos, equipos, talento humano y otros. En el último se realiza la administración del programa.

iv. Evaluación

Esta última etapa se evalúa el proceso de implementación, si se cumplieron los objetivos y su impacto final. Este proceso se lo desarrolla a lo largo de todo el proyecto en forma continua de tal manera que pueda proporcionar una retroalimentación y control del avance y gestión.

En esta etapa se deben identificar las llamadas cuotas de poder de los actores sociales, su adhesión o rechazo al avance de las distintas etapas.

La evaluación consolida información comparativa entre lo previsto y lo actuado como también construye nuevos conocimientos. En el primer caso, el evaluador debe considerar la propuesta de los objetivos en relación con los resultados del proyecto. Asimismo de acuerdo con Lellis, es importante evaluar el planteamiento original y los objetivos redefinidos, de tal manera que así se pueda evaluar el aprendizaje acumulado. Se puede obtener una evaluación formativa o concurrente cuando se considera el funcionamiento real de un programa, tomando en cuenta sus puntos críticos para su corrección. Por otro

lado se puede realizar una evaluación sumativa en la cual se analiza información de los resultados del proyecto, para así obtener un “juicio de valor sobre los efectos deseados, como de aquellos no previstos que surgieran del proceso de implementación”³¹.

Es importante recalcar que muchos políticos no promueven la evaluación de sus políticas debido al costo que eso conlleva. La falta de resultados donde se conozca la efectividad de una u otra política no permite avanzar y mejorar políticas nacionales que conlleven a un impacto favorable en todos los grupos de interés. Una evaluación de impacto permite medir la sustentabilidad y extensión de los resultados obtenidos hacia otros contextos sociales con las mismas necesidades. Podemos concluir que las políticas de detección necesitan tener en cuenta el nivel de apoyo profesional y financiero que requieren los tratamientos.

6. CRITERIO CONSTITUCIONAL Y LEGAL DEL ECUADOR

La constitución es el referente escrito que garantiza el ordenamiento jurídico-político de un país, dentro de un sistema político limitado por sus entornos económico, social, cultural, histórico e internacional.

i. Constitución del Ecuador del año 2008

En la Constitución del año 2008 existen varios artículos que garantizan la consecución de programas como el del TGN. Entre estos tenemos a los art. 32 y 42, como también los contemplados en la Sección Segunda de la Salud, Capítulo I, del Título VII perteneciente al Régimen del Buen Vivir, que van desde el art. 358, 359, 360, 362 y 363. De igual manera los artículos 47 y 50 estipulan el tema de las discapacidades; en tanto que el art. 95 garantiza el apoyo a la formulación de las políticas, como el interés y necesidad de los grupos comprometidos. De igual manera tenemos al art. 283 de la política fiscal.

³¹ Martín de Lellis y colaboradores, *Psicología y Políticas Públicas de Salud*. Paidós. Buenos Aires, 2006

ii. Plan Nacional el Buen Vivir

Este plan se fundamenta en las disposiciones constitucionales del Ecuador, que permiten satisfacer las necesidades básicas de los individuos y entre estos “florecer saludablemente todos”. El Plan Nacional del Buen Vivir está organizado en 12 estrategias y 12 objetivos. El Tercer Objetivo se refiere a mejorar la calidad de vida de la población, específicamente reducir en un 35% la mortalidad neonatal precoz al 2013.

iii. Código de la Niñez y Adolescencia

De igual manera el **Código de la Niñez y Adolescencia** establece en el Capítulo 2 sobre los derechos de supervivencia, Art 25. “El poder público y las instituciones de salud y asistencia a niños, niñas y adolescentes crearán las condiciones adecuadas para la atención durante el embarazo y el parto a favor de la madre y del niño o niña.”

iv. Ley de Discapacidades

En esta ley tanto los art. 1 como art 2 garantizan la promoción, prevención y detección oportuna de las discapacidades. El art. 22 se refiere al Programa Nacional de Genética Humana para la prevención de discapacidades. El art. 23 garantiza las medicinas, insumos, ayuda técnica, producción y distribución de los mismos. El art.25 garantiza los seguros de vida y medicina prepagada para las personas con discapacidad.

Todos estos artículos garantizan en primer lugar un sistema nacional de salud que oferte la detección oportuna de las discapacidades, que se realizaría a través de un TGN.

v. Ley de Maternidad Gratuita y de Atención a la Infancia

El Reglamento a **la Ley de Maternidad Gratuita y de Atención a la Infancia**, señala en el “Art. 1.- “El Estado ecuatoriano, a través del Ministerio de Salud Pública y de las instituciones que integran el Sistema Nacional de Salud de conformidad con el artículo 2 de la Ley que se reglamenta, asume las siguientes prestaciones básicas”. Sin embargo, pese a la disponibilidad de estas normativas, es necesario proponer un documento que

garantice la oferta sistemática y sostenida de un programa de tamizaje genético neonatal con todos los criterios necesarios desde el punto de vista de las pruebas empleadas, la población, la enfermedad y el mismo programa de tamizaje, como lo recomiendan algunos autores. Lo interesante de esta ley es que nace en 1997 y sin embargo hasta la fecha, no se ha podido implementar estratégicamente su contenido social. Por tanto con una propuesta más en detalle, especialmente en la parte técnica, se podrá lograr la oferta sostenida de un TN.

vi. Ley Orgánica del Sistema Nacional de Salud

La **Ley Orgánica del Sistema Nacional de Salud**, Ley No. 80 publicada en el Registro Oficial No. 670 del 25 de septiembre del 2002, en su art. 1 define como objetivo “establecer los principios y normas generales para la organización y funcionamiento del Sistema Nacional de Salud que regirá en todo el territorio nacional”. Para el cumplimiento del mencionado objetivo la Comisión de Planificación a través de la Subcomisión de Prestaciones que acoge a los delegados de las Instituciones del Sistema Nacional de Salud, ha trabajado el Conjunto de Prestaciones del Sistema que contiene acciones relacionadas con las políticas públicas saludables, entornos saludables con acciones que fomentan la salud, estilos de vida saludables, reorientación de servicios para realizar acciones que se anticipen a la enfermedad, educación para la salud, participación social y empoderamiento de los ciudadanos.

Art. 5.- “... el Sistema Nacional de Salud implementará el Plan Integral de Salud, el mismo que garantizado por el Estado, como estrategia de Protección Social en Salud, será accesible y de cobertura obligatoria para toda la población, por medio de la red pública y privada de proveedores y mantendrá un enfoque pluricultural”.

Art. 6.- “Modelo de Atención.- El Plan Integral de Salud se desarrollará con base en un modelo de atención, con énfasis en la atención primaria y promoción de la salud, en procesos continuos y coordinados de atención a las personas y su entorno, con mecanismos de gestión.”

La existencia del sistema de salud ecuatoriano es de apenas 9 años, tiempo en el cual aun no han podido articularse todos los servicios públicos, privados, autónomos y comunitarios para dar un servicio integrado y universal de salud. Los anteriores gobiernos tuvieron compromisos puntuales, pequeños, cuyo impacto no se pudo distinguir, sin embargo hoy en día aun no se puede ofrecer tampoco un servicio completo y articulado para toda la población demandante, aun sigue ineficiente y fragmentado. Se debe tener una capacidad y voluntad no solo política sino estratégica en la que la rectoría y la vigilancia de los sistemas de salud informen y evalúen sobre el control epidemiológico de la población ecuatoriana. En la actualidad tampoco se han formulado políticas que persuadan el trabajo intersectorial articulado que mejore la capacidad resolutive del sistema de salud, políticas en tecnología que impulsen el manejo de herramientas y equipos que permitan no solo la realización de exámenes más sensibles y específicos, sino que a través de las economías de escala, permitan una mayor cobertura.

vii. Ley Orgánica de la Salud

Art. 1.- La presente Ley tiene como finalidad regular las acciones que permitan efectivizar el derecho universal a la salud consagrada en la Constitución Política de la República y la ley. Se rige por los principios de equidad, integralidad, solidaridad, universalidad, irrenunciabilidad, indivisibilidad, participación, pluralidad, calidad y eficiencia; con enfoque de derechos, intercultural, de género, generacional y bioética.

Ley Orgánica de la Salud: Suplemento. Registro Oficial N° 423 del 22 de Diciembre de 2006.

Art. 6. num. 6.- Dictar, regular y controlar la correcta aplicación de la normativa para la atención de patologías consideradas como enfermedades catastróficas, así como, dirigir la efectiva aplicación de los programas de atención de las mismas.”

En el Título II capítulo IV de la Ley Orgánica de Salud, de las enfermedades catastróficas y raras o huérfanas, se establece lo siguiente:

- El Estado ecuatoriano reconocerá de interés nacional a las enfermedades catastróficas y raras o huérfanas; y, a través de la autoridad sanitaria nacional, implementará las acciones necesarias para la atención en salud de las y los enfermos que las padezcan, con el fin de mejorar su calidad y expectativa de

vida, bajo los principios de disponibilidad, accesibilidad, calidad y calidez; y, estándares de calidad, en la promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, habilitación y curación.

Las personas que sufran estas enfermedades serán consideradas en condiciones de doble vulnerabilidad.

viii. Plan de Prevención de Discapacidades

El Segundo Plan de Prevención de Discapacidades Capítulo Tercero del CONADIS, en relación a la prevención de las discapacidades, tiene como objetivos el disminuir la prevalencia e incidencia de deficiencias y discapacidades en la población del Ecuador, promoviendo una cultura de prevención de discapacidades en la sociedad ecuatoriana, fortaleciendo el componente de prevención de discapacidades en el Sistema Nacional de Salud y priorizando la realización de programas de prevención de discapacidades en los grupos vulnerables de la población, dentro de los cuales se puede insertar el TGN. En este caso, no se describe un programa específico de TGN que prevenga la formación de discapacidades por retardo mental dado por ciertas enfermedades genéticas. Por tanto, es necesario diseñar la oferta de un programa de tamizaje genético neonatal con todos los criterios necesarios. Sin embargo, las leyes no incluyen todos los exámenes requeridos para detectar las enfermedades de mayor prevalencia e importancia clínica, y por tanto se concluye que se requiere una normativa integral a este respecto.

Los innumerables artículos de la constitución como de las diferentes leyes citadas, garantizan el apoyo legal para la oferta continua y sostenida de un TGN. Sin embargo, es importante que la oferta de un programa de TGN a nivel de la población se apoye en las tareas investigativas de los diferentes sectores sanitarios que representen una evidencia científica a nivel epidemiológico de los casos de personas con discapacidad debida a una de las enfermedades genéticas detectadas por el TGN. Existen estadísticas dadas por los programas de atención a los discapacitados, como el de Joaquín Gallegos y Manuela Espejo, sin embargo es necesario desarrollar temas relacionados al origen genético de estas discapacidades.

7. CRITERIO POLÍTICO

El criterio político se refiere al conjunto de compromisos declarados por el Estado y el país hacia la población y, manifestados en programas sociales mediante beneficios y servicios para mejorar la calidad de vida de los individuos de una población, apoyando su inserción o integración en la sociedad, a través de un soporte económico, inclusión, educación, salud y otros derechos reconocidos por el Estado. Esta voluntad política se garantiza mediante las promulgaciones constitucionales, declaraciones políticas, legales y jurídicas, como la formulación de políticas que sustenten los intereses manifestados.

En el Ecuador, tanto la Constitución de la República del Ecuador del 2008 como la declaración del Buen Vivir (Sumak Kawsay), reconocen una serie de derechos y garantías constitucionales como es el derecho a la salud, y por tanto son la base política fundamental que orienta el compromiso del actual gobierno como respaldo político hacia la implementación sostenida de un tamizaje genético neonatal para la población ecuatoriana que permita la detección temprana al desarrollo de incapacidades como el retardo mental.

El actual programa “Manuela Espejo” y la entrega del bono solidario dirigido a las personas con incapacidad se complementarían con un proyecto que busque desarrollar acciones de prevención de algunas incapacidades a través de la oferta sostenida de exámenes integrales de tamizaje genético neonatal.

Sumak kawsay

El Sumak kawsay o Buen Vivir es un ordenamiento social que se refiere a una serie de derechos y garantías sociales, económicas y ambientales, extendidos en la Constitución del año 2008. El valor básico de este nuevo planteamiento es la solidaridad (Acosta), cuya viabilidad requiere una reestructuración de orden político y jurídico a través de leyes orgánicas y secundarias que lo garanticen. En el área social se declaró por lo menos una inversión del 4% del PIB para la salud.³²

³² Acosta Alberto. El Buen Vivir. Una vía para el desarrollo. Ediciones Abya Yala. Primera edición. Quito. 2009.

Carpio³³ hace eco sobre el hecho de que en la Constitución del 2008 “el régimen de desarrollo es el conjunto organizado, sostenible, y dinámico de los sistemas económicos, políticos, socioculturales y ambientales, que garantizan la realización del Buen Vivir”. El Buen Vivir apoya a la definición de la calidad de vida que la población debe tener para su integración en la sociedad, por tanto las pruebas genéticas al detectar el riesgo de desarrollo de enfermedades genéticas que pueden causar discapacidad por retardo mental, sí son garantizadas por este ordenamiento social. Este criterio político se ve respaldado por la orientación y los valores que se traducen en la Constitución del 2008 de la República del Ecuador, el Sumak Kawsay y otras leyes, como las enunciadas y analizadas.

Podemos concluir que políticamente muchos gobiernos han mantenido el interés necesario en la salud como eje prioritario de sus compromisos políticos, pues desde la estipulación de las leyes sanitarias como también la declaración del buen vivir, han sido contiendas políticas manejadas si bien con una voluntad política, no han tenido la decisión estratégica de realizarla. Es clara la evidencia de este gobierno en cuanto al manejo del sector sanitario, con el mejoramiento de las unidades médicas, como el aumento de la cobertura de servicios médicos hasta la concreción de un programa nacional que se ocupe de las personas que ya han desarrollado una incapacidad, sustentando su vivir cotidiano con un bono específico, como también la realización de un trabajo investigativo para medir sus condiciones psicosociales y, finalmente un grupo de genetistas que ahonden en las causas genéticas de la presencia de las discapacidades, como es el retardo mental debido al hipotiroidismo. Sin embargo como se indicó anteriormente, aún no se ha consolidado la implementación de un TGN para la población, quizás debido a las limitaciones administrativas, técnicas y tecnológicas necesarias para la oferta sostenida y continua de un programa con TGN.

8. CRITERIOS TÉCNICO - CIENTÍFICO

Existen criterios que respaldan el aspecto técnico-científico para definir el diseño y la oferta de un tamizaje neonatal. Estos criterios agrupan a los conceptos básicos para la formulación de un tamizaje neonatal. Así contamos con los establecidos por Wilson y

³³ Acosta Alberto. El Buen Vivir. Una vía para el desarrollo. Ediciones Abya Yala. Primera edición. Quito. 2009

Jungner³⁴ (1968) y los de la OMS (2008), que representan quizás los más generales para tomarlos en cuenta en la elaboración de un programa de tamizaje neonatal. Sin embargo, en esta investigación hemos recogido los criterios de varios autores para considerarlos en nuestra propuesta de normativa técnica para el TGN. Además, los datos obtenidos del TGN deben contar con un mínimo de información como los mismos resultados o su metodología.³⁵

Por otro lado, se debe citar sobre la existencia de varias normas técnicas que rigen el trabajo de calidad de los laboratorios, como son los siguientes:

- Guía de Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico
- Reglamento de Funcionamiento de Laboratorios Clínicos:
 - El art. 5 define al laboratorio clínico especializado en genética. El art. 6 habla del Certificado de Licenciamiento como requisito, que se especifica en el art. 25. La toma de muestra, del art. 26, es un punto muy crucial en el desarrollo del TGN. El art 47 establece a la calidad del laboratorio como un requisito que debe ser llevado con mucho detalle para que sus resultados tengan el impacto clínico deseado. Finalmente el art.49 es un requisito que garantiza el objetivo del TGN: poder recitar al paciente sospechoso de una enfermedad genética para su correcto diagnóstico, tratamiento y seguimiento.
- Norma 15189

Es importante en primera instancia definir algunos conceptos en relación a los criterios técnicos-científicos para el diseño de pruebas de tamizaje.

i. Pruebas de Laboratorio

Las pruebas de laboratorio clínico son métodos analíticos utilizados para conocer el estado de salud o enfermedad de un paciente, mediante la medición de concentraciones de analitos bioquímicos que se encuentran en sus muestras biológicas, y que por tanto, permiten que el médico pueda tomar decisiones preventivas o terapéuticas adecuadas.

³⁴<http://www.gp-training.net/training/tutorials/management/audit/screen.htmr>

³⁵ WEBSTER Dianne. A minimum dataset for newborn screening J Med Screen 1998; 5:109.

Las pruebas de laboratorio permiten discriminar entre los dos estados fisiológicos, de salud y enfermedad. De esta manera, para realizar analíticamente estas pruebas se utilizan razones como la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo.

Sensibilidad es la razón de los verdaderos enfermos. Mientras más sensible es una prueba, se diagnostica más enfermos con una prueba positiva. Las pruebas muy sensibles son utilizadas, generalmente en los tamizajes con el fin de descartar la enfermedad. Cabe recalcar que cuando la prevalencia de una enfermedad es muy baja, o se requiere detectar fases iniciales de la enfermedad, es necesario trabajar con pruebas altamente sensibles. Se debe considerar que en tanto aumenta la sensibilidad, aumenta la tasa de falsos positivos. El complemento de la sensibilidad es la tasa de falsos negativos (TFN) y se refiere al grado de error de una prueba en no detectar los enfermos³⁶. Estas pruebas presentan una relación lineal entre la sensibilidad y el valor predictivo negativo. De tal manera, que mientras más alto sea el valor de la TFN, se detectará erróneamente a más enfermos.

Especificidad es la razón de los verdaderos sanos, es la probabilidad de obtener una prueba negativa entre aquellos pacientes sin la enfermedad.

La sensibilidad y la especificidad de una prueba son condiciones a priori; sin embargo, lo que a un paciente le interesa conocer es la posibilidad de tener o no la condición o enfermedad de la que se sospecha. Para esto se utilizan los valores predictivos.

El valor predictivo es “la capacidad que tiene una prueba de predecir, dado su resultado, la presencia o ausencia de una determinada condición o enfermedad” Así se define al valor predictivo positivo (VPP) como la probabilidad de presentar una condición o enfermedad cuando el examen presente un valor positivo y, el valor predictivo negativo se refiere a la probabilidad de no presentar la condición sospechada cuando el resultado de la prueba es negativo. Estos valores son importantes clínicamente puesto que son sensibles a la prevalencia de la condición en sospecha. Se debe tener cuidado cuando las pruebas se realizan en laboratorios en donde existen poblaciones con alta prevalencia y baja prevalencia, es decir, los hospitales y subcentros de salud. Por eso es mejor reali-

³⁶ Ardila Enrique. Estrategias de investigación en medicina clínica. Manual Moderno. Primera Edición. 2001. México.

zarla con poblaciones grandes y no pequeñas. Por tanto, se deben realizar algunos ajustes para compensar esta situación. Así, este proceso se lo puede realizar a través de 4 ajustes que son la versatilidad, la facilidad, la aplicabilidad clínica y las razones de probabilidad.

Figura 2: Especificidad y sensibilidad de una prueba

PRUEBA EN ESTUDIO	Verdadera condición según el estándar de referencia		TOTALES (marginales)
	PRESENTE	AUSENTE	
POSITIVA	a P(+) y E(+) V.P.	b P(+) y E(-) F.P.	a + b
NEGATIVA	c P(-) y E(+) F.N.	d P(-) y E(-) V.N.	c + d
TOTALES (marginales)	a + c	b + d	a + b + c + d

RESULTADO DE LA PRUEBA EN ESTUDIO

Las pruebas de laboratorio pueden ser cualitativas o cuantitativas; las primeras se refieren a la presencia o ausencia de analitos, mientras que las segundas discriminan a pacientes sanos o enfermos de acuerdo con un criterio de positividad, valor crítico o valor de referencia³⁷.

De acuerdo con Ardila, es importante diferenciar la presencia clínica de síntomas de una enfermedad de la medición de uno de sus analitos que es signo de su diagnóstico. Este analito se refiere a una característica o parámetro medido en relación con el proceso de diagnóstico del paciente, y no es en relación al mismo enfermo; es la medición de una variable que representa la probabilidad de que el paciente presente o no una alteración o enfermedad. Esta posibilidad va acompañada del conocimiento del espectro de la enfermedad, que nos permite identificar cuándo la prueba de laboratorio detecta una etapa preclínica o clínica de la misma, como aquella de salud. Con este criterio podemos fundamentar las pruebas de laboratorio de tamizaje.

³⁷ Ardila Enrique. Estrategias de investigación en medicina clínica. Manual Moderno. Primera Edición. 2001. México.

Es así que la medición que más se aproxime a la verdadera condición es el llamado patrón de referencia o gold estándar. Para medir científicamente este valor diferencial se utiliza la validez de criterio: sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

ii. Curvas COR (ROC)

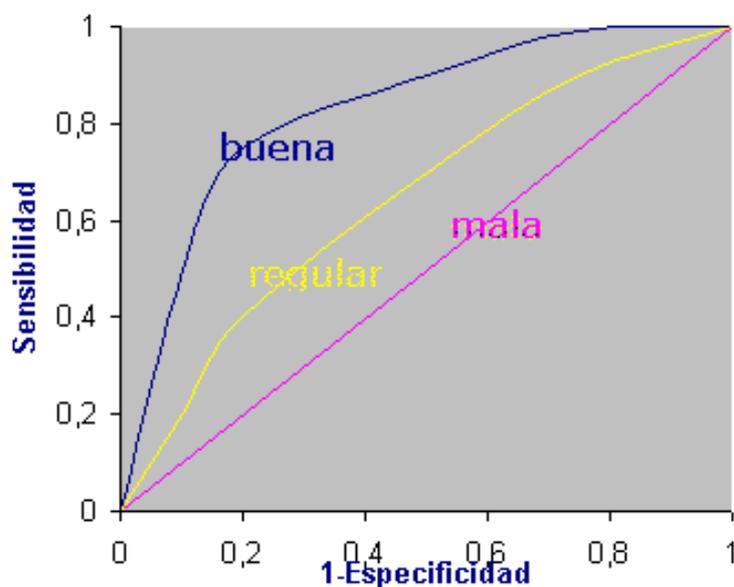
Las llamadas curvas de características operativas del receptor (COR) representan gráficamente la exactitud de las pruebas de laboratorio a través de los intervalos que determinan su especificidad y sensibilidad. De esta manera las curvas COR permiten obtener los puntos de corte de la prueba que determinan los dos estados del paciente cuando se realiza la prueba, que es la de estar sano o enfermo.

Las curvas COR se realizan graficando los valores de la sensibilidad en el eje de las Y y los de la especificidad en el eje de las X. De esta manera se obtiene una curva cuya superficie inferior representa los verdaderos positivos y negativos, y cuya área superior se refiere a los errores o falsos positivos y negativos. Por tanto, una prueba será más exacta en tanto la curva se dirija más hacia la izquierda y la parte superior con el punto de corte en esta área. Línea de corte determina un valor que discrimina valores positivos de valores negativos.

La prueba debe presentar una línea de corte definida, que permita una sensibilidad adecuada para no perder casos positivos, que pueden ser de fatales consecuencias y así mismo, presentar una especificidad propia, que permita discriminar a los enfermos de los sanos sin consecuencias, que cause mayor deterioro en la salud de la población. Finalmente, se debe considerar el valor predictivo positivo mediante el cual se conoce la capacidad o probabilidad de la prueba, para detectar como positivo a los pacientes con niveles que se determinan como positivos y negativo como la posibilidad para detectar negativo a los pacientes que presentan niveles de la concentración del analito que determinan que es negativo. Esto se establece sobre la base de la línea de corte de la prueba.

Cambiando los puntos de corte de una prueba se puede observar que también cambian su rendimiento operativo, en tanto que la sensibilidad y el VPN en un sentido y la especificidad y el VPP en el otro.

Figura 3: Tipos de curvas COR



iii. Pruebas de Screening

Estas son las llamadas pruebas de cribado o despistaje. Estas pruebas se realizan en pacientes sin síntomas de la enfermedad que se busca diagnosticar; determinan la presencia de indicadores que se encuentren presentes en una etapa preclínica, sin aún desarrollar la enfermedad clínicamente. Las pruebas de screening son útiles cuando permiten instaurar un tratamiento terapéutico a tiempo que logre disminuir los índices de morbomortalidad de una población. Sin embargo, en el campo de la salud pública las pruebas de despistaje no siempre son utilizadas por la comunidad de médicos y peor aún los mismos pacientes, pues se debe tener mucho cuidado en su valor pronóstico dentro del espectro de desarrollo de la enfermedad a diagnosticar y en los errores de obtención de falsos positivos y peor aún de falsos negativos.

iv. Diseño de la Validación de Pruebas de Laboratorio

La validación de las pruebas se las considera como observacionales de tipo transversal³⁸. Es importante conocer, verificar y documentar la validez de un método de acuerdo

³⁸ Ardila Enrique. Estrategias de investigación en medicina clínica. Manual Moderno. Primera Edición. 2001. México.

a los requisitos establecidos por el fabricante para que pueda resolver el problema de entrega de datos confiables. Estos requisitos son los de exactitud, especificidad, límites de detección, entre otros que permitan obtener mediciones de analitos y que permitan dar resultados apropiados analíticamente^{39 40 41}

v. Criterios para las pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio que son consideradas para los programas masivos de tamizaje deben cumplir con los siguientes requisitos: costos, el período de ventana, sesgo de duración, prueba de detección, historia natural de la enfermedad y efecto sobre la salud.

- **Costos:** está en relación con el número de casos descubiertos y las consecuencias de no detectar apropiadamente, especialmente cuando se trata de enfermedades metabólicas.
- **Periodo de ventana:** la enfermedad debe presentar un período de ventaja prolongada, un intervalo largo entre el momento en que la enfermedad puede detectarse por primera vez y cuando el paciente presenta síntomas.
- **Sesgo de duración:** el tratamiento a tiempo tiene que ser más eficaz para disminuir la morbo-mortalidad que el tratamiento realizado luego del diagnóstico de la enfermedad.
- **Prueba de detección:** se refiere a la medición de la sensibilidad y especificidad.
- **Historia natural de la enfermedad:** es el desarrollo de síntomas de la enfermedad.
- **Efecto sobre la salud:** se refiere al efecto en la morbilidad, la mortalidad y la discapacidad de la población⁴².

³⁹ How to read a paper: Papers that report diagnostic or screening tests <http://www.bmj.com/cgi/content/full/315/7107/540?maxtoshow=&H.>

⁴⁰ QUIROGA L, Pilar; ALBALA B, Cecilia y KLAASEN P, Gonzalo. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a edad, en Chile. Rev. méd. Chile [online]. 2004, vol.132, n.4 [citado 2012-04-11], pp. 467-478 . Disponible en:

<[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004000400009&lng=es&nrm=iso)

98872004000400009&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0034-9887. doi: 10.4067/S0034-98872004000400009.

⁴¹ ROBAINA Alvarez René. Metodología y factores a considerar para establecer los puntos de corte en el tamizaje neonatal. Experiencia de Cuba y otros países con la tecnología SUMA Centro de Inmunoensayo C. Habana. TSH Evaluación del desempeño INS Bogotá 12 al 14 Noviembre del 2008

⁴² RAPAPORT Jonatan. Indicadores de Salud. Diccionario de Acción Humanitaria y Cooperación al Desarrollo. Disponible en: <http://www.dicc.hegoa.ehu.es/listar/mostrar/124>

vi. Otras características de las pruebas de detección

De igual manera es importante el algoritmo empleado para la realización del tamizaje, ejemplo claro es el realizado para la fibrosis quística (Giusti et al 2007), en donde se utilizan varios parámetros bioquímicos para medir los valores de la prueba y determinar si son positivos o negativos para la enfermedad.

Es substancial diseñar la estructura organizacional del laboratorio, así algunos laboratorios pueden rechazar el aceptar especímenes repetidos para su análisis, y tener en cuenta el tiempo en el cual se toma la muestra, para no considerar cambios en la especificidad y sensibilidad de la prueba⁴³.

Efectividad para diagnóstico

El cribado tiene buenas posibilidades de detectar una condición o enfermedad a tiempo, al considerar la prevalencia de la condición o enfermedad y la presencia de los factores de riesgo para identificar grupos con altas probabilidades de detectar una condición o enfermedad.

Si se inicia en poblaciones en donde no se han identificado factores de riesgo, entonces se tiene una probabilidad pre-test baja. Los valores pos-test o valores predictivos van mejorando de acuerdo con el mayor valor de prevalencia de la población que se prueba. Se debe tener en cuenta que aún cuando la especificidad y sensibilidad sean altas, si la prevalencia es baja, entonces el valor predictivo para la prueba es aún bajo. Por tanto, la recomendación es hacer el cribado en individuos cuyas probabilidades de pre-test sean mayores de 1 en 1000, es decir, trabajar con poblaciones en donde se pueda identificar los factores de riesgo que aumenten las probabilidades de identificar casos positivos en la población en cuestión. Así es que, debe considerarse la edad, la historia sexual, las enfermedades padecidas, los riesgos ocupacionales, la historia familiar, y la etnia.

⁴³ Kwon y Farrell 2000. Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Newborn Screening© SSIEM and Springer; Introducing new screens: Why are we all doing different things? R. J. Pollitt

Es importante reconocer que los valores pre-test y pos-test representan probabilidades de detectar la enfermedad en cuestión, y por tanto es menester considerar el uso de más de una prueba para mejorar las probabilidades de detección de la enfermedad en cuestión.

Estrategia para combinar dos tests para un tamizaje

Es importante definir si se combinan dos exámenes que consecutivamente son positivos para la enfermedad en cuestión, o si se define el nivel de detección de la enfermedad en la medida de que cualesquiera de las dos pruebas fueren positivas.

Aceptabilidad y eficiencia del tamizaje

La aceptación de una prueba de cribado se refiere a la voluntad del paciente que se la realiza en cuanto a sus riesgos y costos. Los primeros se refieren a los efectos colaterales del procedimiento o la prueba, hasta la ansiedad que producen los falsos positivos.

Otro factor a considerar es la frecuencia con que se realiza el cribado. Mientras más largo sea el período de frecuencia, se pueden cribar mayor número de personas con los mismos recursos. Por otro lado, el hecho de cribar una primera y segunda vez, puede traer resultados complejos. Así, la primera vez que se realiza un cribado, este detectaría tanto casos nuevos como de larga duración, mientras que un segundo cribado solo detectaría los nuevos casos, puesto que ya se ha realizado un tratamiento previo.

El tipo de muestra también es otro factor a considerar, pues a veces las muestras no son las adecuadas, como también los factores sociales y económicos que provocan una auto-selección de sesgo.

Existen criterios como los de Wilson y Jünger, de la OMS como de otros autores que pueden resumirse en conjunto con algunos de los conceptos revisados y que necesariamente deben incluirse en un cribado para la población. Estos conceptos son los de la enfermedad, la prueba, el tratamiento y en sí el programa de TGN.

Enfermedad

- La enfermedad debe constituir, por su frecuencia y gravedad, un problema importante de salud, con un aspecto crítico conocido.
- La enfermedad que será tamizada debe presentar un período temprano detectable.
- La historia natural y epidemiológica de la enfermedad, su desarrollo desde el estado latente hasta la aparición de la misma enfermedad debe ser totalmente conocida y se deben identificar los factores de riesgo, marcadores de la enfermedad y los estados latentes o tempranos sintomáticos.
- Cuando se identifiquen a los portadores de una enfermedad genética se deben conocer tanto la evolución de la enfermedad como sus implicaciones psicológicas.
- Las enfermedades de alta morbi-mortalidad son opciones altas para la aplicación de un cribado masivo, pues al anticipar el desarrollo de signos y síntomas permiten controlar y bajar los índices de morbi-mortalidad.
- De igual manera, las enfermedades que presentan cuadros clínicos leves o pasajeros no son candidatas para la utilización de un tamizaje masivo, debido a que el costo financiero-administrativo e implicaciones psicológicas no compensan su aplicación.
- El objetivo de la detección temprana no es solo identificar una condición o enfermedad en un estado preclínico, para prevenir que aparezcan sus signos y síntomas, sino además detectar aquellos casos que necesitan terapia efectiva para prevenir el desarrollo del cuadro clínico

Prueba

- Se debe disponer de una prueba adecuada para la detección temprana de la enfermedad.
- La prueba debe ser aceptable simple, segura, precisa y validada.
- Se deben determinar los intervalos o rangos de referencia de valores normales o anormales, para poder repetir la prueba.

- El método de cribado debe ser adecuado, con otro para la confirmación diagnóstica y el control terapéutico de los casos detectados (simple, sensible, específico, económico y aceptable para la población). Se debe disponer de una política que garantice el posterior diagnóstico del individuo tamizado positivamente y sus diferentes alternativas.
- La prueba debe medir el riesgo de desarrollo de la enfermedad, basado en evidencia; la información que provee la prueba debe ser valiosa y entendible para el usuario.
- Se debe conocer la distribución de los valores de la población target como las líneas de corte.
- Se debe considerar todas las mutaciones causantes de la enfermedad, caso contrario no sirve la prueba.

Las pruebas deben presentar sus rangos de valores normales y alterados, valores para las pruebas de tamizaje y de diagnóstico, como las llamadas curvas ROC. Este beneficio se puede medir al comparar, mediante un ensayo clínico al azar, una población de pacientes que han sido tamizados con otra población control que fue diagnosticada rutinariamente en un centro médico. Es importante que se realice un seguimiento a la población de pacientes que han sido diagnosticados y que han sido tamizados en relación con el desarrollo y pronóstico de la condición o enfermedad en cuestión. Con esto se pretende que el cribado pueda impedir o disminuir el cuadro clínico de la condición o enfermedad. Estos estudios se pueden realizar mediante ensayos de cohortes, teniendo en cuenta que hay que prevenir la presencia de errores, como son los sesgos a través del tiempo y la distancia. El sesgo a través del tiempo se refiere al intervalo que existe entre el diagnóstico o tamizaje de la enfermedad y su desenlace, como la muerte del paciente. En muchos casos este tiempo puede ser mayor cuando la condición es cribada, mientras que el tiempo puede ser menor cuando la condición es diagnosticada. Sin embargo, no siempre se cumple esta condición de una mejor prognosis cuando la condición es cribada. El sesgo de la distancia se refiere a enfermedades en las cuales existen diferentes tipos, así como el cáncer con desarrollo rápido y aquel con aparición lenta. Así los de desarrollo lento permanecen más tiempo en el estado pre sintomático, mientras que los de desarrollo rápido constituyen casos de menor proporción y menor tiempo en este estado.

Tratamiento

- Se debe disponer de un tratamiento o intervención efectiva para los pacientes identificados en etapas tempranas de la enfermedad, con evidencia de que el tratamiento mejorará el pronóstico de la misma enfermedad. El tratamiento en etapa temprana de la enfermedad debe ser más beneficioso que el tratamiento posterior al desarrollo de la enfermedad.
- Se debe disponer de políticas basadas en evidencias, que justifiquen la efectividad del tratamiento.
- El tratamiento clínico de la enfermedad y sus resultados deben ser optimizados en los establecimientos de salud antes de ofrecer el programa de tamizaje.

Programa de tamizaje

- Se debe disponer de un adecuado programa de TNG con un servicio de salud para todo el trabajo administrativo que representa el tamizaje.
- Los costos del programa deben compensarse con los beneficios.
- Los riesgos tanto físicos como psicológicos de la información y manejo del programa deben ser menores que los beneficios del tamizaje.
- El costo del descubrimiento de nuevos casos y su tratamiento deberá ser beneficioso para la sociedad.
- Se debe disponer de la evidencia de ensayos al azar de alta calidad, demostrando que el programa es efectivo en reducir los índices de mortalidad o morbilidad, así como también la prueba del programa debe ser válida en cuanto a, los procedimientos de diagnóstico, el tratamiento, las intervenciones; y que sean clínica, social y éticamente aceptables para los profesionales de la salud y la población.
- El costo de oportunidad del programa de tamizaje, la prueba, diagnóstico y el tratamiento, la administración, el entrenamiento y el aseguramiento de la calidad deben ser económicamente balanceados en relación con el gasto en los servicios médicos indispensables.

- Se debe disponer de un plan para el manejo y monitoreo de los programas de tamizaje, acompañados de un programa de control de calidad de los mismos.
- Se debe disponer del personal adecuado y equipo e instalaciones para la realización de las pruebas, el diagnóstico, el tratamiento y el manejo del programa, los cuales deben estar ya implementados antes del inicio del programa de tamizaje.
- Se debe disponer de alternativas para ciertas condiciones no previstas, de tal manera que no se afecte el balance costo-efectivo dentro de los recursos considerados.
- Se debe disponer la información basada en la evidencia, explicación de las consecuencias de realizarse la prueba, investigación y tratamiento deben estar disponibles para los participantes potenciales, para apoyarlos en la toma de decisiones informadas.
- Se debe disponer de evidencia científica para ampliar los criterios de elegibilidad, para reducir el intervalo de tamizaje, y aumentar la sensibilidad.
- Si se tamiza para una mutación, el programa debe aceptar a los portadores genéticos de la enfermedad como a otros miembros de la familia.
- Es importante tener en cuenta que la aparición temprana de síntomas invalida la oportunidad de aplicar el tamizaje. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los casos individuales de varias de las enfermedades genéticas presentan una variabilidad grande en su severidad, debido a la heterogeneidad genética y los factores genéticos impredecibles. Por tanto el tamizaje si sería justificable en estos casos ya que con un tratamiento adecuado muchos de estas enfermedades se tratarán efectivamente y demostrarán que las alteraciones de aparición temprana tendrán ventajas con este tamizaje.
- El diagnóstico presuntivo que se obtiene debe ser confirmado o refutado lo más pronto posible sin retrasos, tanto para minimizar el estrés a los padres de familia como el permitir que el tratamiento se realice con inmediatez⁴⁴.

⁴⁴ Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2006; Newborn Screening© SSIEM and Springer; "Introducing new screens: Why are we all doing different things?" R. J. Pollitt.

En la actualidad, se sostiene que un tratamiento efectivo no es necesariamente un prerrequisito para un programa de detección⁴⁵.

Otros criterios necesarios para la implementación de pruebas de tamizaje son la validez analítica y clínica, y utilidad clínica. En estos casos, es importante considerar si las enfermedades a detectar son mono génicas o multifactoriales, de tal manera que puedan estimarse los riesgos genéticos que determinen el nivel de asociación entre estos y el desarrollo de la enfermedad genética, teniendo en cuenta sus aspectos clínicos como públicos. Sin embargo, el punto primordial de los tamizajes es evaluar si realmente mejoran la salud de la población, considerando los aspectos clínicos de la enfermedad.

- En relación con la validez clínica esta se refiere a la exactitud con la cual, la prueba predice un acontecimiento clínico. Cuando la prueba se utiliza como diagnóstico, la validez clínica mide la asociación de la prueba con la enfermedad. Cuando la prueba se utiliza para identificar la susceptibilidad genética, la validez clínica mide la exactitud con la cual predice un futuro resultado clínico. Esta propiedad es la que mide la asociación entre la enfermedad y el gen, medida en estudios epidemiológicos. Por tanto, este valor se expresa en términos del valor predictivo positivo y negativo para la ocurrencia de la enfermedad dentro de una población definida.
- La incertidumbre en la validez clínica es una consideración importante para quienes promueven las políticas de salud, clínicos y pacientes, especialmente cuando deciden si el riesgo de la información provista por el test racional para la utilización de las intervenciones con beneficios putativos pero no probados.
- La utilidad clínica se refiere a la posibilidad de que la prueba orientará a resultados de salud que mejoren la población. Esta medida requiere de la evaluación entre los resultados asociados con las intervenciones clínicas y de la prueba. Se debe considerar la efectividad de las intervenciones disponibles para personas que dieron positivo y sus consecuencias sociales para aquellas positivas y negativas.

⁴⁵ Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2006; Newborn Screening© SSIEM and Springer; "Introducing new screens: Why are we all doing different things?" R. J. Pollitt.

- Los procesos pre-analíticos deben ser tomados en cuenta en los siguientes criterios: personal adecuado a las necesidades de la oferta, estructura física de acuerdo a la oferta, un sistema informatizado para registrar los datos demográficos, hospitales y laboratorio.
- Los procesos analíticos deben ser tomados en cuenta en los siguientes criterios: gestión de targeting, identificación, tamizaje y confirmación.
- Los procesos pos analíticos deben ser tomados en cuenta en los siguientes criterios: seguimiento para el control y tratamiento. Esto se realiza bajo los parámetros de control de calidad.

vii. Métodos de Laboratorio Clínico para el TNG

Los métodos más sencillos y menos costosos son las reacciones llamadas de “tubo de ensayo” en donde se observan reacciones físicas de cambios de color o apareamiento de precipitados debido a la formación de reacciones químicas. Este tipo de screening es de los menos específicos y sensibles, sin embargo dado su facilidad de implementación se lo considera como una prueba de screening aceptable.

Adicionalmente se emplean otras pruebas como la cromatografía de capa fina que es de implementación básica que no requiere de estructuras y costos adicionales para su desarrollo. Es una técnica confiable, de buena especificidad y sensibilidad, especialmente al usar los estándares necesarios. Se utiliza tanto la cromatografía de capa fina como la cromatografía de gases.

Técnicas como DELFIA O SUMA, utilizan metodologías con fluorimetría. En el caso de SUMA Análisis Inmunoenzimático, que es de tipo cuantitativo heterogéneo tipo sándwich. Este es un tipo de ensayo confiable y fácil implementación.

La espectrometría de masas (MS/MS) es una técnica de estado del arte que utilizan varios países que han implementado el TGN en forma masiva. La limitada disponibilidad de especialistas en los servicios clínicos que exhortan a la prudencia, pero no necesitan bloquear la introducción de MS / MS en el proceso de detección por completo. Existe el peligro de que en la búsqueda de la perfección se pierda la oportunidad de mejorar de

manera significativa en el status quo. Aunque muchos de los trastornos que recientemente tienen acceso a la detección a través de MS / MS son desconocidos por el pediatra general. Mucho se puede lograr a través del trabajo en redes y la prestación de asesoramiento estándar y protocolos de tratamiento, tales como las hojas de ACT desarrolladas por el ACMG ⁴⁶.

a. Pruebas de laboratorio clínico

Los profesionales bioquímicos de laboratorio no solo supervisan el aspecto técnico de las pruebas específicas de laboratorio, sino que además proveen información técnica y clínica de las pruebas disponibles, es decir, si son apropiadas para las enfermedades sospechosas, sus limitaciones técnicas como pruebas, la interpretación de los resultados y tiempos mínimos para la entrega urgente de los resultados. De esta manera el resultado de estas pruebas permite conocer la extensión y severidad de los órganos o tejidos lesionados, la clasificación del problema presumido de errores innatos del metabolismo de acuerdo al metabolito encontrado y, de esa manera permite establecer un diagnóstico específico⁴⁷.

Las pruebas de tamizaje son aquellas realizadas en pacientes asintomáticos que permiten determinar qué población presenta mayor riesgo de presentar o desarrollar ciertas enfermedades. Estas pruebas deben ser muy sensibles al detectar todos los casos positivos y reducir los falsos positivos. De esta manera podemos concluir que la prueba es buena para su propósito. Lo importante de estas pruebas es el valor predictivo positivo que es la razón de de los pacientes con valores positivos que son diagnosticados positivo para la enfermedad. Luego de que se obtienen valores positivos para las pruebas del tamizaje es necesario realizar las pruebas de diagnóstico que comprueben la presencia de la enfermedad de sospecha. Existen varias pruebas bioquímicas que se utilizan para la determinación de anormalidades que demuestran tanto anormalidades metabólicas primarias como secundarias, sin embargo lo importante es realizar el diagnóstico con pruebas primarias como la presencia de deficiencias en las enzimas o mutaciones que causan la enfermedad en investigación.

⁴⁶ <http://www.acmg.net/resources/policies/ACT/condition-analyte-links.htm>

⁴⁷ Clarke JTR. A clinical guide to inherited metabolic diseases. Second edition. Cambridge University Press. 2002.

b. Pruebas de tamizaje

Cloruro Férrico

Significado

Esta prueba se utiliza para la identificación de grupos hidroxílicos aromáticos en muestras de orina y fue utilizado inicialmente por Folling (1935) para detectar fenilcetonuria. Para realizar este reactivo debemos utilizar el $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 1,6 g en 100 ml de dimetil sulfóxido (DMSO)

Control de calidad

Se utiliza un control positivo con cada lote de prueba. Además podemos utilizar la muestra de un paciente con concentración conocida o una estándar de ácido fenilpirúvico.

Resultados, limitaciones e interpretaciones

En caso positivo se obtiene una coloración verde debido a la presencia de 3-fenilpiruvato, que se excreta en exceso cuando el paciente presenta fenilcetonuria. Se obtienen concentraciones positivas en niveles plasmáticos mayores a 18mg/dl o 900umol/l. Esta prueba es positiva también para otras enfermedades como la orina de jarabe de arce, tirosinemia, hipermetioninemia e histidinemia.

Esta prueba puede estar alterada por varios medicamentos como:

Tabla 1: Resultados colorimétricos

Medicación	Color
Salicilatos	Rojizo lila
Fenotiazinas	Rojizo lila
Acido Hidracida isonicotínico	Amarillo verde a café lila
Mebolitos de la L-Dopa	Verde

Un resultado negativo no necesariamente descarta cualquiera de las enfermedades que pueden ser tamizadas. Por tanto, depende de los valores de corte para obtener los falsos

positivos como los falsos negativos, y no es una prueba de alta sensibilidad y especificidad.

Prueba de Guthrie

Significado

La llamada prueba de Guthrie fue la prueba que abrió el camino para el tamizaje neonatal de enfermedades metabólicas, creada por Robert Guthrie en 1967. Permite la determinación de la concentración de fenilalanina en muestras de sangre de recién nacidos. Esta prueba consiste en un ensayo microbiológico en donde se utiliza la inhibición bacteriana a través de la concentración de concentración de Phe. Para esto se utilizan apenas unas gotas de sangre capilar, recogidas y secadas en papel filtro. Luego son enviadas a través de un sistema de correo en sobres de polietileno con un papel secante, evitando su evaporación.

Estas muestras o manchas de sangre son ponchadas en el laboratorio de análisis y colocadas en una caja petri que contiene agar con cepas de *Bacillus subtilis* las cuales requieren fenilalanina para su crecimiento. El agar contiene además beta 2 tienilalanina, una análogo de de Phe que inhibe la utilización de Phe por el organismo.

Control de calidad

Se debe introducir cuidadosamente controles y estándares. La prueba es altamente sensible para la detección de PKU en infantes mayores a 3 días y por tanto si la prueba se realiza en el primer día de vida, antes de que los niveles de Phe plasmáticos hayan subido a niveles patológicos, se puede encontrar resultados falsos negativos. Esta falta de sensibilidad hizo que varios laboratorios utilicen pruebas semiautomáticas químicas o enzimáticas para medir los niveles de Phe.

Resultados, limitaciones e interpretaciones

El crecimiento alrededor del disco de sangre ponchado es proporcional a la concentración de Phe en la sangre. El costo de esta prueba es relativamente bajo tanto a nivel de insumos y reactivos como equipos e infraestructura. Sin embargo esta prueba no es

confiable cuando las concentraciones de aminoácidos a determinar son menores a 200 o superiores a 1500 uml/L⁴⁸.

Cromatografía

Significado

La cromatografía es un método de separación en donde el analito o compuesto se encuentra en una fase móvil líquida o gaseosa, la cual es bombeada a través de una fase estacionaria. Usualmente una de las fases es hidrofílica y la otra lipofílica. Los componentes del analito interactúan de diferentes formas entre estas dos fases. Dependiendo de su polaridad los analitos se concentran más o menos tiempo interactuando con la fase estacionaria y por tanto son atrasados en mayor o menor extensión, de acuerdo a su tiempo de retención, tr. Mientras los componentes pasan a través del detector, su señal se registra y es marcada en la forma de un cromatograma. Luego de que el soluto pasa a través de la fase estacionaria, los analitos se separan y son registrados por un detector que emite una señal dependiendo de la cantidad o concentración del analito. Es decir, a través del coeficiente de partición de los analitos se produce una retención diferencial en la fase estacionaria que permite la separación de los mismos de acuerdo a sus tiempos de retención.

Los métodos de cromatografía pueden dividirse de acuerdo a la fase estacionaria, así tenemos las cromatografías planas y en columna. Dentro de las primeras tenemos a la cromatografía en papel y capa fina, mientras que en la segunda tenemos a la líquida y de gases, dependiendo de la naturaleza de la fase móvil.

En nuestro caso detallaremos algunos tipos de cromatografía líquida que se dividen de acuerdo al tipo diferente de principio físico que produce el proceso de separación. Así tenemos varios tipos como la cromatografía en capa fina, cromatografía líquida de alta resolución y la cromatografía de intercambio iónico.

⁴⁸ Clarke JTR. A clinical guide to inherited metabolic diseases. Second edition. Cambridge University Press. 2002

Cromatografía en capa fina, Thin layer chromatography

Significado

Esta es una técnica cromatografía, cuya fase sólida y polar, es la estacionaria compuesta de un absorbente (sílica gel) aplicada en una placa que permite la extensión de los analitos; esta puede ser de vidrio, aluminio u otro material similar. Mientras que la fase líquida o móvil y apolar permite que el efluente separe la muestra, y por tanto aquellos analitos con mayor velocidad son los menos polares.

Tiene buena aplicación para la determinación de exceso de aminoácidos como con la Phe y TYR, pero no en el déficit de los mismos, como en el ciclo de la úrea.

Control de calidad

Se realizarán con cada uno de los aminoácidos individuales. Debido a que este es un método cualitativo, se deben tomar en cuenta los criterios de selectividad y reproducibilidad del método, y dentro de estos parámetros la temperatura, corrientes de aire y pureza de los disolventes que serán usados como eluyentes.

Resultados, limitaciones e interpretaciones

Las manchas circulares son el resultado del proceso de revelado, y por tanto es importante que las manchas no se superpongan para su correcta interpretación.

Conocemos que el mismo analito corre siempre de la misma forma en cromatogramas desarrollado en las mismas condiciones y por tanto para cada analito se presenta su valor específico de factor de retención R_f . Esta medida es el cociente de la distancia recorrida por el compuesto (d_c) entre la distancia recorrida por el eluyente (d_e). Es así que R_f toma valores entre 0,0 y 1,0.

HPLC, cromatografía líquida de alta resolución.

Significado

La HPLC utiliza una bomba que produce una presión alta para mover la fase móvil y los analitos a través de la columna diferentes tipos de fases estacionarias, una bomba que mueve a la fase móvil y al analito a través de la columna y, un detector para registrar el tiempo de retención del analito. Por tanto el tiempo de retención nos provee información

sobre la relación de afinidad o interacción con la fase estacionaria y la velocidad de movimiento de la fase móvil.

Control de calidad

Se toman en cuenta los criterios generales de la cromatografía.

Resultados, limitaciones e interpretaciones

En este caso se debe tomar en cuenta el método de cuantificación elegido; usualmente el más utilizado el de estándar externo. De esta manera se prepara estándares de concentración semejante al analito en la muestra y en el ensayo cromatográfico de ambas, muestra y estándar, manteniendo las mismas condiciones operativas. La concentración del analito en la mezcla se obtiene al relacionar el área del pico en análisis con el área correspondiente al estándar de referencia. Por tanto tenemos la siguiente ecuación:

$$P = \frac{A_m * C_s}{A_s} * D * 100$$

El valor de P corresponde al porcentaje de analito en la muestra; A_m y A_s corresponden a las áreas de la muestra y el estándar respectivamente; C_s es la concentración del estándar y D corresponde al factor de dilución.

Cromatografía de intercambio iónico

Significado

Este tipo de cromatografía es considerada dentro de la cromatografía líquida. Esta separa y purifica a los analitos de acuerdo a su carga total. El principio de esta cromatografía se basa en la interacción competitiva entre las moléculas cargadas de la muestra y sales iónicas de los grupos funcionales cargados en la fase estacionaria.

El proceso de esta cromatografía se basa en que la columna contiene partículas con grupos funcionales positivos en su superficie. Por tanto al adicionar la muestra las partículas negativas se unen a los grupos de la superficie y así son adsorbidos, mientras que los componentes neutros y positivos de la muestra no son retenidos y son eluidos de la columna. Luego los analitos cargados negativamente son desadsorbidos y eluidos

gradualmente al incrementar la concentración de las sales de la fase móvil o al cambiar su pH.

La fase estacionaria está compuesta de un gel de agarosa o celulosa.

Control de calidad

Se utilizan para la calibración patrones o estándares.

Resultados, limitaciones e interpretaciones

Se deben utilizar los valores de referencia para los patrones de los aminoácidos en la cromatografía de capa fina.

Bioensayos

Significado

Los bioensayos o inmunoensayos tienen como fundamento las reacciones específicas entre anticuerpos y antígenos. Los límites de su detección van hasta los fmol.

Los inmunoensayos pueden realizarse mediante tres tipos distintos: a) limitado o reactivo en exceso; b) homogéneo o heterogéneo; c) marcado o no marcado.

Los ensayos del tipo limitado o competitivo utilizan una cantidad limitada de anticuerpo, el cual no es suficiente para unirse con todas las moléculas del ensayo. A esto se añade la muestra no marcada de antígeno con una cantidad fija de antígeno conocido.

El método de detección se relaciona con el tipo de marcador utilizado. Así tenemos el método colorimétrico para ensayos con enzimas, luminiscencia y fluorescencia por tubos fotomultiplicadores.

Control de calidad

En general se puede concluir que para el control de calidad de la mayoría de métodos analizados, excepto cromatografía de capa fina, es necesaria la aplicación de procedimientos estadísticos que permiten evaluar la precisión de los resultados, a fin de identificar y controlar las fuentes de error.

Se deben realizar controles de calidad internos, en los que se deben tomar en cuenta los parámetros desarrollados a continuación y en los que se deben trabajar con material de

referencia del material o sustancia en la cual uno o más valores de sus propiedades son suficientemente homogéneos y están bien definidos para permitir utilizarlos para la calibración de un instrumento, la evaluación de un método de medición, o la asignación de valores a los materiales.

- **Selectividad:** se refiere a la propiedad del método de producir una señal medible debida solo a la presencia del analito, libre de interferencias de otros componentes, en la matriz de la muestra.
- **Linealidad:** proporcionalidad entre la concentración de analito y su respuesta. Este paso es necesario si se va a trabajar con un solo estándar en las determinaciones; para esto se prepara una serie de diluciones de un estándar y se elabora una curva de regresión.
- **Precisión:** para este parámetro se debe calcular la desviación estándar (S):

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Y el Coeficiente de variación:

$$RSD = \frac{s * 100}{\bar{x}}$$

Ambos estimadores permiten evaluar la incertidumbre en la estimación de medida.

- **Exactitud:** corresponde a la diferencia entre el valor obtenido y el valor verdadero, se conoce como error sistemático o tendencia.
- **Sensibilidad:** para este parámetro se debe tomar en cuenta el límite de detección del equipo empleado y el límite de cuantificación.
- **Robustez:** corresponde a los estudios que indican el grado de confiabilidad del ensayo ante cambios de variables comunes, es decir, indica la reproducibilidad del método.

Resultados, limitaciones e interpretaciones

El criterio importante en este punto es el tener en cuenta que la densidad óptica obtenida será directamente proporcional a la cantidad de anticuerpos presentes en la muestra.

Pruebas de fluorimetría

Significado

Son análisis bioquímicos o inmunoensayos con determinación fluorométrica inmediata. Son bioensayos, específicamente inmunoensayos en los que intervienen moléculas de antígeno y anticuerpo, por tanto debido a que su afinidad es específica entonces son pruebas muy específicas como sensibles. Por tanto para detectar cualquier molécula en investigación se utiliza un marcador que se une ya sea al anticuerpo o al antígeno. Entonces este marcador es una sustancia fluorescente.

Control de calidad

A bajas concentraciones, la intensidad de fluorescencia es, por lo general, proporcional a la concentración del fluoróforo.

Debe tenerse en cuenta el rendimiento de transmisión de los monocromadores y los filtros, ya que puede cambiar con el tiempo.

Resultados, limitaciones e interpretaciones

La longitud de onda y el tiempo utilizados son los determinantes en la eficacia de la transmisión del monocromador; el porcentaje de fluorescencia receptado por el detector también depende del sistema.

Por tanto es importante corregir todos estos factores instrumentales con el fin de obtener un estándar del espectro.

La foto descomposición de la muestra es un proceso que se debe tener en cuenta ya que puede disminuir la intensidad de fluorescencia a través del tiempo.

De igual manera la dispersión de la luz también es un factor crítico, de acuerdo al tipo que se maneje.

Elisa

Significado

Las enzimas son uno de los métodos más utilizados como marcadores en los inmunoensayos. El método de ELISA, es el enzyme-linked immunosorbent assay. La enzima permite la formación de una sustancia coloreada a partir de una sin color. Permite la detección de concentraciones muy bajas debido a que una pequeña cantidad de enzima interviene en grandes cantidades de muestra. Sin embargo presenta varios pasos lo cual produce oportunidad de mayores errores.

Control de calidad

Se utilizan los respectivos controles y patrones para la calibración de los métodos.

Resultados, limitaciones e interpretaciones

Son pruebas por lo general muy sensibles y específicas.

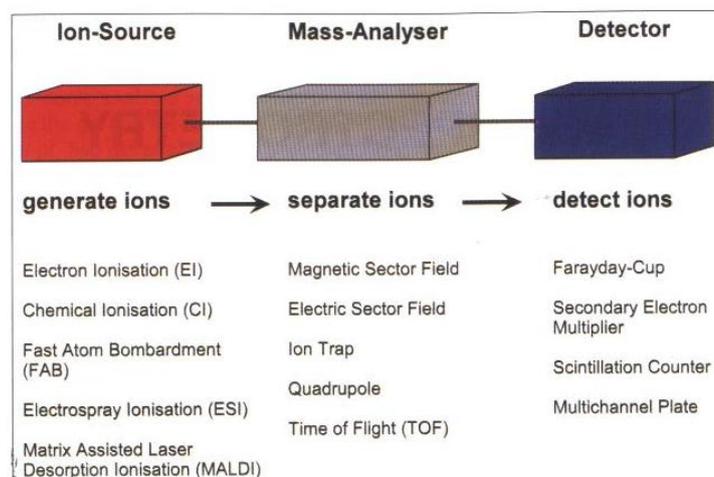
Espectrometría de masas en tándem MS-MS

Significado

La MS-MS es uno de los métodos de mayor valor diagnóstico en el análisis de proteínas y ADN. Puede determinar pesos moleculares de biomoléculas tan grandes como 500000 Da con alta precisión.

Este método determina el peso molecular de iones en el vacío. Las moléculas de la muestra se ionizan primero en una fuente de iones. Estos iones gaseosos se introducen en el analizador de masas y separados de acuerdo a su relación de masa a carga (m/z). Un detector registra las señales y envía la información a un computador para el análisis y registro del espectro.

Figura 4: Principales Componentes del espectrómetro de masas



La obtención de la muestra es a través de sangre seca en papel filtro. Los metabolitos se extraen con solventes orgánicos obteniéndose derivados ésteres de butilo. Este es un método de gran sensibilidad. Su gran ventaja es la de dar valores predictivos de pruebas positivas más altos, que otros métodos. Es así que se conoce que la rata de falsos positivos en unos de los mayores programas de PKU en los EEUU demostró una disminución del 75% con el método de MSMS. Además se incrementa su valor de diagnóstico al poder analizar varios metabolitos a la vez con la misma muestra.

Control de calidad

Se basa en la obtención del espectro del ion molecular en estudio.

Resultado, limitaciones e interpretaciones

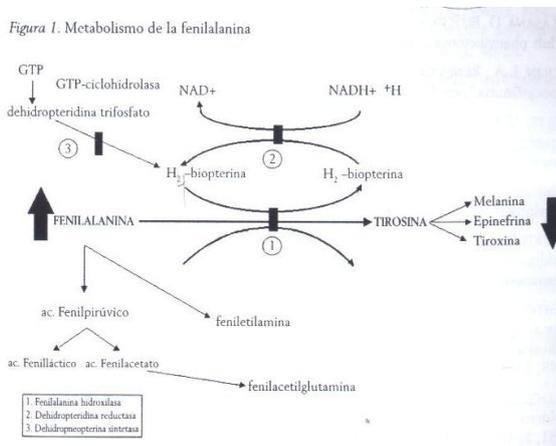
Se debe obtener el ión molecular M^+ , para obtener la masa molecular de un compuesto desconocido. Sin embargo se debe tener en cuenta que algunos compuestos no dan el ion molecular utilizando la ionización electrónica, algunos compuestos no dan el ion molecular, pese a que los fragmentos proporcionan información muy valiosa de la estructura del compuesto en análisis.

Para obtener la masa molecular se realiza el espectro por ionización química, que normalmente da un intenso pico del ión MH^+ .

c. Tamizaje para enfermedades específicas

FENILCETONURIA

Figura 5: Metabolismo de la Fenilalanina



PRUEBA DE TAMIZAJE: FeCl_3 , prueba de Guthrie, fluorometría.

TIEMPO PARA MUESTRA DE TAMIZAJE NEONATAL: después del tercer día y antes de que el recién nacido cumpla una semana, es decir entre 48 y 72 horas pero luego de que el recién nacido haya iniciado su alimentación⁴⁹. La American Society of Pediatrics estableció que la muestra debe obtenerse en el momento del alta de la maternidad, es decir a las 48 horas de nacido, con un máximo de 7 días y dando tiempo a que el recién nacido pueda ser alimentado

TIPO DE MUESTRA: muestras de sangre seca periférica obtenidas en papel filtro tipo GH Healthcare o equivalente. Se impregna la sangre completamente en los espacios para la muestras con varias muestras de sangre en ambos lados de la tarjeta. Se deja secar por aproximadamente 4 horas o hasta que se encuentren completamente secas. Deben guardarse en una funda de polietileno con papel secante evitando la formación de humedad. El envío debe hacerse dentro de las 48 horas de obtenidas las muestras, aun-

⁴⁹ (<http://www.pediatria24.com/pediatria/recien-nacido/la-prueba-del-tamiz-neonatal-es-de-suma-importancia.html>)

10http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitaciontemprana/las_hiperfenilalaninemias._recomendacion_es_para_el_genetista_clinico.pdf

(<http://www.slideshare.net/ursulapedemonte/tamizaje-neonatal>)

que algunos expertos consideran que este lapso puede ser mayor siempre y cuando se evite altas temperaturas y la presencia de humedad.

El análisis de la muestra se debe tener en cuenta cualquier antibiótico o medicamento que el recién nacido este siendo administrado como otros procedimientos como transfusiones o diálisis.

VALOR DEL PUNTO DE CORTE: Cuando la concentración de Phe es mayor a 2,5mg/dl o 150 umol/L entonces se procede a la recitación del paciente para realizar pruebas de diagnóstico. De esta manera el algoritmo a realizarse es el siguiente: el lactante habrá tenido por lo menos 24 horas de lactancia.

La mayoría de estos programas han usado un valor de corte entre los 2 y 4 mg/% como un indicador de test positivo. El valor de corte considerado para la población cubana es de 3 mg/dL.

PRUEBA DE DIAGNÓSTICO: cuantificación de aminoácidos (Phe y Tyr) en plasma y orina a través de cromatografía de intercambio iónico. Cuantificación de la concentración de fenilcetonas en orina, por cromatografía de gases-espectrometría de masas. Cuantificación de pterinas en orinas por HPLC⁵⁰ y la determinación de la actividad de reductasa en eritrocitos determinación enzimática mediante biopsia hepática, carga oral o intravenosa de Phe y estudios moleculares.

GALACTOSEMIA

El disacárido galactosa se descompone en glucosa y lactosa en el intestino, que a la vez en convertido en glucosa mediante tres enzimas que son:

⁵⁰ http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-temprana/las_hiperfenilalaninemias._recomendaciones_para_el_genetista_clinico.pdf

Figura 6: Metabolismo de la galactosa

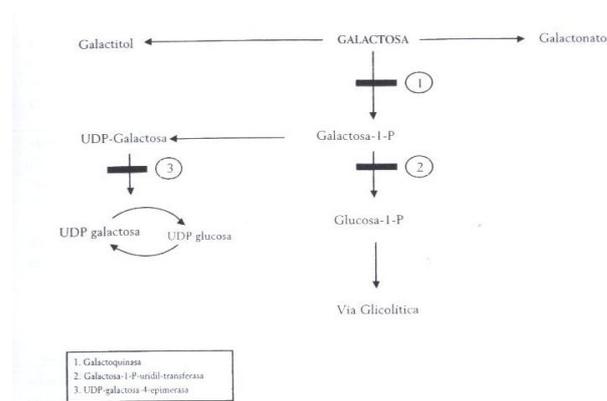


Figura 1. Metabolismo de la galactosa

Deficiencia de la enzima galactoquinasa

La deficiencia de la galactoquinasa es producida por una alteración en el cromosoma 17 q21-22 a través de herencia autosómica recesiva, por tanto no se realiza la fosforilación de galactosa a galactosa 1P y el exceso de galactosa se convierte en galactitol (cataratas) o excretada como galactosa.

Su incidencia es mayor en países Balcanes, en poblaciones gitanas y afroamericanas. Su incidencia es de aproximadamente 1:60000 recién nacidos

Deficiencia de la enzima galactasa-1-fosfato-uridil transferasa (galactosemia clásica).

Es producida por una alteración en el cromosoma 9p13 a través de herencia autosómica recesiva. Este desorden no permite la formación de glucosa 1 p y por tanto se acumula un exceso de galactosa 1 P y galactosa que se convierten en galactitol (cataratas) .Así mismo el exceso de galactosa-1-p , como también el galactitol producen alteraciones hepáticas, renales y cerebrales.

Deficiencia de la enzima uridín difosfato galactosa 4'epimesara

Es producida por una alteración en el cromosoma 1pter—1p21 a través de herencia autosómica recesiva. Esta enzima no permite la formación de uridíndifosfato de glucosa y

por tanto se acumula un exceso de galactosa 1 P y uridindifosfato de galactosa que se convierten en galactitol (cataratas). Los pacientes son asintomáticos.

PRUEBAS DE TAMIZAJE: Prueba en papel filtro seca para medir con fluorimetría, (SUMA)⁵¹

La prueba de Beutler, que permite la determinación de la galactosa-1-fosfato uridil transferasa

Método de Paiten y colaboradores que es un ensayo microbiológico para la determinación de galactosa y galactosa-1-P en forma cualitativa.

El ensayo de Fujimura y colaboradores que es un método enzimático fluorimétrico para la determinación de galactosa y/o galactosa-1-P mediante la reducción del NAD⁺ a NADH a través de la galactosa deshidrogenasa⁵².

TIEMPO DE TOMA DE MUESTRA PARA EL TAMIZAJE: a partir de las 24 previa ingesta de leche.

TIPO DE MUESTRA PARA EL TAMIZAJE: sangre de talón

VALOR DEL PUNTO DE CORTE: Concentración de D(+) galactosa mayor a 10mg/dL se considera un valor positivo.

PRUEBAS PARA EL DIAGNOSTICO:

Actividad de gal-1-P-uridil transferasa en eritrocitos.

Análisis de ADN para las mutaciones de la galactosemia en la misma muestra inicial.

Medición de galactosa total en suero.

⁵¹ <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/843/84322105.pdf>

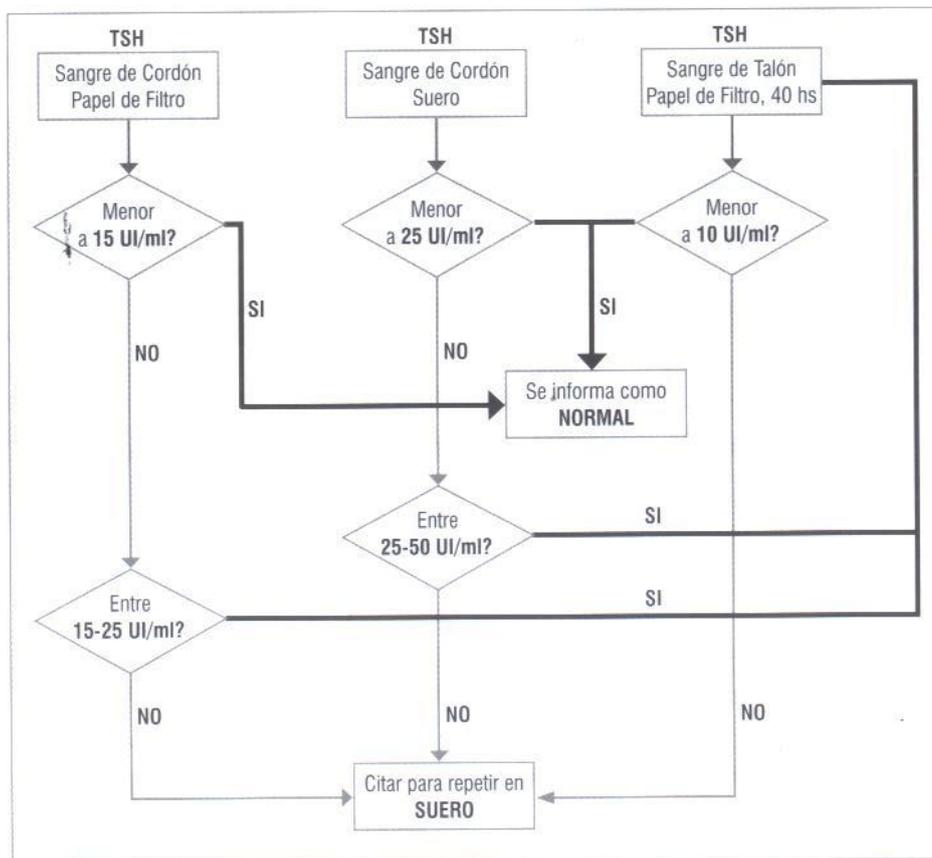
⁵² <http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EEkAulEpZuvEyhrOeA.php>

HIPOTIROIDISMO CONGENITO

PRUEBA DE TAMIZAJE

TSH:

Figura 7: Nuevo algoritmo teniendo en cuenta las 2 muestras de los niños



TIPO DE MUESTRA: sangre de cordón o sangre de talón

TIEMPO TOMA DE MUESTRA: a partir de las 24 horas, mejor a las 40 horas luego de que el niño normalizó su concentración luego de que subió su valor debido al frío.

TIEMPO PARA MUESTRA DE TAMIZAJE NEONATAL: La muestra debe tomarse entre las 48 y el quinto día de nacimiento.

TIPO DE MUESTRA: las muestras de sangre deben tomarse mediante una punción en el talón y colocarse directamente en el papel filtro.

VALOR DEL PUNTO DE CORTE: Concentración de TSH mayor a 10uU/mL se considera un valor positivo.

PRUEBA DE DIAGNOSTICO:

Dosajes en suero de TSH, hormonas tiroideas (T3, T4, T4Libre) y tiroglobulina.

Rx de rodilla izquierda (e. osea).

Ecografía tiroidea.

Centellograma tiroideo con tecnecio 99.

Determinación de anticuerpos antireceptor de TSH maternos. Si tiene antecedentes maternos de patología tiroidea se miden anticuerpos (TPO, ATG, TRAB)

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

PRUEBA DE TAMIZAJE: se mide la hormona 17-hidroxi-progesterona. La interpretación de la concentración de la hormona 17 OHP en neonatos e infantes debe tener en cuenta de que esta es influenciada por factores como la edad gestacional , edad cronológica al momento de la toma de las muestras, sexo, peso al nacimiento , estrés, y otros como la concentración de estero ideos que se producen en la corteza adrenal fetal⁵³.

TIPO DE MUESTRA: sangre de talón

TIEMPO TOMA DE MUESTRA: a partir de los dos días puesto que es importante considerar que en el recién nacido se produce un aumento fisiológico de 17OHP antes de las 48 h de vida como respuesta al estrés del parto, por lo que la muestra debe recolectarse después del segundo día de vida. En caso de los neonatos prematuros se presenta una alta incidencia de falsos positivos a causa, probablemente de una fragmentación de

⁵³ OCHETTI M, SOBRERO G, SILVANO L, NIEVA V, DIPOI M, TKALENKO N, SIGNORINO M, MARTÍN S, TESTA G, MUÑOZ L, MIRAS M. Pesquisa Neonatal De Hiperplasia Adrenal Congénita: Niveles De Corte De 17-Oh-Progesterona En Una Población De Córdoba, Argentina

la 17 OHP disminuida por inmadurez de la función hepática, como también a causa de una síntesis aumentada de 17 OHP a causa del estrés que sufren los prematuros; todo esto impide la formulación de un valor de corte único para todos los neonatos.

VALORES NORMALES DEL CUT OFF: La literatura científica no dicta claramente cuál es el punto de corte para determinar un resultado de la prueba de pesquisa como normal o anormal. En tal caso, la European Society for Paediatric Endocrinology y la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society establecen que cada laboratorio de Pesquisa neonatal para HAC debe definir sus propios puntos de corte.

Como valor referencial podemos tomar la línea de corte de 55 nmol/L (40,15 ng/ml), de acuerdo al fabricante del equipo SUMA, La Habana, Cuba.

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO: cortisol en sangre, androstenediona, actividad de la renina plasmática, nivel de aldosterona plasmática y cariotipo.

La prueba de laboratorio puede realizarse por enzoinmunoensayo competitivo.

d. Control del calidad: fases pre analíticas, analíticas y post analíticas

De acuerdo a Hannon⁵⁴ un tamizaje neonatal es un sistema formado con 6 componentes: educación, tamizaje, seguimiento, diagnóstico, tratamiento y administración, y evaluación. El tamizaje neonatal es un programa completo e integral que se diseña e implementa de acuerdo a las limitaciones geográficas, económicas y políticas de la población para la cual está diseñada su oferta.

El tamizaje neonatal se considera con las siguientes diferentes fases de:

- **Pre analítica:** educación prenatal y colecta de muestra y su envío
- **Analítica:** realización de pruebas de laboratorio
- **Pos analítica:** educación, diagnóstico, tratamiento y administración, servicios de seguimiento ancilleria y evaluación de resultados.

⁵⁴ W. Harry Hannon, PhD et all. Newborn Screening System Performance Evaluation Assessment Scheme (PEAS) .Semin Perinatol. 2010 Apr;34(2):105-20

Consideraciones pre-analíticas

Personal: se refiere al reclutamiento, selección, contratación del personal y competencias del personal.

Educación prenatal: incluye la preparación y distribución de los materiales de para la educación de los padres de familia, como también del material para los profesionales.

Tamizaje

Porta muestra, recolección de la muestra y seguimiento de la misma, y recepción de la muestra.

Seguridad del laboratorio

Entrenamiento y programa de la seguridad de los laboratorios, programa de seguridad.

Consideraciones analíticas

Proceso de pruebas de laboratorio

Los laboratorios deben contar con los respectivos permisos de licenciamiento y programas de seguridad de la calidad. Se incluyen los manuales de procedimientos y el de aseguramiento de la calidad.

Manuales de procedimiento

1. Se basa en las normativas ecuatorianas citadas, el manual de cumplimiento de los procesos de laboratorio
2. Se debe actualizar en tanto se realicen cambios en los procedimientos, con su respectiva fecha y personal responsable.
3. Los procedimientos que ya no se utilizan deben ser archivados como tal con fecha y personal responsable, reemplazando con el procedimiento nuevo.
4. El manual debe ser revisado por lo menos una vez al año por el supervisor responsable
5. El manual debe estar a disponibilidad inmediata de todos los usuarios del laboratorio.
6. Debe existir un protocolo para acciones de emergencia cuando falle la metodología de la prueba

7. Debe existir un protocolo que asegure que los usuarios utilizan adecuadamente el manual

Programa de Aseguramiento de la Calidad

1. Debe existir un programa escrito de seguridad de la calidad para el laboratorio
2. Se debe presentar una documentación escrita de la revisión periódica del programa de SC
3. Todos los documentos relacionados a la SC deben ser revisados y documentados
4. El plan de SC debe definir un proceso de control de calidad para todas las acciones del laboratorio.
5. El manual de SC debe especificar procesos para los siguientes:
 - 5.1 Resolución de problema a través del compartir resultados de cumplimiento de la calidad.
 - 5.2 Revisión de la efectividad en corregir acciones a través de un equipo competente.
 - 5.3 Prevenir la recurrencia de problemas ya identificados
 - 5.4 Obtener información para evaluar la validez clínica de las pruebas de tamizaje.
 - 5.5 Comparar pruebas de tamizaje con pruebas confirmatorias y resolver cualquier discrepancia.
 - 5.6 Los métodos que utilizan materiales para el control de calidad deben especificar lo siguiente:
 - 5.6.1 Número, tipo y frecuencia de los controles de pruebas para cada procedimiento analítico
 - 5.6.2 Un proceso idéntico para analizar los controles y muestras de los pacientes
 - 5.6.3 Un criterio aceptable con acciones correctivas en caso de que un sistema se salga de control.
 - 5.6.4 Un protocolo para detectar y corregir errores que resulten si un sistema de pruebas falla.

- 5.6.5 Un protocolo para detectar y corregir errores que pueden ser causados por impericia del operador.
- 5.6.6 La utilización de materiales de control deben cumplir los requisitos de la norma específica, en nuestro caso es la referente a la de funcionamiento de laboratorios clínicos, incluyendo:
 - 5.6.6.1 Un procedimiento para validar la concentración de materiales de control
 - 5.6.6.2 Un procedimiento para establecer los límites de exactitudes de los controles
 - 5.6.6.3 Un procedimiento para establecer los límites de precisión de los controles
 - 5.6.6.4 Un procedimiento para monitorear ensayos exactos basados en resultados de control
- 5.7 Validación de los calibradores y estándares de ensayo, que deben regirse a la norma del funcionamiento de laboratorios clínicos
- 6. Validación del método.

Instrumentación de los laboratorios

Los instrumentos deben ser calibrados y mantenidos apropiadamente para dar resultados de calidad. La calibración debe ser documentada, debe ser eficiente, efectiva y a tiempo. Operaciones de instrumentación, los procedimientos y entrenamientos de los usuarios deben ser registrados.

Asegurando calidad, validación de los instrumentos, documentar el mantenimiento y la capacitación de los usuarios y verificación de los parámetros utilizados.

Insumos y reactivos

Calidad y cantidad, se refiere al almacenamiento adecuado de los insumos y reactivos, teniendo en cuenta su fecha, lote y caducidad.

Ambiente de trabajo

Se refiere a las condiciones de laboratorio como son la temperatura, humedad, etc., necesarias para obtener resultados óptimos. Debe existir un protocolo escrito para estos fines tanto para las pruebas como los equipos.

Ambiente de laboratorio

Se refiere a las condiciones de laboratorio ambientales aceptables y que deben ser registradas, de acuerdo a los requerimientos de la empresa fabricante de los instrumentos, se debe documentar las acciones correctivas para el medio ambiente, y espacio debe ser el adecuado con las medidas de paso, entrada y salida de los usuarios.

Condiciones post analíticas

1. Se refiere a los resultados de las pruebas de tamizaje, reporte de resultados y almacenamiento de reportes. Los resultados deben ser realizados con exactitud y además entregados a tiempo. Las pruebas deben ser registradas a diario, sus medidas correctivas y las tendencias de los valores de los resultados en medidas estadísticas.
2. El reporte de los resultados debe regirse a un programa de AC garantizado con una política del laboratorio, que determine que el resultado llegue a tiempo al paciente por las diferentes vías de comunicación.
3. Se debe considerar su almacenamiento respectivo con las normas de seguridad legal y física.
4. Seguimiento y apoyo con los resultados del diagnóstico, educación a los padres de familia, asesoramiento y gestión médica. Este es un proceso de mucha importancia en el tratamiento del paciente que obtuvo un resultado positivo, para garantizar la mejoría del paciente.
5. Todo programa de tamizaje debe ser evaluado periódicamente a través del cumplimiento de indicadores. Así se evalúa tanto los procesos como el progreso. Los indicadores deben ser determinados con todos los usuarios del programa y permitirá obtener retroalimentación para cada condición tamizada y poder investigar diferencias no explicadas entre resultados de tamizaje

y condiciones clínicas, además de diferencias entre tamizaje y diagnóstico, acciones correctivas del programa y protocolos para la recitación.

Debemos agregar que también existe el esquema de cumplimiento y evaluación del performance, el llamado Performance Evaluation Assessment Scheme (PEAS) cuyo interés es la de evaluar todo el programa en la dimensión de sus varios componentes.

Usualmente se consideraba dentro del control de calidad a varios procesos importantes como el proceso de transporte de la muestra al laboratorio, sin embargo se creó el esquema de cumplimiento y evaluación del desempeño, el llamado "performance evaluation assessment scheme" (PEAS) cuyo interés es la de evaluar todo el programa en la dimensión de sus varios componentes.

A continuación se describen 5 áreas que deben ser consideradas para el PEAS con los indicadores que diseñen cada programa respectivo.

Los 5 puntos a tener en cuenta son los siguientes

Educación

Debe existir en las tres áreas pre analítica, analítica y pos analítica. Debe ser del tipo SMART (Específico, Medible, Alcanzable, Relevante y en relación al Tiempo). Existen dos áreas que son la planificación y la evaluación.

Planificación

El plan debe presentar su misión, metas y objetivos,

Se debe considerar los siguientes integrantes: profesionales de la salud pública, proveedores de la salud incluidos obstetras, parteras, médicos familiares, pediatras e instructores de parto; padres de familia y políticos.

Evaluación

Se deben considerar el ambiente cultural, nivel apropiado de alfabetismo y distribución y utilización.

Administración

Se consideran las políticas y procedimientos del programa, como una plan de comunicación, administración.

Financiamiento

A través de un sistema contable se presenta un plan de negocios para detallar el financiamiento de los siguientes costos:

Pruebas de tamizaje, recitación, actividades educacionales, pruebas de diagnóstico, asesoramiento, capacitación a los empleados, sistema informático, etc.

e. Sistema de información computarizado

Debe tener la capacidad de integrarse con otros sistemas informáticos que permitan la migración de datos, especialmente que permita la evaluación del paciente. Un sistema basado en el paciente que lleve información desde el nacimiento hasta el estado actual del paciente. Se debe tomar en cuenta tanto el alcance o la extensión del mismo como un sistema integral del mismo.

9. CRITERIO PARA LA OFERTA Y DEMANDA EN ECUADOR**viii. Población de recién nacidos en Ecuador: demanda**

Para la propuesta de una normativa del TNG es importante tener en cuenta la población a la cual será ofertada, así conocemos que la población de RN de acuerdo a las proyecciones del INEC en el año 2011 fue 315.980. De acuerdo a los datos presentados por la Misión Manuela Espejo, las PCD representan una prevalencia de 2,47 x 100 000 habitantes, de las cuales aproximadamente el 25% presentan discapacidad intelectual y de los cuales un 48% es de origen prenatal con un 28,5% aproximadamente de origen genético. Es importante realizar una proyección hacia las provincias de Ecuador que cuentan con mayor número de niños y son las correspondientes a Guayas, de acuerdo con las estadísticas del INEC 2010. Adicionalmente de acuerdo con los “Indicadores Básicos de Salud 2010”, otras mal formaciones congénitas se encuentran dentro de las 10 primeras causas de mortalidad infantil”. Finalmente, cabe recalcar que nuestro país se ha comprometido, de acuerdo con los Objetivos del Milenio dictados por las Naciones Unidas, a alcanzar la meta de reducir en dos terceras partes la mortalidad de los niños menores de 5 años, entre 1990 y 2015. Por tanto, estos indicadores son estadísticas

que apoyan las intenciones de poner en funcionamiento un programa para reducir las enfermedades detectadas por el TNG.

De acuerdo a datos estadísticos del Ecuador, se cuenta con un estudio de HC realizado entre el 2008 y 2009 en el Hospital General Dr. Enrique Garcés de Quito con una incidencia de 1 en 1.750 nacidos vivo; de igual manera para la HSC se tiene una incidencia referencial de 1/10 000 a 18 000 nacimientos, para PKU de 1/8.967 nacimientos, de 1/60 000 para galactosemia.

ix. Instituciones: responsables

El MSP como organismo rector de la salud es el responsable de implementar y mantener la oferta sostenida del TGN con acceso universal, a través de las distintas unidades de servicios médicos y el laboratorio central de tamizaje

x. Servicios de salud y laboratorios: oferta

En Ecuador los servicios de salud son ofrecidos en un 73,2% desde el sector privado y en un 26,8% desde el sector público, el cual cuenta con 230 puestos de salud, 1226 sub centros de salud, 140 centros de salud y 1306 dispensarios médicos. A través de estos centros de salud se mantendría la oferta continua de las pruebas del TGN. Es decir el MSP será el responsable de ofertar el TGN a nivel de la Red Pública de Salud como en los hospitales y clínicas.

En cuanto a la oferta operativa se debe contar con los equipos de laboratorio clínico adecuados ya que son esenciales para lograr resultados óptimos. Este laboratorio podría actuar como laboratorio de referencia a nivel nacional, ser quien ejecute y supervise a sus laboratorios locales, los que a través de la red de servicios coordine y logre la ejecución de las pruebas del TGN.

Laboratorio de referencia nacional que debe ser encargado de coordinar, supervisar, evaluar y ser ejecutor del control de calidad externo a la Red de Laboratorios de Pesquisa Neonatal. Esta institución sería la encargada de la gestión del sistema informático para el seguimiento, evaluación y control de las actividades requeridas del programa y

así establecer indicadores de salud como factores de riesgos en la población. Además es necesario mantener un sistema de control de calidad en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos.

Esta institución será la encargada de la gestión del sistema informático para el seguimiento, evaluación y control de las actividades requeridas del programa y así establecer indicadores de salud como factores de riesgos en la población. Es decir debe mantener un sistema de vigilancia epidemiológica. Además es necesario mantener un sistema de control de calidad en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos.

xi. Tiempo y tipo de toma de muestras para el TGN

Las muestras de sangre que pueden obtenerse para el análisis del TGN pueden ser del cordón umbilical o talón del pie. Sin embargo la muestra ideal es aquella que se toma a partir de las 48 horas de vida de neonato, luego de que se le administre una dieta proteica y de carbohidratos que permita el desarrollo del metabolismo del neonato y así poder medir sus metabolitos. De igual manera en este tiempo los niveles hormonales ya habrán alcanzado su nivel normal luego del periodo del estrés del parto. Las muestras de cordón umbilical no permiten medir los niveles adecuados de los analitos buscados con excepción del hipotiroidismo congénito para lo cual se ha establecido una línea de corte.

xii. Rentabilidad Social y Costos

Rentabilidad Social

La evaluación económica o la rentabilidad de un programa sanitario es un análisis necesario para medir la eficiencia del mismo, que permite evaluar el rendimiento de todos los recursos empleados para obtener los resultados requeridos.

Los recursos empleados se valoran usualmente en dinero mientras que los resultados o efectos del programa se valoran a través de parámetros no monetarios de otra condición como son los indicadores de mortalidad, morbilidad, incapacidad o "años de vida ajustados por calidad". Así se relaciona el costo de los recursos empleados con la obtención de resultados o beneficios, requeridos u ofrecidos por un programa.

Existen tres formas de evaluación económica de programas sanitarios que dependen del tipo de medida para evaluar los efectos de los mismos. Estas formas son el análisis coste-efectividad, el análisis coste-utilidad y el análisis coste-beneficio.

Para el primer caso, el análisis coste-efectividad mide los efectos en unidades físicas como son el número de casos prevenidos, casos detectados, días de incapacidad evitados, años de vida ganados, vidas salvadas, etc. Este método se utiliza para comparar programas cuyos efectos son medibles en las mismas unidades y no permite analizar cuánto se ha ganado o perdido sino se hubiera puesta en marcha el programa.

El segundo método, el análisis coste-utilidad es una forma parecida a la anterior en el que la efectividad se valora en unidades de componente subjetivo o utilidad, como el utilizado con “*años de vida ajustados por calidad*”. Esta forma tiene la ventaja de comparar programas con efectos clínicos diferentes, debido a que permite homogeneizar en una unidad tales efectos. Un ejemplo específico es el de los programas para insuficiencia renal tratada con diálisis o con trasplante renal.

El tercero, el análisis coste-beneficio mide costes y efectos en unidades monetarios. Al estandarizar estas variables en los mismos componentes monetarios, se puede conocer la rentabilidad directa del programa. Este tipo de análisis permite hacer un análisis del riesgo o beneficio de no realizarlo y es no es útil para priorizar diferentes programas sanitarios.

Aun cuando se consideren cualquiera de estos análisis, es importante tener claro los objetivos del estudio, haberlo comparado con otras alternativas en relación a los usuarios.

En relación a la evaluación de programas de prevención de minusvalía a través de la detección precoz y tratamiento de las enfermedades congénitas, como es el caso del TGN, pueden ser evaluados económicamente a través de su rentabilidad social al comparar sus costes y beneficios sociales. Es decir se realiza un análisis coste beneficios, en las mismas unidades.

Costos

En cuanto a los costes se puede calcular la pérdida monetaria de ingresos en el hogar, cuando uno de los padres deja de trabajar para atender las necesidades de su hijo enfer-

mo, aunque la valoración puede ser difícil por ser un costo intangible. Es importante tener en cuenta que existen otros costos intangibles como los aspectos morales, éticos, sociales y políticos del programa. Otros costes son los relacionados con la realización de un protocolo de vigilancia y control clínico bioquímico de las enfermedades tamizadas y diagnosticadas. Así los costos se dividen en los relacionados al control clínico, control bioquímico y los beneficios que se refieren a los costos evitados al tratar a tiempo la enfermedad detectada. Dentro de estos últimos debemos considerar a aquellos relacionados con los cuidados a largo plazo de la persona con la enfermedad detectada sin haberle dado el tratamiento adecuado y las pérdidas de productividad.

En cuanto a los beneficios se encuentran los directos e indirectos. Dentro de los beneficios directos se encuentran los costes generados por cuidados a retrasados mentales, como los costes de institucionalización y crianza de PCD, como los costes de su educación y el ahorro en el diagnóstico. Entre los beneficios indirectos se considera a las pérdidas de producción de los niños afectados como la de sus madres que dejan de trabajar para atender a sus hijos. Entre los beneficios intangibles se consideran a los de evitar la deficiencia mental.

En cuanto a las pruebas de tamizaje se debe tener en cuenta su sensibilidad y su especificidad. Pues es claro que se debe considerar el costo y desgaste emocional tanto de los resultados falsos positivos como falsos negativos. Se debe analizar los costos de las tomas de muestras para tamizaje ya sean en una sola toma o en dos tomas. Así al tomar la muestra antes del egreso del hospital de la madre, se realiza un solo examen a menor coste y con mayor cobertura, con el riesgo de tener más falsos positivos o negativos, a diferencia de si la muestra se toma después del egreso de la madre y disminuyendo la cobertura con la ventaja de encontrar mayor frecuencia de verdaderos positivos y negativos. *De igual manera al descender el punto de corte las pruebas implicaría un incremento en la frecuencia de falsos positivos con posible implicaciones en la especificidad, valor predictivo positivo y costes de la prueba.*

xiii. Barreras y oportunidades para el TGN

Barreras:

- Falta de una normativa nacional que garantice la oferta sostenida del TGN dentro de los niveles de referencia a nivel de regiones.
- Falta de un sistema nacional de salud consolidado que garantice la viabilidad logística, técnica, profesional y financiera del TGN, desde la promoción del tamizaje, obtención y recepción de la muestra; realización de las pruebas de tamizaje como diagnóstico a nivel de laboratorio clínico; recitación en caso necesario; referencia al médico especialista para su tratamiento como el manejo de la enfermedad a nivel familiar.
- Falta de conocimiento y manejo clínico de algunas de las enfermedades tamizadas en el TGN por parte del personal de salud: médicos generales, pediatras, enfermeras y bioquímicos clínicos, desde el nivel de diagnóstico como tratamiento.
- Falta de promoción de la oferta del TGN hacia las futuras madres de familia desde el nivel de educación respecto al riesgo de transmitir alguna de las enfermedades tamizadas por el TGN a sus hijos; el manejo y tratamiento en caso de padecer la enfermedad; los beneficios y riesgos de las pruebas de tamizaje; las pruebas de tamizaje como el manejo familiar en general.

Oportunidades:

- Voluntad política del gobierno actual.
- Comisión técnica del MSP encargada de la implementación del TGN a nivel piloto: asesoramiento al personal médico por parte de expertos internacionales con respecto al manejo clínico de las enfermedades del TGN como a las referencias técnicas de los equipos de laboratorio clínico para el tamizaje y el diagnóstico de las enfermedades del TGN.
- Los programas de salud pública como los de vacunación o nutrición pueden ser de apoyo para la viabilidad del programa de TGN.
- Experiencias locales comunitarias en el Ecuador que pueden servir como referencia para la implementación del TGN hacia la población ecuatoriana.

- Experiencias exitosas y de fracaso de países vecinos en relación al TGN, que pueden servir de referencia para la implementación del mismo en nuestra población.
- La Asamblea Nacional ya aprobó el proyecto de ley de las enfermedades raras, dentro de las cuales se incluirían las genéticas como las incluidas dentro del TGN.
- La Asamblea Nacional ha revisado el proyecto de ley a las Discapacidades y se encuentra aprobada.

C. CRITERIOS PARA EL TGN

10. NORMATIVAS DE OTROS PAÍSES

xiv. México

México es un país con una amplia experiencia en relación al TNG y por tanto a nivel administrativo como político presenta una estructura muy extensa y organizada para la oferta de estas pruebas. El TN se inició formalmente en 1988 a través de la Norma Técnica 321,4 y hoy en día es obligatoria para todos los centros que brindan atención materno infantil, según lo establece la Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, para la prevención y control de los defectos al nacimiento.

Esta normativa contempla los principales defectos prevenibles o susceptibles de diagnóstico temprano; además incluye acciones de prevención y control que mejoren los cuadros epidemiológicos principales en relación a las tasas de morbilidad y mortalidad perinatal.

Entre las principales enfermedades metabólicas que detecta el TGN se incluye las de carácter endócrino como el hipotiroidismo congénito, la hiperplasia suprarrenal congénita; los defectos del metabolismo de los aminoácidos y ácidos orgánicos; los defectos de la oxidación de los ácidos grasos; fibrosis carbohidratos; defectos quísticos; enfermedad de orina de jarabe de maple; homocistinuria.

En cuanto a las pruebas confirmatorias que no se incluyen en el TNG pero sí se recomienda se encuentra las siguientes pruebas confirmatorias: Perfil tiroideo completo (TSH, T4, T3) ; Perfil asteroideo, prueba de estimulación con ACTH, genotipificación . Cuantificación de aminoácidos, mediante cromatografía de líquidos de alta resolución, cuantificación de ácidos orgánicos mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Electrolitos en sudor, genotipificación

Las muestras se recogen en todas las unidades de salud con atención a partos y recién nacidos. La toma de muestra para las pruebas del TGN se toman en la primera media hora

de vida, a través del estudio de la sangre del cordón umbilical o entre los tres y quince días posteriores al nacimiento, mediante una muestra de la sangre de talón.

xv. Costa Rica

Los estudios de las pruebas del TGN inician a partir de la década de los 70 a pacientes con retardo mental y otras discapacidades debidas al hipotiroidismo congénito y enfermedades metabólicas hereditarias. Los servicios médicos a través de los cuales se oferta el TGN son los llamados Equipos Básicos de Atención Integral en Salud (EBAIS) hasta los servicios más especializados del Hospital Nacional de Niños. El servicio del TGN inicia desde la consulta prenatal y/o la maternidad en donde se realiza el parto, ya que se informa a la madre mediante un folleto explicativo. Se registra la realización del TGN en el denominado Carné de Salud del Niño, en donde se registra el esquema de vacunación, en el casillero "Prueba Metabólica". Al tomar la muestra de sangre se registra una boleta con datos personales del niño, teléfono y la dirección de la madre para su localización en caso de un resultado positivo. Es importante recalcar que esta boleta se registra con una copia para el expediente del niño y otra para el centro de recolección correspondiente, la cual lleva en su extremo derecho adherido el papel filtro para la muestra. Ambas papeletas presentan el mismo número y código de barras, para automatizar el sistema de recepción y codificación de la muestra. La muestra con la sangre seca es estable por mucho tiempo y se la permite enviar a través del correo regular o del correo interno creado para el Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo, que es parte del I Centro para la Prevención de Discapacidades.

Las enfermedades que se detectan en el tamizaje neonatal simple son la fenilcetonuria (PKU), la enfermedad del jarabe de arce (MSD), galactosemia y los defectos hormonales como el hipotiroidismo congénito (HC) y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). De igual manera, las enfermedades consideradas en el tamizaje de alto riesgo son la homocistinuria, cistinuria, tirosinemia, trastornos del ciclo de la urea, la hiperglicinemia no cetósica, enfermedad de Hartnup, síndrome de Fanconi (Cistinosis), intolerancia hereditaria a la fructosa, mucopolisacaridosis y el Síndrome de Lesh-Nyhan, así como trastornos hereditarios del metabolismo de las lipoproteínas. Las pruebas iniciales de laboratorio para el tamizaje neonatal se refieren a aquellas determinadas por las con-

centraciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y de la hormona 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), que se analizan por un método inmunofluorométrico (IFMA) automatizado, con la tecnología Auto Dissociation Enhancement Lanthanide Fluorometric Immunoassay (AUTODELFIA). Para el tamizaje de los aminoácidos fenilalanina y leucina se emplean pruebas clásicas de inhibición bacteriana de Guthrie (BIA). La galactosa se analiza a través del método enzimático- fluorométrico (EFA). Una vez que se detectan estas enfermedades entonces se realiza su diagnóstico, tratamiento y seguimiento en las Clínicas de Enfermedades Metabólicas Hereditarias del Servicio de Genética y Metabolismo y en el Servicio de Endocrinología, ambos localizados en el HNN.

La toma de muestra se la realiza en niños desde los 4-7 días de edad. Las muestras son gotas de sangre a través de la punción capilar en el talón del niño, en un papel filtro llamado tarjeta de Guthrie (Schleicher & Schuell 903).

Existe un solo sitio para la realización de las pruebas del TGN que es el Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo o Laboratorio Central de Tamizaje.

La confirmación o exclusión del diagnóstico generalmente se logra realizar en un máximo de tres días, la mayoría de las veces de uno a dos días después de que la familia es notificada de un resultado positivo en la muestra inicial. Estudios moleculares de ADN, dirigidos a la identificación de mutaciones en la fenilcetonuria y la galactosemia.

xvi. Uruguay

El Uruguay presenta una amplia experiencia en cuanto al TGN apoyado de un Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal desde 1990. Es de carácter obligatorio dentro de todas las maternidades públicas y privadas. Desde el año 2007 se extendió su cobertura a 20 enfermedades genéticas con el espectrómetro de masas tándem.

Las pruebas que se detectan son fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, hiperplasia renal congénita, deficiencia de la acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media;(AMM). La toma de muestra va desde el nacimiento hasta los 40 días de nacido, sea en sangre seca o suero sanguíneo.

xvii. Panamá

Presenta una Ley de Creación del 2007 en la cual se detectan enfermedades metabólicas y endócrinas, como la fenilcetonuria, hipotiroidismo, fibrosis quística, galactosemia, glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, hemoglobinopatías, HSC. La toma de muestra se la realiza desde el nacimiento hasta los 28 días. Es obligatoria a nivel nacional para todas las instalaciones de salud públicas y privadas. MSP: gratis

xviii. Argentina

Este país presenta una normativa apoyada en varias leyes que determinan el tamizaje de fenilcetonuria e hipotiroidismo, en muestras de sangre. Su normativa describe desde la elaboración de la tarjeta con los datos personales del recién nacido y la toma de la muestra de sangre, que realiza el profesional que firma el acta del recién nacido. El Servicio Social es quién se responsabiliza en caso de que el recién nacido tenga que ser recitado por un valor anormal y se necesite realizar su diagnóstico, o debido a una muestra de sangre mal tomada.

Formulario de Recitación para pacientes del screening

Este formulario sirve para el que Servicio Social recite al neonato, permite su seguimiento, su localización, y en caso de que no sea exitoso la recitación entonces permite la notificación al Consejo del Niño, Niña y Adolescente, para su localización que al no ser realizada entonces se notifica al Juez de Turno que a su vez notifica al hospital que solicitó la intervención del neonato. Para esto entonces la historia clínica del neonato deberá incluir las derivaciones del tratamiento, la no concurrencia a la recitación.

xix. Paraguay

Este país cuenta con la Ley N° 2.138 que creó el Programa de Prevención De la Fibrosis Quística y Prevención del Retardo Mental provocado por el Hipotiroidismo Congénito y la Fenilcetonuria.

D. DESARROLLO DEL TGN

Fue en 1902 el investigador Garrod quien inicia el tamiz o escrutinio de los recién nacidos para detectar los Errores Innatos del Metabolismo. En 1934 se intentó diagnosticar la fenicetonuria a través de una prueba bioquímica como es la utilización del cloruro férrico. En 1961 fue Guthrie quien desarrolló un método de inhibición bacteriana para su diagnóstico; en 1963 en conjunto con Susi logran desarrollar mejores técnicas para este fin⁵⁵.

Son varios los países que han realizado el esfuerzo para ofrecer sostenidamente este tipo de pruebas a su población a través de sus servicios de salud, con el fin de bajar los índices de morbilidad y mortalidad de la población. A nivel internacional fue la “Comisión de Energía Atómica Internacional” (2005) que inició el trabajo del TGN para tamizar el hipotiroidismo congénito, cuyo trabajo ha ido evolucionando en diferentes niveles en distintos países de acuerdo con sus prioridades en atención a las necesidades de los cambios sociales dados por las transiciones demográficas⁵⁶.

En los países de América Latina, el TGN presenta diferentes niveles de desarrollo debido a su población, sus cambios demográficos, su geografía y la diversidad de sus sistemas de salud y económicos. Estas pruebas iniciaron a mediados de los años 70s y podemos citar los diferentes niveles de oferta que los diversos países ofrecen para el TGN. Países como Cuba, Costa Rica, Chile y Uruguay responden efectivamente a la población con programas completos para el tamizaje. Otros países como Colombia, Paraguay, Venezuela, Nicaragua y Argentina ofrecen programas de capacidad intermedia, mientras que países como Guatemala, República Dominicana, Bolivia, Panamá y Ecuador presentan programas mínimos sin una organización de respaldo. Sin embargo, pese a esta variación dentro de los países latinos, se concluye que el TGN se ha visto respaldado en programas sustentables incrementando su cobertura, que existe una mayor participación de las entidades gubernamentales de salud y que la integración de organizaciones

⁵⁵ Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva derechos reservados, Copyright © 2004: Federación Mexicana de Patología Clínica, AC Revista Mexicana de Patología Clínica Número 3 Julio-Septiembre 2008)

⁵⁶ Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Newborn Screening© SSIEM and Springer 200710.1007/s10545-007-0647-2 Introducing new screens: Why are we all doing different things? R. J. Pollitt)

involucradas con las sociedades científicas como los organismos de control de calidad es mucho mayor cada vez⁵⁷.

De acuerdo con datos estadísticos⁵⁸ se conoce que son cerca de 11.2 millones de infantes que nacen en América Latina cada año. En el 2005 se estimó que el 49.3% de esta población fue examinada con el TGN, por tanto, se concluye que fueron 5.7 millones de recién nacidos que no tuvieron acceso a este tipo de tamizaje.

Cabe nombrar ligeramente que los diferentes países latinos presentan diferentes indicadores de salud, así Argentina, Cuba, Costa Rica y otros muestran un gasto en salud significativo, de tal manera que a diferencia de otros países como el nuestro, Bolivia y Perú reflejan menores gastos en la salud pública. Estas diferencias se ven reflejadas en la implementación de programas sostenibles para ofrecer el TGN. Adicionalmente, otro indicador de salud, como es el índice de mortalidad infantil, también es un fiel reflejo de la capacidad que han tenido los países en la oferta sistemática del TGN. Así vemos que países como Cuba y Chile que tienen valores de 7.3 y 8 por 1000 nacidos vivos, respectivamente, presentan un contraste con otros países como Bolivia y Haití. ⁵⁹(BORREJO).

Finalmente, debemos tener en cuenta que nuestra población latina presenta cuatro grupos étnicos: europeos, mestizo, indígenas y afro-descendientes. Esta distinción es necesaria para considerar las diferentes susceptibilidades o predisposición para el desarrollo de las enfermedades genéticas.

En los EEUU el TGN tiene sus orígenes desde 1960, siendo el primer cribado sistemático y de cobertura poblacional permitiendo el mejoramiento de la calidad de vida de los recién nacidos y sus familias. Los EEUU carecen de una política nacional centralizada por tanto, cada estado ofrece un tamiz de acuerdo con sus políticas. Desde el año 2009 la mayoría de los estados ofrecen el llamado tamizaje neonatal por MS/MS, una técnica de separación e identificación múltiple de compuestos o analitos que se fundamentan en

⁵⁷ Borrajo Gustavo. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21 the century. *J Inborn Dis* (2007) 30: 466-481

⁵⁸ Borrajo Gustavo. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21 the century. *J Inborn Dis* (2007) 30: 466-481

⁵⁹ Borrajo Gustavo. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21 the century. *J Inborn Dis* (2007) 30: 466-481

el patrón específico de fragmentación iónica de cada compuesto, y en la separación-detección de cada especie iónica según su relación masa/carga.

E. EL FUTURO DEL TGN

El estado de arte del TGN ha llegado a un período de amplia cobertura. Las tecnologías de “microarrays” y “gene-scanning” en el campo de la genética molecular, nos permitirán a futuro tamizar un ilimitado número de enfermedades aún cuando su complejidad y costo sean desalentadoras. De igual manera, el ensayo enzimático “multiplex enzyme” que utilice MS/MS permite realizar el tamizaje para una variedad de enfermedades como las de depósito de los lisosomas, cuyo tratamiento de reemplazo enzimático será un reto para los sistemas de salud, tanto a nivel científico como financiero.⁶⁰

Por tanto, nuestra interrogante es la de conocer qué necesidades presentarán los defensores de las políticas de salud. Las diferentes variaciones en las prácticas de tamizaje en los países desarrollados sugieren que implementar políticas racionales es un proceso complejo. Para tamizajes específicos como la deficiencia de la biotinidasa o hiperplasia adrenal congénita, el costo económico es decisivo. El costo será evaluado con los beneficios, y más aún la presión de grupos de interés. Sin embargo, es importante recalcar cuáles son las evidencias científicas, clínicas y procesos operacionales, los que deben determinar su impacto aún cuando debemos considerar su costo. La extendida saga de la utilización del MS/MS demuestra que no siempre se utilizan los factores críticos citados para su puesta en funcionamiento⁶¹.

III. PROPUESTA DE NORMATIVA TECNICA PARA EL LABORATORIO DE TN

- A. Identificación y flujo de muestras
- B. Infraestructura Física
- C. Equipos y Reactivos para Laboratorio
- D. Equipo Técnico y Humano

⁶⁰ (Fletcher 2006; Gelb et al 2006).

⁶¹ POLLIT. RJ. Introducing new screens: Why are we all doing different things? J InheridMetab Dis (2007), 30: 423-429.

E. Sistema Informático

F. Control de Calidad

A. IDENTIFICACIÓN Y FLUJO DE MUESTRAS

1. Verificar que la identificación del paciente y su muestra sean las correctas tanto en la cartilla de registro como en la cartilla de impregnación de la muestra.
2. Tipo de muestra de sangre: sangre de talón o cordón umbilical
3. Tiempo de la toma de muestra:
 - 3.1. Sangre de talón, después de las 48 horas de vida del neonato.
 - 3.2. Cordón umbilical: a partir del parto
4. Condiciones para la toma de muestra
 - 4.1. Sangre de talón: luego de la instauración de una dieta de carbohidratos y proteínas, vía enteral o parenteral.
 - 4.2. Cordón umbilical: no se toma en cuenta la dieta previa.
5. Material de soporte para el impregnado de la muestra:
 - 5.1. Se utiliza papel filtro Schleider y Schuell o,
 - 5.2. Se utiliza papel filtro Whatman 903.
 - 5.3. Las cartillas tienen dibujado los sitios de impregnación de las muestras los cuales deben ser llenados completamente con bordes bien limitados.
6. Método para impregnar la muestra:
 - 6.1. Sangre de talón: luego de realizar la punción se obtiene el goteo de sangre y le presiona ligeramente contra el papel filtro.
 - 6.2. Cordón umbilical: con una jeringuilla se obtiene aproximadamente 2 cc de sangre y se impregna en el papel filtro.
7. Secado de la muestra:
 - 7.1. Secar al ambiente libre de exceso de luz, humedad y , a temperatura ambiente.
 - 7.2. Secar un mínimo de 2 horas.
8. Almacenado de la muestra en papel filtro
 - 8.1. Se debe guardar en un sobre de papel bond
 - 8.2. Evitar el uso de sobres o cajas que acumulen humedad o exceso de calor

9. Transporte de la muestra:
 - 9.1. Debe ser vía correo
10. Tiempo de envío de la muestra:
 - 10.1. Debe ser enviado al centro de referencia del laboratorio el mismo día de la toma.
11. Recepción de la muestra en el centro de referencia del laboratorio
 - 11.1. Se verificará el registro completo de la cartilla de información
 - 11.2. Se verificará la calidad de la muestra en el papel filtro
 - 11.3. En caso de no cumplir los requerimientos de calidad, se debe rechazar la muestra y pedir otra
12. Análisis de la muestra de acuerdo al método seleccionado:
 - 12.1. Las muestras se deben analizar el mismo día de recepción
 - 12.2. Los resultados de las muestras deben ser registrados y enviados a las unidades de salud de donde proviene la muestra.
13. Análisis del resultado de la muestra
 - 13.1. Las muestras con resultado negativo se deben notificar en un registro a la unidad de servicio de donde procedió la muestra y de igual manera se debe entregar a la madre para su archivo
 - 13.2. Las muestras con resultado positivo deben ser recitadas obligatoriamente y deben permitir la localización inmediata del paciente a través de su representante.
14. Diagnostico del paciente
 - 14.1. Las muestras con resultado positivo deben ser repetidas como screening y realizar su inmediato diagnostico
15. Referencia para la atención medica
 - 15.1. En caso de obtener un diagnostico negativo, se debe notificar al representante del paciente.
 - 15.2. En caso de obtener un diagnostico positivos, se debe notificar inmediatamente al representante del paciente
16. Atención medica
 - 16.1. Se debe atender inmediatamente al paciente diagnosticado para su tratamiento oportuno
17. Vigilancia epidemiológica

- 17.1. Se debe realizar un estricto seguimiento de cada paciente tratado como el de la población de pacientes bajo tratamiento por las enfermedades tami-
zadas.

B. INFRAESTRUCTURA FÍSICA

La infraestructura física del laboratorio de TN debe estar localizada en un sitio con espacio suficiente para:

1. Flujo de personal
2. Localización de equipos
3. Almacenamiento de materiales y reactivos
4. El tráfico necesario para el desarrollo de las pruebas de laboratorio.

En cuanto al diseño y la infraestructura del laboratorio de TN es importante que se desarrolle el documento funcional narrativo⁶²: en éste se describe el propósito, las funciones, relaciones y actividades del laboratorio de TN, es decir en detalle se describen las relaciones de espacio, iluminación, ventilación y desechos. Es así que deben tenerse en cuenta los siguientes:

1. Tipos de actividades y movimientos, en términos de espacio y coordinación del personal de laboratorio como de los usuarios.
2. El volumen de actividades en relación al número de pruebas periódicas que se realizarán, espacio necesario para almacenar los reactivos de reposición, procesamiento de muestras, y los movimientos del personal de laboratorio en general.
3. Las necesidades de la naturaleza y estructura física, como son la electricidad, agua, comunicación (teléfonos e internet), áreas de desechos, equipos de protección (campanas y duchas).
4. Las necesidades de comunicación tanto internas como externas, a nivel de teléfono e internet, como también el sistema informático para uso interno y externo.

⁶²Varnadoe Lionel. Medical Laboratory Management an Supervision Operation, review, and Study Guide. FA Davis Company. 1996

5. El número de personas que conformarán equipos mínimos de trabajo, de acuerdo a los horarios establecidos para el procesamiento de las muestras.

C. EQUIPOS Y REACTIVOS PARA LABORATORIO

Para este fin existen varios tipos de equipos y casas comerciales distribuidoras. Lo importante en la decisión de trabajar con una de estas casas comerciales, equipos y reactivos es la calidad de los mismos. Para esto es importante tener en cuenta:

1. Los criterios clínicos (sensibilidad y especificidad).
2. Técnicos (condiciones de operación, controles de calidad y calibraciones).
3. Económicos (costo de prueba, fechas de vencimiento y rendimiento por kit).

D. EQUIPO TÉCNICO Y HUMANO

De acuerdo al flujo de trabajo debe existir:

1. Un profesional bioquímico clínico encargado de la gestión del laboratorio clínico, específicamente en las fases del proceso de gestión analítica de calidad.
2. Se debe contar un el número necesario de tecnólogos de laboratorio clínico para el proceso operativo y analítico de las muestras.
3. Además se debe contar con un mínimo de personal de apoyo para el área administrativa, desde recepcionistas, hasta el personal de mensajería y limpieza.

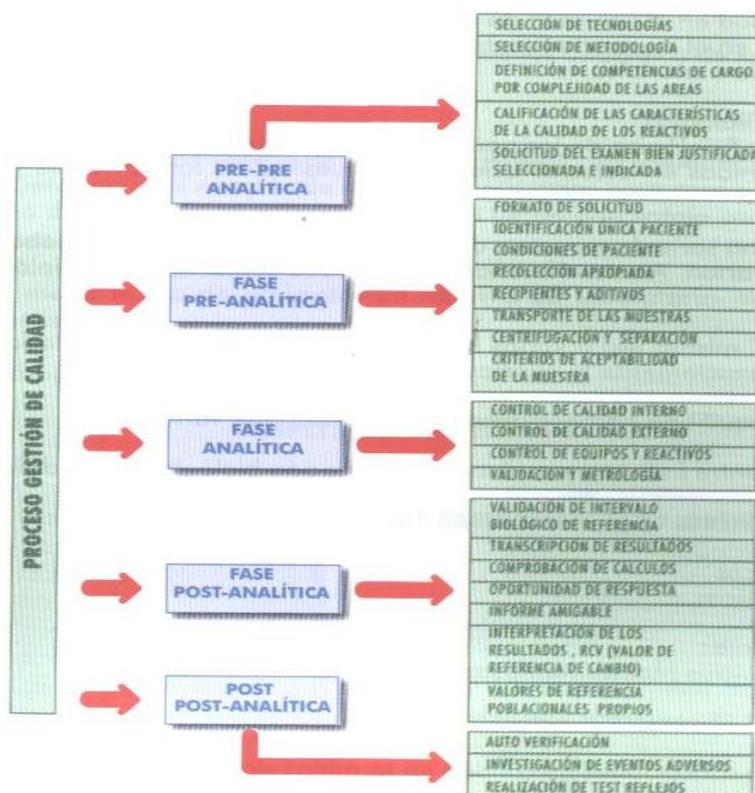
E. SISTEMA INFORMÁTICO

A parte de los sistemas de hardware y software necesarios para el desarrollo básico de las actividades, procesos y resultados de análisis de laboratorio, es importante contar con las líneas de LAN y WAN, para lo cual se debe contar con un sistema informático propio del desempeño del laboratorio cuyos programas determinan como la información

se recibe, procesa y se entrega a los usuarios. Este sistema debe contemplar un diseño que permita trabajar con el flujo de procedimientos y actividades necesarias para la obtención del servicio que se requiere entregar al usuario⁶³.

F. CONTROL DE CALIDAD

Figura 8: Fases del proceso de gestión analítica de calidad



IV. PROPUESTA DE NORMATIVA LEGAL PARA LABORATORIO DE TGN

De acuerdo a la planificación estratégica del MSP se debe plantear la ejecución de los programas de las políticas sectoriales específicas, en proyectos y otras actividades anuales. (Manual de Políticas Sectoriales, SENPLADES; 2009). Es así que ante la oferta ya establecida de un servicio de TGN a la población ecuatoriana, a través del pro-

⁶³Varnadoe Lionel. Medical Laboratory Management an Supervision Operation, review, and Study Guide. FA Davis Company. 1996

yecto “Con Pie Derecho” es imperante la realización de una normativa legal que regule el marco de acción de las decisiones y estrategias tomadas por el gobierno para solucionar el servicio de TGN, a través de los actores e instituciones públicos y privados. De esta manera se debe realizar la consecución de una política sanitaria que garantice los servicios de genética para la población ecuatoriana. Como se ha mencionado en este documento de manera general, la realización de una normativa y en este caso de una política pública requiere de varias etapas: preparatoria, formulación, aprobación, ejecución, seguimiento y evaluación, de acuerdo al planteamiento del Manual de Políticas Públicas Sectoriales de SENPLADES.

La conformación de equipos políticos y técnicos debe ser rigurosamente establecida tanto con la participación político- institucional y, la social y ciudadana. En cuanto al primer sector son participantes requeridos el Consejo Nacional de Planificación, MSP, Ministerio de Coordinación y SENPLADES. En el segundo sector es importante la participación de todos los grupos usuarios como son los médicos y grupos de interés como los enfermos que pudieron ser diagnosticados a tiempo y poder mejorar sus condiciones de vida. De igual manera otros grupos como los seguros médicos también deben intervenir.

Si bien es cierto que las políticas públicas y sus normativas legales se deben diseñar e implementar en base a investigaciones y evidencia de las necesidades y las soluciones más prácticas para un sistema o una población, también es cierto que la investigación comparativa de políticas públicas y normativas legales sería la metodología más cercana para realizar la propuesta de una normativa legal para la oferta sostenido de un TGN, sin embargo es importante señalar las limitaciones de este estudio en el sentido de no haber analizado las diferentes normativas legales de otros países bajo el principio de las categorías o criterios que permitieron su desarrollo por no tener acceso al mismo.

Es complejo poder comparar una política pública de un país con la de otro país, puesto que necesitamos considerar los distintos criterios o categorías bajo las cuales han sido concebidas, sea la del derecho a la salud como una ley que protege a la niñez, aunque sí se pueden coincidir con ciertos criterios que corresponden a las realidades compartidas de una población a la cual se dirige la política pública.

Por tanto, en esta investigación se propone que una vez que el gobierno actual del Ecuador presenta la voluntad política de implementar un TGN en nuestra población, se ejecuten las leyes y planes de gobierno para cumplir con su fin. Esta información fue desarrollada en el marco teórico de esta tesis, en la unidad de los criterios legales para un TGN y por tanto existen varios artículos que amparan la oferta de un proyecto de TGN.

Es importante tener un sistema de salud que permita la oferta continua del TGN, desde la promoción hasta el tratamiento de las enfermedades genéticas, tomando en cuenta los sitios de recepción de la muestra, educación de los futuros padres, obtención consentida de la muestra del niño, obtención de la muestra, recitación, seguimiento y tratamiento de los niños detectados con una enfermedad del TGN.

Los autores Daniel Start y Ingie Hovland⁶⁴ proponen tener en cuenta los siguientes criterios con el fin de elaborar una política pública de salud, que se detallan a continuación, tanto en el contexto político, como las evidencias y los vínculos necesarios:

Contexto

1. ¿Quiénes son los actores claves para la política, incluyendo los políticos?

El proyecto de la implementación del TGN es rectorado por el MSP, Programa de Ciencia y Tecnología con los lineamientos de SENPLADES y el Plan Nacional del Buen Vivir, apoyado a nivel de la Vicepresidencia del Ecuador.

2. ¿Hay alguna demanda de investigaciones y nuevas ideas por parte de los políticos?

No se conoce al momento.

3. ¿Cuáles son las fuentes de la resistencia para la generación de políticas basadas en la evidencia?

Seguramente los profesionales que han fundado su trabajo solo en la experiencia empíricas.

⁶⁴ Daniel Start y Ingie Hovland. Herramientas para el Impacto en las Políticas Públicas: Manual para Investigadores. Instituto de Desarrollo en Países Extranjeros 2004

4. *¿Cuál es el entorno de las políticas, estructuras y procesos para su desarrollo?*

Este Gobierno por su tendencia a favorecer a sus proyectos de desarrollo social apoya en la elaboración de estas políticas, estructuras y procesos como podemos verlos a través de los proyectos de desnutrición y alimentación dirigidos por el MSP y el MIES.

5. *¿Quién diseña los objetivos y resultados esperados de las políticas?*

Esto lo realiza la rectoría del MSP, a través del Proceso de Ciencia y Tecnología y directrices de SENPLADES.

Evidencia

1. *¿Cuál es la teoría actual o las narrativas prevalecientes?*

La mayoría de países latinoamericanos con poblaciones similares a la nuestras, Perú y Colombia, ofrecen en forma sostenida los servicios del TGN. Además el actual gobierno del Presidente Eco. Rafael Correa, implementó el programa para PCD llamado “Manuela Espejo” para atender las necesidades de desarrollo e integración a la sociedad de las PCD.

2. *¿Hay evidencia suficiente, basada en las investigaciones, experiencia y estadísticas?*

El programa Manuela Espejo fue el inicio significativo de la atención a las PCD, por tanto el siguiente paso es el de evitar el desarrollo de discapacidades de ciertas enfermedades como la fenilcetonuria, hipotiroidismo y galactosemia.

3. *¿Es la evidencia relevante?*

Si es relevante, pues aproximadamente un 12% de la población presentan discapacidades.

4. *¿Cómo se reunió la información y quién lo hizo?*

Esta información se la ha levantado a través de varios años e instituciones con el CONADIS, y en la actualidad a través de la Vicepresidencia del Ecuador a través del programa para discapacidades, “Manuela Espejo”.

5. *¿Los actores en la política perciben la evidencia y la fuente como creíble y confiable?*

No se pudo justificar la evidencia.

6. *¿Se ha ignorado alguna información o investigación?, ¿por qué?*

No se pudo justificar esta pregunta. Cabe recalcar que en el Ecuador se realizó un trabajo de investigación del Dr. Varea de la Universidad San Francisco de Quito, en el año y éste trabajo sí ha tenido relevancia en las estadísticas de nuestra población.

Vínculos

1. *¿Quiénes son los interesados?*

Los interesados son las autoridades del gobierno tanto desde la presidencia como la vicepresidencia, MSP, SENPLADES, como también los beneficiarios y sus familias.

2. *¿Quiénes son los expertos?*

En el Ecuador existe un bajo manejo del TGN, que se lo ha realizado apenas en un par de laboratorios privados, algunos de los cuales envían las muestras a laboratorio extranjeros.

3. *¿Qué roles juegan? ¿Hay intermediarios entre la investigación y la política?*

Seguramente no existe un vínculo significativo entre estas dos áreas, primero por los criterios inherentes de cada grupo de poseer la única forma de solución a los problemas de salud, y adicionalmente por la poca investigación en salud que existe en nuestro país.

4. *¿Qué individuos o instituciones tienen facultades suficientes como para influir en la política?*

Deberían ser determinados por el MSP y el Proceso de Ciencia y Tecnología apoyadas con las universidades, bajo las directrices de SENPLADES y el Plan Nacional del Buen Vivir 2007 2013.

5. **¿Son legítimos estos actores de la política y sus redes? ¿Representan a los pobres?**

Los autores de la política sí son legítimos puesto que son elegidos a través del voto popular, y sí representan los intereses de la población más necesitada y vulnerable.

Entorno externo

1. *¿Quiénes son los principales actores internacionales en el proceso de las políticas?*

Estos están representados por los sectores de la salud internacional como son la OPS y OMS. Sin embargo nuestras políticas se han visto influenciada por modelos políticos que han direccionado las políticas sociales como la de sanidad, dictadas por los donantes de préstamos financieros como el BM y FMI.

2. *¿Cuáles son las prioridades de asistencia y las agendas políticas?*

El actual gobierno tiene como prioridad ejercer el derecho a la salud de su población, por tanto ha incrementado su cobertura, presupuesto y en especial a las PCD y su prevención o tratamiento.

3. *¿Cuáles son sus prioridades y sus mecanismos de investigación?*

Las líneas de investigación prioritarias en el Ecuador, de acuerdo al MSP son: saneamiento-contaminación ambiental; medicina preventiva/educación para la salud; violencia infantil; accidentes de tránsito; enfermedades infecciosas; enfermedades crónicas degenerativas: cardiovasculares/genéticas/cáncer; problemas de la adolescencia; enfermedades de transmisión sexual; trauma; salud sexual y reproductiva; salud pública y epidemiológica y trastornos de la nutrición y enfermedades metabólicas. Por tanto el TGN sí se encuentra dentro de las principales líneas de investigación del país. Esto se lo hace a través del MSP, PCYT y SENPLADES.

4. *¿Cómo afectan las estructuras y las costumbres sociales al proceso de formulación de políticas?*

Finalmente los mismos autores proponen responder a las siguientes interrogantes para cuando se realice el proyecto o plan piloto para influenciar en el desarrollo de la política:

- a. Se deben analizar las evidencias con las que se están trabajando y el mensaje que transmitir ¿Cuál es el mensaje que se desea comunicar?, ¿Qué implica el tener la política de interés?. Por tanto en este sentido es importante que los autores interesados demuestren la frecuencia de las enfermedades tamizadas, el costo de las mismas tanto a nivel financiero para su tratamiento como a nivel de calidad de vida del paciente y su familia.
- b. Se debe tener en cuenta la audiencia destinada, es decir ¿A qué instancias del gobierno y líderes de opinión debe ir el mensaje y qué debe ser influenciado?
- c. Se deben identificar a los interesados y oportunidades para comprometer al desarrollo de la política, como también a los que se oponen a la misma.
- d. Identifique también los detractores. Una vez que el MSP haya desarrollado su plan piloto para el TN, es importante trabajar con las autoridades pertinentes como es la Comisión del Derecho a la Salud con el fin de entregar las evidencias científicas recopiladas por las prevalencias y costos de las enfermedades y ejercer todos los derechos de la constitución y leyes de la salud para garantizar los mismos.
- e. Se debe considerar la promoción del mensaje hacia la audiencia. Es decir resaltar el contexto, las alianzas necesarias, la información más relevante para la toma de decisiones. En este contexto se necesita del trabajo apropiado de los expertos que conocen como se debe canalizar un interés como el de formular una política que garantice un derecho constitucional y mejorar la calidad de vida de la población.

ACTORES DEL PROYECTO

Los actores claves se mencionan a continuación y se incluyen los desafíos que tienen cada uno como participante de este proyecto.

1. **Vicepresidencia**: su meta es mantener su apoyo promocional y aportar en el presupuesto anual del proyecto de TGN, que forma parte de la misión “Manuela Espejo.” Adicionalmente, la Vicepresidencia debe tomar una postura de supervisión y evaluación externa del proyecto en cuanto a su avance y a sus resultados reales. Siendo el MSP el agente ejecutor, la Vicepresidencia bien podría ayudar a mejorar la eficiencia y efectividad del proyecto realizando evaluaciones de proceso sistemáticas, y si es del caso contratando una evaluación de impacto. Los resultados de estas evaluaciones ayudarían al MSP a corregir sus errores y mejorar la ejecución del programa.
2. **Ministerio de Salud Pública**: las tareas del MSP son presentar su presupuesto anual con el monto necesario para la sostenibilidad del TGN, fortalecer el sistema nacional de salud, contar con una unidad responsable del proyecto que tenga los recursos humanos y técnicos necesarios para llevar una tarea efectiva. Todo lo anterior permitiría que exista un flujo apropiado del ciclo de procesos empezando con la promoción del tamizaje en las consultas prenatales, seguido de la recepción de la muestra, tamizaje y diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente. La realización de las pruebas analíticas de laboratorio clínico exigen buen manejo y experiencia desde los niveles pre analíticos, analíticos y pos analíticos. Todo esto llevaría adicionalmente a contar con un sistema de vigilancia epidemiológica de las enfermedades. Sin embargo, si la experiencia no está presente, si el sistema nacional de salud está sobrecargado, si no hay la coordinación adecuada, el MSP podría terminar con un proyecto lleno de deficiencias sin los resultados esperados. Es por esto, que el MSP requiere que haya un agente externo que pueda evaluar y hacer seguimiento a la acción del proyecto de manera externa. Todos estos procesos tanto administrativos como técnicos operativos deben llevarse a cabo con las más estrictas normas de calidad propias de cada área. No hay que olvidar tampoco que el MSP tiene la obligación de contar con líneas de investigación, es un elemento que ha queda-

do relegado y requiere que el MSP las retome con apoyo de agentes externos como son las universidades del país.

3. **MIES**: este ministerio está a cargo de tratar y manejar las enfermedades catastróficas y como tal las enfermedades genéticas consideradas dentro de las mismas. Este ministerio debe integrarse a los procesos de tratamiento y seguimiento del paciente con los protocolos definidos por el MSP. De esta manera, se busca que el paciente cuente con los tratamientos adecuados e integrales. De igual manera, es de esperarse que este actor podría resistirse a proyectos como el del TGN por su alto costo especialmente en el tratamiento de ciertas enfermedades. La coordinación de tareas como distribución de gastos es clave en este punto para que los distintos actores participen con el mismo nivel de responsabilidad.
4. **SENPLADES**: la planificación del diseño, implementación, viabilidad y sostenibilidad del proyecto deben estar apoyadas en un plan nacional de actividades que puedan ser garantizadas con el presupuesto dado por el estado. Esta es la responsabilidad de esta agencia, pero no solamente eso, SENPLADES debe asegurar que los proyectos sean debidamente monitoreados y evaluados, evitar que planes pilotos pasen a planes nacionales sin la debida evaluación y toma de lecciones aprendidas. Está claro que los ministerios de línea no están en capacidad de realizar o promover tareas de investigación, innovación, y evaluación. Estas tareas requieren de apoyo externo y SENPLADES es la agencia llamada para suplir las deficiencias encontradas en los ministerios de línea.
5. **Instituciones Académicas**: varias universidades realizan algún tipo de investigación en el tema, principalmente a través de tesis de grado. Sin embargo, no hay universidad alguna que lleve adelante investigaciones serias con presupuesto definido de las 4 enfermedades tamizadas, a excepción del HC. No hay en definitiva en la literatura técnica de estas universidades estudio alguno que justifique epidemiológicamente el tamizaje de las 4 enfermedades que se tamizan. En nuestro país no existe un claro compromiso entre el sector político y el académico para evidenciar científicamente las propuestas de soluciones a las necesidades como el tratamiento de enfermedades genéticas. Está pendiente la tarea del Estado y en este caso del Gobierno a través de sus agencias de promover y financiar investigaciones de este tipo con las universidades ecuatoria-

nas, que abran líneas de investigación sistemáticas que eventualmente conlleven a ajustar el TGN.

6. **CONADIS:** pese a que ha generado algunas investigaciones respecto a la discapacidad, éstas no tuvieron el impacto necesario para definir las características de un programa nacional de TGN. Esta agencia debe coordinar con el MSP y las instituciones académicas para abrir líneas de investigación serias cuyos resultados sirvan para mejorar el TGN en Ecuador. CONADIS está en capacidad de identificar universidades con profesionales de alta calidad que puedan realizar este tipo de tareas, pero para ello, también deben destinarse los recursos adecuados.
7. **Usuarios:** los padres de familia con niños con enfermedades genéticas que pudieron evitarse o prevenirse mediante la aplicación de un TGN.

Teniendo en cuenta los criterios descritos en las normas de los diferentes países analizados y de acuerdo a los criterios de Daniel Start y Ingie Hovland, se propone tener en cuenta los siguientes aspectos para la elaboración de una normativa de acuerdo a una política pública que responda a la necesidad de proteger la salud de su población y, así garantizar el derecho a la salud y la prestación de servicios de la salud que permita la oferta continua y progresiva de un servicio de TGN como el proyecto de “Con Pie Derecho, la Huella del Futuro”:

1. Objetivo y alcance de la norma: prevención de discapacidades por enfermedades genéticas.
2. Descripción de los actores responsable de la oferta del TGN: Vicepresidencia de la República del Ecuador, MSP, MIES, CONADIS, padres de familia, universidades, empresas de seguros de salud.
3. Tipos de enfermedades tamizadas en un proyecto básico y otro progresivo: estas van del el HC, HSC, GAL, PKU hasta las alteraciones del metabolismo de carbohidratos, ácidos grasos y aminoácidos.
4. Tipos de muestra: sea cordón umbilical o sangre de talón.
5. Tiempo de recolección de la muestra, material para la recolección de la muestra, registro de los datos del paciente, tiempo para tamizar, tiempo para recitar, tiempo para diagnóstico.

6. Lugar de recepción de la muestra: centros de salud, control niño sano. Registro del recién nacido.
7. Centros de promoción y entrega de folletos informativos.
8. Centros de tratamiento con médicos especialistas para la atención.
9. Tipo de analitos tamizados y enfermedades diagnosticadas.
10. Carácter del tamizaje: universal
11. Financiamiento del presupuesto para salud: dado por el Ministerio de Finanzas.
12. Descripción y responsabilidad de los servicios de salud desde la promoción hasta el tratamiento de las enfermedades genéticas
13. Acceso a los tratamientos integrales para las enfermedades genéticas.
14. Presencia de una entidad que realice vigilancia epidemiológica.

V. SOSTENIBILIDAD DEL PROYECTO

En los últimos años el porcentaje del presupuesto nacional destinado para salud siempre fue relativamente bajo si comparamos con otros países de mayor desarrollo. Como consecuencia, los índices de desarrollo humano en Ecuador también han sido pobres, ubicando al país entre los peores de América latina. Esta situación crónica empieza a cambiar drásticamente cuando el actual Gobierno se compromete a incrementar el gasto del PIB en salud, desde un 1,1% que se registró entre 1990 y 2004, hasta un 1.5% en el 2007 y llegando a un 3.5% en el 2008. El compromiso no quedó allí, pues el Gobierno quiere llegar al 4.6% en el año 2012. De hecho, en un período muy corto los presupuestos de salud empiezan a subir dramáticamente, el Gobierno inicia un proceso agresivo de mejora de la infraestructura de servicios de salud, incremento de la cobertura de atención de salud gratuita, especialmente para niños y mujeres embarazadas.

Como era de esperarse, el Gobierno a través del MSP también inicia la preparación de varias estrategias de mejora de servicios de salud comparables a países con mayor desarrollo e índice de desarrollo humano, ya no estábamos en la simple mejora de infraestructura, sino entrando a la provisión de servicios inalcanzables en el pasado. Entre

otros, el MSP se interesa en medicina Genómica^{65,66} uno de los retos de la Salud Pública destinada a mejorar los índices de salud disminuyendo la prevalencia de ciertas enfermedades genéticas, relacionadas a limitaciones físicas como mentales, que pueden ser detectadas en la población a través de programas de prevención de Tamizaje Neonatal (TN). Este tipo de programas de prevención no hubieran ni siquiera sido mencionados con el gasto anterior de salud. De hecho, países como Bolivia o Haití donde mantienen gastos menores al 2% del PIB para salud, programas de esta índole ni siquiera son mencionados o planeados en el corto plazo.

La propuesta inicial que incluía una estrategia y un plan de implementación del TGN que se hace dentro del MSP es acogida y apoyada por la Vicepresidencia de la República y SENPLADES. Se define el plan nacional de tamizaje neonatal que tendría cobertura nacional a partir del año 2014. Este plan se convierte en un proyecto de Tamizaje Genético Neonatal (TGN) básico: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, galactosemia e hiperplasia adrenal congénita, que en forma temprana evite el desarrollo de discapacidades físicas e intelectuales. Este proyecto se denomina: “Con Pie Derecho, la Huella del Futuro”. El proyecto debió iniciarse en el primer semestre del año de 2011 con un período de prueba hasta diciembre de 2014, durante un periodo total 45 meses. De hecho, debido a retrasos logísticos y legales, propios de un proyecto nuevo, éste inició sus actividades el 2 de diciembre de 2011.

Desde el inicio, este proyecto ha gozado de un apoyo importante y una decisión política sólida por parte de la Vicepresidencia de la República. Este plan está dentro de la estrategia integral del Programa de atención a los discapacitados Manuela Espejo. De esta manera el gobierno ecuatoriano contribuiría a la reducción de las discapacidades en el Ecuador, y a la vez fortalecería el Programa Manuela Espejo, un programa del gobierno que trata de mejorar la calidad de vida de las personas con discapacidad.

Al momento no hay evaluaciones formales de este proyecto “Con Pie Derecho, la Huella del Futuro,” todavía está en una etapa de aprendizaje, las experiencias de campo deben servir para mejorar la operación antes de implementarlo a nivel nacional. Las es-

⁶⁵ CASTRO VOLIO, Isabel. *Rev. costarric. cienc. méd* [online]. 2005, vol.26, n.3-4 [citado 2012-04-15], pp. 53-64. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29482005000300006&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0253-2948

⁶⁶ WALD Nicholas J. The definition of screening *J Med Screen* 2001;8:1

tadísticas iniciales de la cuatro enfermedades tamizadas servirán de línea de base. En tal medida y dado el acceso limitado a la operación de este proyecto, se procedió a realizar averiguaciones ad-hoc a través de entrevistas abiertas a profesionales que de una u otra manera han estado en contacto con dicho plan piloto. Cabe recalcar que las entrevistas realizadas no se realizaron con una metodología específica puesto que este punto no está dentro de los objetivos de tesis, sin embargo dada la necesidad de exponer un criterio de sostenibilidad del proyecto, se procedió a recopilar cierta información. De esta manera, se trató de entender los desafíos iniciales del TGN, necesarios para poder analizar los niveles de sostenibilidad del proyecto en el largo plazo cuando se pretenda llegar a una cobertura nacional. Así pues, los desafíos que se listan abajo corresponden a opiniones de profesionales que han estado involucrados de cerca ya sea internamente o externamente con este plan. Los desafíos se listan a continuación:

- Falta de estudios anteriores que determinen los tipos de pruebas que se requieren. No hay en el país estudios serios que identifiquen las enfermedades genéticas de mayor prevalencia que se requieren realizar de manera sistemática al recién nacido. La decisión hecha por el MSP parece que se basa en experiencias vistas en otros países con mayor desarrollo y lo que indica la literatura técnica como lo mínimo requerido. A pesar de lo anterior, queda la duda de si no hubiera sido preferible haber empezado con una o dos pruebas, tal cual lo está haciendo Perú. El tener 4 pruebas obligatorias podría causar dificultades operativas prácticas que podrían eventualmente afectar la sostenibilidad operativa del TGN. Queda la pregunta si no hubiera sido mejor haber empezado con un menor número de pruebas. También queda la duda de la razón por la cual se eliminó del tamizaje inicial a la fibrosis quística que presenta una prevalencia mucho menor a la galactosemia, o si bien puede ser por la carga de las enfermedades, por dificultades técnicas operativas de laboratorio, o debido a que su tratamiento es más costoso y todo esto representa un gasto mayor para el estado.
- Apoyo político sostenido que se ha transformado en presión política: un proyecto de este tipo requiere que las autoridades políticas de más alto nivel y las instituciones públicas den soporte de acuerdo a su capacidad institucional y de ser necesario ajusten sus capacidades para atender este tipo de proyecto. En el

caso del proyecto “Con Pie Derecho, la huella del futuro” existe una clara voluntad política de la Vicepresidencia que en conjunto con el MSP ha puesto en marcha el TGN en un tiempo corto. Es más, la voluntad política parece haberse transformado en presión política por resultados. Es claro que este Gobierno quiere resultados inmediatos, los recursos económicos ya no son un problema, entonces la presión para que hayan resultados ha ido en aumento. Esta necesidad de responder a las autoridades en tiempos cortos seguramente llevó a diseñar e implementar un proyecto sin contar con un plan detallado con los aspectos de diseño operativo claves para el éxito de un proyecto de este tipo. Varios de los profesionales entrevistados han señalado que este proyecto tan importante para el sector salud se ha tornado en un proyecto político que avanza con fallas y deficiencias dejando de lado consideraciones técnicas, como es el caso de tomar muestras del cordón umbilical sin tener en cuenta que esta solo sirve para tamizar HC y por tanto sería un doble gasto el citar al recién nacido para una muestra de talón. De igual manera en algunos centros de salud no se ha podido realizar la toma de muestra por falta de reactivos, solicitando al paciente que regrese.

- Proceso operativo no bien definido. La presión de una implementación inmediata no dio el tiempo suficiente al MSP para desarrollar un manual operativo con guías y protocolos a implementarse en el campo de manera correcta. Si bien es cierto que se han considerado en la etapa inicial de este proyecto, las fases pre analítica, analítica y pos analíticas, no se han considerado a estas etapas con los 6 componentes del mismo: educación, tamizaje, seguimiento, tratamiento, manejo y evaluación. Por tanto se recomienda considerar a la educación prenatal, recolección y envío de la muestra, dentro de la fase pre analítica. Mientras que los componentes pos analítico incluyen la educación posnatal, diagnóstico, tratamiento, manejo y resultados.

Es necesario distinguir los diferentes productos o procesos requeridos en las 3 diferentes etapas del proceso:

1. Pre analítico: no solo se deben considerar los procesos de registro y toma de muestra del recién nacido como su seguimiento, sino también otros requisi-

tos de calidad como la selección del personal capacitado en pruebas de tamizaje, como la educación prenatal a los padres y personal de salud implicado en el manejo y tratamiento del recién nacido. En esta fase se debe considerar el medio en donde se transporta la muestra (cartilla), su transporte, la recepción o rechazo de la muestra y su seguimiento. Además deben existir normas y políticas de bioseguridad para el personal de laboratorio. Todos estos criterios de calidad deben ser incluidos en la norma técnica para el correcto funcionamiento de un laboratorio de tamizaje neonatal. La toma de muestras debe estar especificado de acuerdo al reglamento de funcionamiento de laboratorios clínicos.

2. Analítico: esta etapa debe ser muy detallada en cuanto al mismo proceso de tamizaje en el laboratorio clínico mediante el desarrollo de manuales de procedimiento y sistemas de seguridad de la calidad, bajo los criterios del reglamento de funcionamiento de laboratorios clínicos y la norma técnica 15189. Este proceso operativo requiere primero la producción de material, incluyendo manuales y guías que servirán para orientar a los profesionales tanto en las unidades de salud para la toma de muestras, almacenamiento y transporte de la misma, como del laboratorio clínico central. Se consideran los equipos, reactivos e insumos de laboratorio. En relación a la dirección del laboratorio clínico este debe contar con el manejo profesional de un bioquímico clínico que administre los recursos técnicos y sobre todo optimizando la calidad de los procesos del mismo. Finalmente, en esta fase también se debe tener en cuenta el ambiente de trabajo.
3. Pos analítico: en esta etapa se debe considerar el registro de los resultados, los que están fuera de rango, su envío y comunicación a los padres de familia a tiempo. La consejería genética también es importante en este punto para dirigir a los padres respecto a la calidad de vida del recién nacido diagnosticado con una enfermedad genética, como la selección de personal médico con especialidades pediátricas para el tratamiento de las enfermedades genéticas. Finalmente se deben trazar indicadores de proceso y gestión para definir el avance y la evaluación a corto y largo plazo, como es el análisis de la validez metodológica y clínica de los datos y resultados obtenidos en el laboratorio.

- Relaciones entre actores están construyéndose. Para que los procesos operativos funcionen, se requiere una buena articulación entre actores dentro y fuera de las instituciones responsables. Estos actores deben mantener una línea de comunicación dentro de “espacios de concertación” creados particularmente para este fin, y que correspondan a la integración del proyecto en el proceso desde el nivel local al nacional con la debida transferencia de responsabilidades. Esta coordinación se ha ido construyendo en el camino, a medida que se implementaba el proyecto, sin embargo hay todavía varias tareas por realizar. Los actores locales, a nivel de servicios de salud, se sobre cargan de trabajo, pues los recursos adicionales no solo que mejoraron la infraestructura de provisión de servicios, pero también las responsabilidades aumentan con una serie de nuevos proyectos introducidos, sin necesariamente ir en paralelo con el aumento de personal y/o fortalecimiento de sus capacidades. Por otro lado, en el nivel central las cosas no han sido tampoco fáciles, el MSP ha pasado por épocas difíciles, crisis en la provisión de servicios, constantes críticas externas y de las autoridades nacionales sobre su desempeño. Adicionalmente, cientos de funcionarios fueron separados e importantes cambios en su estructura interna se han estado dando a efectos de mejorar su gestión. De todas maneras, la promoción del proyecto ha sido uno de los puntos altos de este plan, la Vicepresidencia mediante su apoyo político ha realizado la promoción y el aporte financiero para que el MSP pueda llevar adelante su tarea.
- Estructura organizacional en el nivel central no adecuada a los requerimientos del proyecto. El proyecto está bajo la responsabilidad del MSP y laboratorios del Instituto Nacional de Higiene, Izquieta Pérez en Quito. Inicialmente se conformó una comisión para la planificación y ejecución del proyecto, pero esta ha sido desarticulada, sin embargo el MSP no ha dejado a un lado su responsabilidad de realizar el seguimiento del mismo para evaluar su avance. En realidad, no está claro si el equipo a cargo tenía la suficiente experiencia para implementar este proyecto, y si el personal era el mínimo adecuado para ejecutar

todas las tareas requeridas. Si bien es cierto que el equipo de salud en este aspecto ha sido capacitado en varios niveles, esto es un requisito mínimo pero no suficiente para el éxito de un proyecto. Este tipo de proyectos requieren de equipos con experiencia logística y administrativa, no solo de expertos en el campo médico. El mismo presidente del Ecuador declaró en varias oportunidades que una de las debilidades importantes del MSP era que no tenía administradores con experiencia profesional que permita implementar proyectos de envergadura donde se requieran llevar adelante procesos logísticos en masa y que estaban en la tarea de ubicarlos en puestos claves dentro del Ministerio.

- *Aspectos Socio-Culturales diferentes entre áreas urbanas y rurales requerían intervenciones diferentes.* Se debe asegurar la interrelación proyecto-entorno sociocultural, concretar los objetivos del proyecto posicionando al beneficiario como el centro del desarrollo del proyecto. Los centros de salud o lugares en donde la madre realiza sus controles prenatales y del niño sano deben realizar la promoción y prevención respectiva del TGN tomando en cuenta las características socio-culturales de las distintas poblaciones. El departamento de Interculturalidad del MSP está a cargo de estos aspectos, de romper barreras culturales para promocionar las pruebas del TGN. La pregunta es si hubo tiempo para estas tareas, para diferenciar las campañas de promoción y los procesos de intervención. No está claro si se hicieron protocolos diferentes para los distintos tipos de población. De las entrevistas realizadas parece ser que no hubo tiempo suficiente para definir y desarrollar protocolos diferentes, que atiendan a las distintas realidades socio-culturales.
- *Tecnología usada no es todavía la apropiada.* Los procesos de transferencia de tecnología producen un impacto en los actores y entorno local, por tanto es importante la elección de la tecnología y la modalidad de la transferencia, tratando de crear menos dependencia y siendo consecuentes con la realidad local en cuanto a demanda y precios de los recursos necesarios. Es importante que se elija una tecnología

apropiada con sistemas abiertos que mantenga los niveles de calidad a nivel pre analítico, analítico y pos analítico de las pruebas de laboratorio. Además a nivel del sistema informático es importante obtener un software con una base de datos relacional que permita la migración plena de información hacia centros de vigilancia epidemiológica. El acceso a la información debe ser apropiada con el desarrollo de un sistema de información completo y apropiado. Es importante que exista una transferencia de información producida en el proyecto a través de un software hecho a la medida de las necesidades del proyecto.

- *Metas de cobertura inciertas.* La idea original de tener un proyecto que dure 4 años, que sea probado y evaluado antes de llegar a coberturas totales es un reto que se mantiene en permanente atención. La presión de las autoridades nacionales para ampliar la cobertura ha ido en aumento. No se tiene claro cuál es la cobertura actual de este proyecto en fase inicial, quizás debemos tener en cuenta el denominador del indicador que se utiliza para contar a los recién nacidos, pues debemos conocer si los recién nacidos tamizado son de parto institucional o son considerados aquellos que nacen en otros sitios. Por otro lado, mientras se trata de consolidar lo realizado, al tiempo se quiere alcanzar coberturas que superen el 90% especialmente en áreas rurales de menor acceso. Queda entonces mirar si los recursos financieros asignados a este proyecto son suficientes para llegar a poblaciones alejadas y con características socio-culturales muy diferentes a la población urbana y semi-urbana. En tales circunstancias, el presupuesto que se proponga para los próximos años debe incluir todos los procesos del ciclo de proyectos no solo para población accesible, pero para población alejada y aislada con características socio-culturales diferentes. De la misma manera es importante ir realizando las correcciones en el camino de manera que el proyecto pueda responder a una demanda nacional.

Los desafíos son muchos como se señalan anteriormente, hay muchas oportunidades para mejorar y fortalecer el proyecto, pero sin duda el proyecto avanza a pasos agigantados; es muy importante el esfuerzo realizado por el MSP dados los desafíos señalados

arriba. En realidad, la sostenibilidad futura del proyecto no depende mucho de los recursos financieros que pueda tener, está claro que hay una voluntad política importante, que no dejará el proyecto morir al menos mientras este gobierno permanezca en el poder. Más bien la sostenibilidad del proyecto depende mucho de que mejore la operación técnica del mismo, que la unidad de coordinación del proyecto vaya ganando experiencia y tenga un personal mínimo y profesional, con experiencia gerencial y operativa para llevar adelante todas las tareas de coordinación e implementación. En otras palabras, que las lecciones aprendidas en el campo puedan transformarse en acciones de fortalecimiento y consolidación del proyecto. Para esto, sería importante que el MSP contrate consultores externos para apoyar en estas tareas y que hagan las evaluaciones de proceso respectivas. Consultores que tengan experiencia en sistemas de salud como el nuestro, que aun no se encuentra consolidado para permitir el flujo óptimo desde la promoción del TGN hasta la gestión de un resultado ya sea negativo como positivo para su tratamiento a tiempo. Adicionalmente, la sostenibilidad del proyecto depende de que se cumpla con la aprobación en la legislatura la normativa legal que permitan a este proyecto transformarse en un programa nacional, el cual seguramente dado el avance de la gestión de tamizaje a nivel de laboratorio sea promulgada por decreto en forma acelerada. Adicionalmente, que tenga su presupuesto dentro del relacionado a la salud y que sus protocolos de operación se cumplan independientemente del gobierno que apoye la iniciativa. En otras palabras que este proyecto se convierta en un programa permanente y que sea política de estado.

G. COMENTARIOS DE PRESTADORES DEL SERVICIO DE TGN Y USUARIOS DEL TGN

Dra. Graciela Queiruga, pionera en la implementación del TGN en Uruguay.

Sus recomendaciones fueron la de iniciar con un plan piloto que inicie con un tamizaje básico con hipotiroidismo y basarse con una estructura ya existente para la logística de la oferta del TGN, como es el caso de las vacunas cuba cobertura supera el 90%.

Dr. Miguel Ángel Hinojosa

Sus observaciones se refieren a la disminución de la prevalencia de retardo mental prevenible, “vale decir alrededor de 200 personas tratadas al año en forma inmediata y ante

una expectativa de vida de 75 años se avanzará progresivamente hacia la meta que corresponde al cálculo de la misma en el largo plazo”. Es importante conocer que “al momento existe sostenibilidad hasta el 2015 y se espera tenga la característica de programa prioritario o emblemático como se le conoce actualmente”.

Dra. Rosario Paredes, genetista ecuatoriana, Hospital de las Fuerzas Armadas

Sus principales recomendaciones fueron la de mejorar los servicios de genética a través de una comunicación interinstitucional, utilización racional de los recursos existentes y captación de pacientes a través de la red nacional de primer nivel.

Dra. Tania Morales, genetista ecuatoriana, Laboratorios Génica

Sus observaciones se refieren a que cada laboratorio debería dedicarse a hacer lo que sabe y lo que puede hacer por la tecnología que dispone. Además es importante tener a disposición laboratorios de referencia en el extranjero para la realización de pruebas que no se realizan en nuestro país.

Dr. Santiago Echeverría, Jefe del Laboratorio “Con Pie Derecho”

Sus observaciones se refieren a que en el Ecuador la prevención no ha sido una prioridad. El TGN disminuirá la discapacidad y mortalidad infantil del Ecuador. El sistema de transporte de las muestras de sangre para el TGN será desde las unidades de salud hasta el laboratorio de referencia que se encuentra en Quito.

Dra. Mónica Ruiz, genetista ecuatoriana, Hospital Metropolitano

Sus principales recomendaciones son la de ofrecer un tamizaje amplio con cobertura universal y cuya logística se apoye en un buen sistema de correo.

Dr. Roberto Chiriboga, MSP

Sus observaciones se refieren a que el TGN evitará la presencia de retardo mental y el apoyo de la Vicepresidencia fue primordial. De esta manera se mejorará la calidad de vida de la población.

Madre de familia con hijo con discapacidad

Su principal observación fue el hecho de que el TGN tenga acceso universal y gratuito.

Familiar con hijo con discapacidad

Su principal observación fue que pese a que no conoce sobre la nueva oferta TGN, cree que es importante como medio de prevención para el desarrollo de discapacidad en los niños.

Lcda. Mayra Cabezas,

En la visita y entrevista realizada al área de salud No 9 ubicado en el Comité del Pueblo de la ciudad de Quito, la encargada del proyecto “Con Pie Derecho” comentó sobre el impacto positivo que ha tenido la oferta del proyecto del TGN en la población a la que sirven y, aún incluso, con pacientes que nacieron en centros privados. De acuerdo al personal de salud, la promoción realizada por la Vicepresidencia y el Ministerio de Salud han sido factores decisivos para la entusiasta aceptación y demanda del servicio. El sistema de correos es un proceso muy diligente, no se han percibido fallas hasta el momento.

Por otro lado, la encargada también se refirió a los desafíos que tienen con respecto a este servicio. Uno de ellos es la falta de abastecimiento de reactivos, cuestión que ha sucedido una vez en los últimos 6 meses. Esta falta de reactivos no permitió ofrecer el servicio en esos días. Este hecho se pudo constatar de igual forma en otro centro de salud (Cochapamba en Quito) que no contó con los reactivos necesarios al momento de solicitar el servicio, y por tanto el recién nacido tuvo que acudir a otro centro de salud. La razón del desabastecimiento parece que se debió a problemas de importación y desaduanización de los reactivos.

Otro desafío tiene relación con el manejo técnico de recolección de las muestras. El personal de salud manifestó que han tenido dificultades en la obtención inadecuada de la muestra en el papel filtro, principalmente por el uso de una lanceta inapropiada para la obtención de la muestra de sangre del talón. En realidad, se estaba utilizando lancetas con una aguja muy pequeña que no permitían el flujo adecuado de sangre capilar, se presentaba coagulación y la recolección de la muestra era inadecuada para fijarla en el papel filtro. Este problema se resolvió cuando se cambió la lanceta a otra que sí permitía el flujo adecuado de sangre capilar del talón. De esta manera se logró reducir el porcentaje de muestras rechazadas.

En definitiva, la oferta del servicio está en una etapa de consolidación, aprendiendo de las dificultades y de las lecciones aprendidas, pero en general el personal del Centro de

Salud se muestra positivo y a favor de la provisión de este servicio. No miran dificultades en el mediano plazo y a medida que pasa el tiempo, el personal va dominando más y más la técnica.

En este Centro de Salud hasta la fecha se han tamizado 1661 niños (Dic2011 – Sep-2012) de los cuales 837 son niños y 824 son niñas, con 1421 muestras de sangre de talón y 240 muestras de cordón. Este proceso dio como resultado 3 sospechosos que se descartaron en la segunda toma de los cuales ninguno fue positivo.

Varios actores profesionales de la salud, respecto al tamizaje prenatal y neonatal

Los servicios de genética deben ofrecer tanto el tamizaje neonatal como el prenatal. El primero en términos generales tamiza y permite el diagnóstico de enfermedades metabólicas y endocrinológicas, mientras que el segundo se orienta al tamizaje y diagnóstico de defectos del tubo neural y aneuploidías cromosómicas, que se realizan en el recién nacido. Actualmente en nuestro país aún no se ofrecen ambos tamizajes a nivel del MSP, seguramente los desafíos son de índole técnica, ética y legal.

El tamizaje prenatal presenta mayores complejidades para el embarazo, pues en caso de necesitar el diagnóstico de un tamizaje positivo se debe recurrir a un método invasivo, ya sea que se realice por líquido amniótico o vellosidades coriónicas. Adicionalmente un resultado positivo como los defectos del tubo neural conlleva a la toma de decisiones éticas tanto de parte de los padres como del médico, por lo cual la consejería genética tendría que ser un servicio adicional y obligatorio al tamizaje. Este proceso debería estar apoyado de una ley que proteja a los casos tentativos de aborto a los cuales los padres y/o el médico pudieran recurrir. Por ende los costos de la implementación del tamizaje pre-natal no solamente está en proveer el servicio médico de pruebas de laboratorio, pero asegurar una consejería genética apropiada a los padres que les oriente a tomar decisiones éticas y legales respecto a la continuación del embarazo en caso positivo, pues se conoce que esta técnica de diagnóstico ha aumentado el número de abortos especialmente en madres mayores a los 35 años de edad.

A pesar de las dificultades señaladas arriba, el MSP se encuentra en fase de diseño del tamizaje prenatal. Se va a iniciar con un piloto en la ciudad de Santo Domingo. El equipo del MSP está completando los protocolos y ya se ha iniciado el proceso de compra de equipos y reactivos. Este piloto servirá para aprender sobre este servicio de salud, identificar dificultades, revisar costos y en función de lecciones aprendidas perfeccionar

la técnica como la logística del servicio para luego implementarlo a nivel nacional. Por tanto, se pretende ganar experiencia operativa y administrativa en la provisión del servicio de tamizaje prenatal. Entre los aspectos técnicos a analizar está el uso adecuado de los analitos, puesto que este tipo de tamizaje mide tres o cuatro compuestos bioquímicos (alfa feto proteína, hormona gonadotropina coriónica, estriol libre e inhibina), utiliza medidas como los múltiplos de las medianas (MOM) para medir el riesgo relativo de presentar una de las enfermedades genéticas, así como toma en cuenta la edad gestacional, la edad y la raza de la madre. Luego se deben considerar el uso de técnicas de diagnóstico y el tratamiento respectivo en caso de que exista, pues cuando se detectan Esto también permitirá que se hagan las pruebas de diagnóstico adecuadas y que eventualmente se permita el acceso al tratamiento necesario en caso de que exista, pues conocemos que para las trisomías (con retardo mental) no existe sino condiciones que permitan mejorar la calidad de vida.

VI. CONCLUSIONES

1. En relación a las garantías que brinda la Constitución del 2008 podemos describir los siguientes puntos:

La salud como derecho, en la Constitución del 2008 al igual que la anterior del año 1998 establece a la salud como un derecho, sin embargo en la actual prevalece el criterio de ser un eje constitucional, se establece una fase transitoria con un período de transformación sectorial para unificar los servicios de salud a través de una red integral apoyada con un presupuesto incremental.

En términos generales la Constitución 2008 prioriza la atención a los niños, adolescentes, mujeres primordial para el desarrollo nacional, tanto social como económico; atendiendo a la salud no solo como atención a la enfermedad sino como servicios de salud.

En cuanto a la prevención de las discapacidades, pese a que la Constitución de 1998, en el art. 53 estipula que el Estado garantizará la prevención de las discapacidades y la atención y rehabilitación integral de las personas con discapacidad, en especial en casos de indigencia, no se realizaron programas de impacto social. En la actual constitución en el art. 47, el Estado garantiza la prevención de las discapacidades, conjuntamente con la sociedad y la familia,

asumirá la responsabilidad de la integración social y equiparación de oportunidades para las personas con discapacidad.

En cuanto a la participación ciudadana, la constitución del año 1998 sí estipula este tipo de participación pero solo en la del 2008 se logra un mayor impacto, especialmente con la creación del llamado Cuarto Poder que es un reconocimiento a las organizaciones sociales y comunitarias. El art. 95 de la Constitución del 2008 estipula que tanto las ciudadanas y como ciudadanos, en forma individual y colectiva, participarán de manera protagónica en la toma de decisiones, planificación y gestión de los asuntos públicos.

De igual manera los subsidios a la demanda de utilización de servicios de salud relacionados con la prevención de discapacidades como sería la prevención del desarrollo de retardo mental debido a ciertas enfermedades genéticas prevenibles estaría garantizado por el art. 283, del Capítulo Tercero de la Soberanía económica que dispone que la política fiscal garantizará la redistribución del ingreso por medio de transferencias, tributos y subsidios adecuados.

2. En relación al sistema nacional de salud se puede concluir que la anterior constitución de 1998 era muy general en cuanto a la organización del mismo, en tanto que esta nueva constitución del 2008 estipula más en detalle su función y conformación. Se garantiza la unificación de una red pública de salud, incluyendo a la seguridad social, desde un nivel de APS. La actual enfatiza la atención a adultos mayores y personas con discapacidades.
3. Se encontró semejanzas en la normativa legal de diferentes países, en base a las instituciones responsables de llevar a cabo un proyecto de TGN, considerándose no solo a los ministerios de salud sino a instituciones e instancias que protegen la salud del niño. Así como también diferencias entre ellos como en el caso de Costa Rica que incluso presenta un Centro para la Prevención de Discapacidades en donde funciona el Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo. De igual manera la experiencia de Uruguay que cuenta con un Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal, pues su sistema de salud es bastante organizado. Otros países como la Argentina, cuenta con un departamento de Servicio Social que es el indicado para recitar al recién nacido con sospecha de desarrollar una enfermedad genética.

Por otro lado Paraguay con una población diferente a la nuestra sí presenta un Programa de Prevención de la Fibrosis Quística, enfermedad que fue propuesta inicialmente en nuestro TGN pero que luego fue eliminada.

4. Al comparar las diferentes normativas para el TGN se pudo concluir que estas son difíciles de evaluar puesto que no se conoce bajo que contextos políticos, sociales o culturales fueron elaboradas, sin embargo los avances o los retrasos en la oferta inicial y sostenida de un servicio de salud como el mencionado dependen de muchos factores como la voluntad política del gobierno, de la presencia de un sistema de salud consolidado y de la presión e interés que ejerzan los actores principales.
5. Las encuestas realizadas a los diferentes actores principales de servicios de genética en la ciudad de Quito, en algunas ocasiones fueron complicadas, debido a que la exposición de sus datos y métodos de trabajo se manejan con políticas de seguridad y por esta razón no se pudo obtener estadísticas respecto al tamizaje de enfermedades genéticas en los laboratorios públicos o privados.
6. Se estudiaron normativas de países con poblaciones semejantes a la nuestra y estas indican haber iniciado el tamizaje con las mismas enfermedades con las que se ha empezado aquí en nuestra población. Sin embargo otros países de nuestro continente presentan oferta para el TGN de otras enfermedades adicionales, quizás por su experiencia de haber trabajado con diferentes metodologías que les permite tener la oportunidad de investigar sobre otras alteraciones genéticas. Este es el caso de Uruguay que cuenta con una metodología de MS/MS. De igual manera en muchos casos, estas experiencias fueron apoyadas con el trabajo de centros académicos que definitivamente aportaron con la evidencia científica para seleccionar una enfermedad que se incluya en el TGN, tal es el caso de Colombia en donde no existe una normativa para enfermedades lisosomales pero que sí presentan universidades que tienen trabajos muy significativos sobre estas alteraciones.

En el caso de Ecuador no contamos ni con métodos complejos que permitan tamizar varias enfermedades a la vez, con una economía de escala que justifique su oferta, ni tampoco tenemos universidades dedicadas a la investigación de enfermedades genéticas que son consideradas bajo los requisitos de un TGN.

7. Las normativas de los países estudiados demuestran que éstas datan de fechas desde muy anteriores como la de Argentina en 1986, por tanto nuestro país lleva un gran atraso al respecto, conociéndose que para la formulación de la normativa es importante recopilar todas las evidencias necesarias para justificación, como es la prevalencias, los actores involucrados, validación de tests y un plan piloto sostenido que justifique la promulgación de la normativa.
8. Los institutos responsables y autores involucrados en el TGN son muy diversos en los diferentes países, dependiendo de los objetivos y responsabilidades que tienen cada uno. Sin embargo es claro que son las autoridades sanitarias y de bienestar familiar las responsables del TGN como también otros interesados como las instancias gubernamentales como la educativa y, las académicas y universitarias.
9. En cuanto a las enfermedades tamizadas en el plan piloto del Ecuador como el hipotiroidismo congénito, la hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia, fibrosis quística y fenilcetonuria, estas también son alteraciones detectadas por sus programas respectivos.
10. En cuanto al tipo de muestras, algunos países prefieren una del cordón umbilical inmediatamente al nacimiento del niño, o sangre del talón desde los 4 hasta los 40 días. En el caso de Ecuador, los días 4 hasta el 7 de nacimiento, están dentro del rango considerado por las otras alternativas, lo cual concuerda con la bioquímica y patología de la enfermedad.
11. En cuanto a los criterios de inclusión, en algunos casos se toman en cuenta en forma preferida los antecedentes familiares como la presencia de retraso mental.
12. La atención primaria de salud es la primera responsable en informar, educar y tomar la muestra para el cribado. Estas muestras deben ser transportadas al centro de referencia de laboratorio en donde se realicen las pruebas o al centro nacional de referencia, como en el caso del plan piloto del Ecuador.
13. En cuanto a las pruebas de laboratorio, las normativas revisadas especifican la utilización desde las pruebas de tamizaje hasta los exámenes confirmatorios o de diagnóstico con pruebas moleculares de ADN o espectrometría de masas en tandem.

14. Voluntad política: es importante tener el compromiso político de la autoridad del gobierno para poder iniciar un proyecto inicial que sustente la propuesta de una política sanitaria.
15. Propuesta de normativa legal: debe reunir desde las más altas normativas como las de la constitución hasta aquellas dadas por las leyes y reglamentos, y especificar como funcionaría un proyecto sanitario como el de TGN para ser sostenible y no cambie de acuerdo a las prioridades de gobiernos de turno. Por esta razón en la propuesta de la normativa legal se plantearon los lineamientos y aspectos que esta debe tener en cuenta.
16. Propuesta de normativa técnica: debe reunir desde los requerimientos de la formación y capacitación del personal que toma la muestras, la envía y la procesa en el laboratorio como de la infraestructura, equipos, insumos, reactivos y otras adecuaciones físicas del área de laboratorio. Es importante que la normativa técnica que maneje el proyecto de TGN responda específicamente a los criterios de calidad dentro de las fases pre analíticas, analíticas y pos analíticas.
17. Cabe anotar que durante el desarrollo de este trabajo de investigación inició la oferta del proyecto “Con Pie Derecho, Una Huella al Futuro”, el cual estratégicamente inició con la voluntad política del gobierno, capacitación del equipo de salud a nivel de laboratorio, comisión para el protocolo del tamizaje metabólico neonatal, selección de métodos para las pruebas de laboratorio, capacitación de las unidades de salud para la recepción de la muestra, puesta en marcha del laboratorio central de tamizaje neonatal a nivel nacional.
18. No se pudo conocer, a través de las entrevistas y conversaciones, si las recomendaciones de leches especiales para enfermos con fenilcetonuía y galactosemia serían de acceso a la población.
19. En cuanto al tratamiento de las enfermedades, éste se considera en el protocolo mencionado, sin embargo no se pudo conocer la disponibilidad de médicos especialistas para el tratamiento de las enfermedades que serían tamizadas y diagnosticadas.

VII. RECOMENDACIONES

1. En nuestro país, los actores principales y usuarios deben empezar a registrar las evidencias necesarias para el apoyo social, político y científico para la promulgación de una normativa que garantice el TGN.
2. Tanto las instancias gubernamentales como privadas deberían trabajar en conjunto para la formulación de las normativas legal y técnica apoyadas en las evidencias de sus necesidad de acuerdo a la justificación del programa “Con Pie Derecho” como las complementadas a nivel de los institutos de investigación y universidades.
3. No solo es importante la elaboración de las normativas legales y técnicas, también es muy importante que los actores principales de todas las instituciones e instancias responsables fortalezcan sus relaciones institucionales, sus líneas de acción operativa y de gestión para permitir que se realicen los objetivos e impacto del proyecto.
4. Cabe anotar que estas enfermedades son propias de las poblaciones que hemos estudiado, quizás teniendo en cuenta que nuestras poblaciones presentan, en algunos casos, tendencias genéticas similares, propias de nuestro mestizaje entre población indígena y europea. Es importante el desarrollo de investigación en relación a la frecuencia de las enfermedades citadas y sus métodos cualitativos y cuantitativos de tamizaje y diagnóstico.
5. La ley orgánica de salud que garantiza el diagnóstico y tratamiento de enfermedades raras es una oportunidad para iniciar un proyecto para tamizaje de enfermedades lisosomales en nuestra población. La necesidad de la promulgación de esta ley obedece a la presencia de estas enfermedades en nuestra población, que si bien no han sido diagnosticadas en nuestros laboratorios clínicos, lo ha sido en laboratorios fuera del país. Esto es una clara justificación para extender el TGN inicial con enfermedades raras, como las lisosomales, pues su tamizaje, diagnóstico y tratamiento estaría garantizado por el estado. Esto sería una segunda etapa en el avance del TGN en nuestro país. Se pueden proponer otras enfermedades propias del metabolismo de los carbohidratos, ácidos grasos o proteínas, sin embargo creo que se debe consolidar el TGN con las 4 enfermedades iniciales y luego para una segunda etapa iniciar

6. con enfermedades lisosomales. Para una tercera etapa, habría que analizar el progreso tecnológico y fortalecimiento de las condiciones del sistema de salud y sobre todo el presupuesto para el área de la salud. Así mismo las relaciones interinstitucionales deben fortalecerse.
7. La cobertura del TGN debe ser universal puesto que no solo debe incluirse a la población de mayor riesgo como aquella que presenta algún familiar con retardo mental, pues al ser enfermedades con patrón de herencia recesiva, de baja prevalencia y carga de la enfermedad significativa, es necesario que su política sea universal y, además esto puede ayudar a bajar sus costos de implementación y oferta.
8. La toma de la muestra del recién nacido debe ser realizada en los centros o subcentros de salud en donde se realiza el control del niño sano puesto que al igual que la madre acude a este servicio de salud para la vacunación del recién nacido, de igual manera se utilizará la misma logística para el TGN.
9. En el caso de Ecuador se recomiendan las pruebas bioquímicas de bioensayo, por su validez técnica. Las pruebas de ADN aun no serían recomendadas por su alto costo, hasta que se pueda garantizarlas con una demanda mayor que aminore los costos.
10. Se debe calcular la sensibilidad y especificidad para cada prueba de laboratorio y con sus datos graficar las curvas ROC, de esta manera se obtienen los puntos de corte para obtener la mejor combinación entre las dos características técnicas de una prueba.
11. El proyecto con fase inicial debe ser muy cuidadoso en registrar todos sus datos especialmente para la elaboración de la línea de base para concretar las enfermedades que se van a tamizar y cuáles serían las siguientes prioridades de enfermedades.
12. Adicionalmente se debe probar y validar todos los requisitos técnicos y operativos de las metodologías de trabajo y de pruebas de laboratorio. La normativa técnica tiene que ser muy específica en relación a los requisitos previstos en cada una de las fases del proceso del TGN. Se debe diferenciar claramente qué procesos se consideran dentro del área pre analítica, analítica y pos analítica, como se especificó en el contenido de sostenibilidad.
13. En cuanto a la investigación de políticas sanitarias comparadas, se requiere de una metodología importante para investigar políticas sanitarias que puedan

ser aplicables en otras poblaciones. Así las políticas del TGN en los diferentes países Latino Americanos se convierten en referencias entre sus países pero no pueden ser aplicables directamente por sus diferentes contextos epidemiológicos, sistema de salud y financiero.

14. En relación a los costos de un programa sanitario, estos deben ser medidos de acuerdo a su costo beneficio, puesto que considera directamente los costos de su oferta en relación a los costos del beneficio de tener una persona sana, sin tener que gastar en mayores servicios de salud.
15. Los contenidos de las normativas legales son amplios y generales para la promoción, prevención y tratamiento de las enfermedades consideradas bajo un proyecto de TGN. Sin embargo sería apropiado que la ley tipifique específicamente a las enfermedades genéticas que al ser diagnosticadas a tiempo pueden mejorar la calidad de vida del individuo ya sea evitando el desarrollo de la enfermedad o ya sea disminuyendo sus síntomas clínicos.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Ahumada, Florencia y Carina Iguíñiz. SCREENING Neonatal. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", s.f.
2. Ardila, Enrique, Ricardo Sánchez y Jairo Echeverry. Estrategias de investigación en medicina clínica. El Manual Moderno, 2001.
3. Asamblea Nacional. Ley de Genética Molecular y Análisis de ADN. República del Ecuador, 2011.
4. Ley Orgánica de Igualdad y defensa de las Personas con Discapacidad. República del Ecuador, 2001.
5. Ascurra, Marta, Stella Rodriguez y Adriana Valenzuela. «Incidencia de Hipotiroidismo Congénito en 14 Regiones Sanitarias del Paraguay. Pediatr.» vol. 36.num. 2 (2009): 109-113.
6. Baquerizo, Walter Spurrier. El costo de la discapacidad. 15 de Noviembre de 2009. <<http://www.eluniverso.com/2009/11/15/1/1354/noticias.html>>.
7. Barrera, Luis Alejandro, y otros. Manual de Enfermedades metabólicas. Bogotá D.C., s.f.
8. Becerra F., Carlos. «Hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en el niño.» Revista Chilena de Pediatría v. 79.supl. 1 (2008).
9. Bermúdez, Antonio José, Laura Sofía Hernández de Calderón y Nohora Elizabeth González. Tamizaje Neonatal de Hipotiroidismo Congénito. Vigilancia por el Laboratorio. Bogotá, Diciembre de 2004.
10. Bolancé, Losilla Catalina, Irene Albarrán Lozano y et all. Indicadores Bivariantes de Calidad de Vida para las Personas con Discapacidad. Diciembre 2008.
11. Borrajo G., J.C. «Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century.» Journal of Inherited Metabolic Disease vol. 30.No. 4 (2007): 466-481.
12. Botkin, Jeffrey R. Research for Newborn Screening: Developing a National Framework. Pediatrics. 2005.
13. Botking, Jeffrey R., y otros. Newborn Screening Technology: Proceed with Caution. Pediatrics. 2006.

14. Breilh Paz y Miño, Jaime. «Epidemiología.» Economía Política y Salud. Bases estructurales de la determinación social de la salud. Ed. Universidad Andina Simón Bolívar. Séptima Edición. Corporación Editorial Nacional, Agosto 2010. 152.
15. Burke, Willie y et all. «Genetic Test Evaluation: Information Needs of Clinicians, Policy Makers, and the Public.» Am J. Epidemiol. vol. 156.num. 4 (2002): 311-318.
16. Cazar F., Dr. Ramiro, Director ejecutivo CONADIS. «Breve Análisis de la Situación de las Discapacidades en el Ecuador.» <http://www.icevi.org/latin_america/publications/quito_conference/analisis_de_la_situacion_de_las_.htm>.
17. Cedillo Carvallo, Beatriz, y otros. «Factores que afectan algunas de las pruebas del tamiz neonatal.» Medicina Universitaria vol. 9.num. 34 (2007): 3-6.
18. Centro Nacional de equidad de género y salud reproductiva. Tamiz Neonatal. Detección y tratamiento oportuno e integral del hipotiroidismo congénito. Lineamiento Técnico. México, s.f.
19. CMBE-ITESM. «Las Pruebas Diagnósticas.» 2011. <http://www.cmbe.net/index.php?option=com_content&view=article&id=49:diagnostico&catid=46:tutorial&Itemid=75>.
20. Coello Aguilar, Ma. Olivia, y otros. El Programa NAR, una alternativa Iberoamericana para la Prevención de Discapacidades y Trastornos en el Desarrollo Infantil. Sevilla, 30 de Junio de 2005.
21. Colombo C., Marta, Verónica Cornejo E. y Erna Raimann B. Errores innatos en el metabolismo del niño. Segunda Edición. Santiago de Chile: Editorial Universitaria, 2003.
22. Comité de Endocrinología. «Recomendaciones para los programas de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito.» Arch. Argent. pediatr. vol. 98.num. 4 (2000): 244.
23. Componente Normativo Neonatal. MSP. CONASA. Proceso de Normatización del SNS, Subcomisión de Prestaciones de SNS, Componente Normativo Materno-Neonatal. Agosto 2008.
24. Conde-Agudelo, A. y AC Kafury-Goeta. «La prueba con tres marcadores como prueba de tamizaje del síndrome de Down: un metanálisis. Triple-marker test as screening ofr Down syndrome: a meta-analysis.» Obstetrical and Gynecological Survey vol. 53.num. 6 (1998): 369-376.

25. De céspedes Montealegre, Carlos, y otros. Prevención de Retardo Mental y Otras Discapacidades por Tamizaje Neonatal Masivo en Costa Rica. Costa Rica: Asociación Costarricense para el Tamizaje y la Prevención de Discapacidades en el Niño (ASTA), 2003.
26. De Céspedes, Carlos et al. «Evolution and Innovations of the National Neonatal and High Risk Screening Program in Costa Rica. *biol. trop.*» vol. 52.num. 3 (2004): 451-466.
27. De Céspedes, Carlos, y otros. Detección de Fenilcetonuria y otros errores congénitos del metabolismo en Centros de Educación Especial de Costa Rica. Costa Rica, s.f.
28. De Lellis, Martín y colaboradores. Psicología y Políticas Públicas de Salud. Buenos Aires: Editorial Paidós, 2006.
29. De Lellis, Martín y colaboradores. Psicología y Políticas Públicas de Salud. Primera Edición. Buenos Aires: Editorial Paidós, 2006.
30. «Editorial, The definition of Screening. I Med Screen.» Journal of Medical Screening vol. 8.num. 1 (2001).
31. El observatorio Ecuador. «Indicadores de Desarrollo Humano. América latina Genera. Gestión del Conocimiento para la Equidad de Género.» <www.americalatinagenera.org>.
32. «El Tamizaje Neonatal aspira prevenir 251 casos de discapacidad intelectual al año.» Vicepresidencia de la República del Ecuador. <<http://www.vicepresidencia.gob.ec/sala-de-prensa/boletines/todos-los-boletines/1493-el-tamizaje-neonatal-aspira-prevenir-251-casos-de-discapacidad-intelectual-al-ano.html>>.
33. Faden, Ruth, y otros. «A Survey to Evaluate Parental Consent as Public Policy for Neonatal Screening.» Am J. Public Health. Vol. 72. 1982. 1347-1352.
34. Federación Mexicana de Patología Clínica. «Influencia de la edad en los resultados del cribado neonatal de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria y galactosemia.» Revista Mexicana de Patología (2004).
35. Fernández Sánchez, María Asunción. Cribado expandido: presente y futuro. s.f.
36. Fernández-Lainez, Cynthia, Marcela Vela-Amieva y Isabel Ibarra-González. «Espectromía de masas en tándem: una nueva herramienta para el estudio de la metabolómica en pediatría.» Acta Pediatr vol. 30.num. 5 (2009): 258-263.

37. Frómata-Suárez, Amarilys, y otros. «Estudio comparativo de los tres papeles de filtro en los ensayos UMELISA para el tamizaje Neonatal de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria.» Revista Biomed num. 13 (2002): 241-247.
38. Frutos de Almada, Dra. Carmen. «Los más grandes avances de la medicina preventiva del Siglo XX contenidos en un grano de sal y en tres gotitas de sangre.» Pediatr. vol. 36.num. 2 (2009): 107-110.
39. Garzón G., Alba C. «Calidad Análítica en el Laboratorio Clínico. Gestión y Control. Versión II.» Bogotá: Editorial ACG LTDA. Auditoria y Asesoría en Calidad, 2010. 200.
40. «Genetic screening: a conceptual framework for programmes and policy-making. Home Current issue Browse Archive Alerts about the Journal Feedback.» <<http://jhsrp.rsmjournals.com/content/15/2/90.full.pdf>>.
41. Goldman, Matthew. La descentralización del sistema de salud del Ecuador: Un estudio comparativo de "Espacio de Decisión" y capacidad entre los sistemas municipales de salud de Quito, Guayaquil y Cuenca. 23 de mayo del 2009.
42. Gómez Acebo, Inés. Medicina Preventiva y Salud Pública. Cribado. Universidad de Cantabria, s.f.
43. González-Lamuño, D. «Screening metabólico neonatal expandido.» Bol Pediatr num. 48 (2008): 329-331.
44. González, Julia Surí, y otros. «El ABC para el diagnóstico y prevención de las enfermedades genéticas en la atención primaria de salud.» Vers. MediSur v.7 n.3 . mayo-junio de 2009. MediSur versión On-line. Cienfuegos. <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-897X2009000300012&script=sci_arttext>.
45. González, Verónica, y otros. «Programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito de la provincia de Buenos Aires: 1.377.455 niños evaluados en diez años de experiencia.» Arch Pediatr Urug vol. 80.num. 1 (2009): 43-50.
46. González-Andrade, Fabricio y Ramiro López-Pulles. congenital Malformations in Ecuadorian Children: Urgent Need to Create a National Registry of Birth Defects. 13 April 2010.
47. Greenhalgh, Trisha. «How to read a paper: Papers that report diagnostic or screening test.» BMJ 315 (1997): 540-543.
48. Grime, David A. y Kenneth F. Schulz. «Uses and abuses of screening test.» Epidemiology series 359 (2002): 881-884.

49. Guerrero-Romero, F. y M. Rodríguez-Morán. «Validación de un instrumento para el tamizaje de casos de diabetes tipo 2 y la vigilancia de personas en riesgo en México.» Rev. Panam Salud Pública vol. 27.num. 3 (2010): 181-186.
50. Hayes Dorado, Juan Pablo, Walter Montero Justiniano y Karen Dorado Reynolds. «Hipotiroidismo Congénito: A propósito de un caso y revisión de literatura.» 2009. Rev Med Petro.Online. vol. 4 no. 1 p. 41-47. 11 de Abril de 2012
<http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2074-52492009000100006&lng=es&nrm=iso>.
51. Hernández Bello, Amparo y Carmen Rico de Sotelo. «Protección Social en Salud en América Latina y El Caribe.» Investigación y políticas.
<<http://web.idrc.ca/openebooks/509-0/>>.
52. Hernández D., Campos. «Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización.» Rev. Panam Salud Pública vol. 27.num. 4 (2010): 309-318.
53. Hodapp, Robert M., Elisabeth M. Dykens y Jesús Flórez. «Genética y Fenotipos Conductuales en la Discapacidad Intelectual.»
<http://www.down21.org/web_n/index.php?option=com_content&view=categor&id=85:genetica-y-fenotipos-conductuales&Itemid=41&layout=default>.
54. Hosiasson S., Stefan. «Screening Auditivo y Metabólico del Recién Nacido.» Rev. Med. Clin. Condes vol. 19.num. 3 (2008): 271-277.
55. Journal of Public Health 1955-1959. s.f.
56. Kraszewski, Jennifer, MPH, JD, LLM Burke Taylor y Sara, JD Rosenbaum. «Legal Issues in Newborn Screening: Implications for Public Health Practice and Policy.» Public Health Rep vol. 121.num. 1 (2006): 92-94.
57. Krmptotic, Claudia Sandra. El Concepto de Necesidad y Políticas de Bienestar. Buenos Aires: Espacio Editorial Buenos Aires, 1999.
58. «La Genética en el Ecuador: Situación y Perspectivas de Desarrollo.» Características Demográficas del Ecuador.
<<http://geneticahumana.tripod.com/genecuador/page241.html> >.
59. La Salud en la nueva Constitución. 2008.
60. Lemes, Aída. «Errores congénitos del metabolismo. Archivos de Pediatría del Uruguay. versión impresa.» mar de 2003. Montevideo. Arch. Pediatr. Urug v. 54 num.1.
<http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S0004-05842003000100007&script=sci_arttext>.

61. López Pulles, Ramiro Iván. «Ecuador Define sus Prioridades de Investigación en Salud.» Red Científica Iberoamericana (RedCIbe). <http://www.siicsalud.com/acise_viaje/ensiicas-profundo.php?id=118636>.
62. Malagón-Londoño, Gustavo, Ricardo Galán Morera y Gabriel Pontón Laverde. Garantía de Calidad en Salud. 1999.
63. Malanda, Sergio Romeo. Intervenciones Genéticas sobre el ser humano y Derecho Penal. Granada: Editorial Comares, s.f.
64. Manual Operativo Para La Ejecución Del Programa Nacional De Pesquisa Neonatal en Venezuela con Tecnosuma. s.f.
65. Manz, Andreas, Nicole Pamme y Dimitri Iossifidis. Bioanalytical chemistry. Imperial College Press, 2004.
66. Marin Soria, J. L. et all. Programa de cribado-neonatal en España. 31/05/2009.
67. Martínez Rey, Laritza. Las Hiperfenilalaninemias. Recomendaciones para el Genetista Clínico. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2006.
68. Martínez-Pardo, M1, y otros. «Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. .» Unidad de Enfermedades Metabólicas. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Cantoblanco, Madrid: CEDEM. Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM. U. Autónoma de Madrid., s.f.
69. Martins, Ana María. «Inborn errors of metabolism: a clinical overview.» 1999. Sao Paulo Med. J. vol. 117, n. 6. 11 de 04 de 2012. p. 251-265 <65. Manual Operativo Para La Ejecución Del Programa Nacional De Pesquisa Neona-tal Pesquisa Neonatal en Venezuela con Tecnosuma.>.
70. Ministerio de Planificación y Cooperación División Social. «Sistema Integrado de Evaluación de Intervenciones Públicas. Documento No. 4.» Metodología de Análisis de Políticas Públicas: Conceptos y Criterios. Santiago de Chile, Diciembre 2000.
71. Ministerio de Salud. Decreto Ejecutivo No. 323. República del Ecuador, 19 de junio de 2009.
72. Ministerio de Salud Pública. «Ecuador, posiciona problemática de muerte neonatal a nivel de Región Suramericana.» <<http://www.msp.gob.ec/index.php/boletines-de-prensa/341-ecuador-posiciona-problematica-de-muerte-neonatal-a-nivel-de-region-suramericana>>.
73. Proceso de Ciencia y Tecnología. Proyecto Nacional de Tamizaje Neonatal. República del Ecuador, Marzo 2001.

74. Miranda Galarza, Hilda. «Discapacidad Intelectual: Demanda por un Análisis Cultural y Social Crítico en Ecuador.» University of Leeds vol.2.num. 2 (2008).
75. Montalvo , Germán et all. «Frecuencia de Malformaciones Congénitas en Hospitales Ecuatorianos de la Red Eclamc. Período Junio 2001-Junio 2005.» Cambios: Órgano Oficial de Difusión Científica H.C.A.M vol. V.num. 9 (2006).
76. Montoya Villegas, Julio César y José María Satizábal Soto. «Caracterización Bioquímica y Genética de Hiperfenilalaninemia en la ciudad de Cali.» El Hombre y la Máquina. No. 028 (s.f.).
77. Moreno-Arango, Jazminia A. y Lixandra Texidor-Llopiz. «Deficiencia de biotinidasa. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo. Centro Nacional de Genética Médica.» Rev. Biomed. Vol. 16. La Habana, Cuba, 2005. 185-191.
78. Muñoz de Alba Medrano, Marcia. «Implicaciones Genéticas en el Derecho a la Salud de Menor: Diagnóstico y Propuestas.» (s.f.): 211-220.
79. Murray, Mary Ann, y otros. «Newborn Screening Technology: Proceed with Caution.» Pediatrics. 2006. 117; 1793.
80. Narváez Tapia, Edison Fernando. «Estado ecuatoriano ante discapacidades.» <<http://www.monografias.com/trabajos89/estado-ecuatoriano-discapacidades/estado-ecuatoriano-discapacidades.shtml>>.
81. Narváez, Alberto, PhD. «Las muertes evitables en el Ecuador.» Thu 18 de Aug de 2011. Colegio Médico de Pichincha. <http://colegiomedicodepichincha.org/index.php?option=com_content&view=article&id=70:muertes&catid=14:salud&Itemid=70>.
82. Natowicz, Marvin. «Newborn Screening - Setting Evidence-Based Policy for Protection.» Nengl J Med (september 1, 2005): 353; 9.
83. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento. s.f.
84. Ochetti, M., y otros. Pesquisa Neonatal de Hiperplasia Adrenal Congénita: Niveles de Corte de 17-Oh-Progesterona en una Población de Córdoba, Argentina. s.f.
85. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). La Equidad en la Mira: La Salud Pública en Ecuador durante las últimas décadas. (Quito: OPS/MSP/CONASA). s.f.
86. Organización Panamericana de la Salud. Análisis del Sector Salud. Una herramienta para viabilizar la formulación de Políticas. Lineamientos Metodológicos. Edición Especial No.9. Washington D.C., FEB 2006.

87. Ortega Aguilar, Vanessa Elizabeth y Martha Liliana Pozo Morillo. Incidencia y prevalencia del hipotiroidismo en los usuarios del hospital regional (IES) de la ciudad de Ibarra provincia de Imbabura Periodo Julio del 2008 a Junio del 2010. s.f.
88. Paredes Suárez, Mario, Dr. y Ramiro López Pullés. Proceso de Ciencia y Tecnología en Salud (Pcyt.) Ministerio de Salud Pública del Ecuador. La investigación en Salud y la Educación en Salud Pública en el Ecuador. Red Iberoamericana Ministerial de Aprendizaje e Investigación en Salud Pública.- Rimais. s.f.
89. Paz Valiñas, L. y G. Atienza Merino. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Madrid: Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avlia-t N° 2006/07, s.f.
90. Paz y Miño, César. Discapacidades (II). s.f.
91. «Pediatrics. From Public Health Emergency to Public Health Service: The Implications of Evolving Criteria for Newborn Screening Panels.» <<http://pediatrics.aappublications.org/content/117/3/923.full>>.
92. Pencheon, David, y otros. «The First Resort for Training and Practice.» Oxford Handbook of Public Health Practice. Second edition . Oxford University Press, 2006. 691.
93. Pérez Hernández, Rosalía. Análisis coste-beneficio del programa de <<screening>> neonatal en Canarias. Ciencias y Tecnologías/3. , Curso 2003/4.
94. «Pesquisa neonatal obligatoria. Reflexiones.» junio de 2009. Archivos argentinos de pediatría. Arch. argent. pediatr. vol.107 n.3. versión online. <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752009000300001 >.
95. Pimentel, Edmundo. «El Desarrollo Sostenible de los Sistemas de Salud: Un Paradigma Emergente y Saludable.» Ciência & Saúde Colectiva. Ciênc. Saúde Colectiva vol. 8.num. 1 (2003).
96. Pita Fernández, S. y F.A. Valdés Cañedo. «Determinación de factores pronósticos.» 18 de 01 de 2001. Cad Aten Primaria 1997. vol. 4 pg. 26-29. <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/4f_pronosticos/4f_pronosticos.asp>.
97. Plan Nacional de Desarrollo. Plan Nacional para el Buen Vivir 2009-2013: Construyendo un Estado Plurinacional e Intercultural. República del Ecuador, s.f.

98. PNUD Ecuador. «Indicadores Internacionales de Desarrollo Humano.» 13 de Enero de 2011 <<http://hdr.undp.org/es/>>.
99. Prosperi, Jorge Luis. «Palabras en la Celebración del Sexto Aniversario de la Ley del Sistema Nacional de Salud y del Conasa.» Sistema Nacional de Salud: Avances y Desafíos. s.f.
100. Pública, Ministerio de Salud. Normativa Técnica Nacional de Atención de Parto Vertical. República del Ecuador: Dirección Nacional de Normalización, s.f.
101. Queiruga, Graciela, Dra. B.C. et all. Pesquisa Neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre. Uruguay: Instituto de Seguridad Social, Octubre de 2010.
102. Quiroga L., Pilar, Cecilia Albala B. y Gonzalo Klaasen P. «Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a edad, en Chile.» 2004. Rev. méd. Chile [online] vol. 132. num. 4. pg. 467-478. 11 de Abril de 2012 <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004000400009&lng=es&nrm=iso>.
103. Rapaport, Jonatan. «Indicadores de Salud.» Diccionario de Accion Humanitaria y Cooperación al Desarrollo. <<http://www.dicc.hegoa.ehu.es/listar/mostrar/124>>.
104. Rey Liste, Ma. y Ángela L. García Caeiro. «El cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita.» Aplicabilidad en Galicia, INF 2004/03. Santiago de Compostela, octubre 2004.
105. Rivolta, Carina M. et all. «La Tiroides como Modelo de Mecanismos Moleculares en Enfermedades Genéticas. Artículo Especial.» Medicina 65 (2005): 257-267.
106. Robaina Alvarez, René. «Metodología y factores a considerar para establecer los puntos de corte en el tamizaje neonatal. Experiencia de Cuba y otros países con la tecnología SUMA.» Centro de Inmunoensayo C. Habana. TSH Evaluación del Desempeño. INS Bogotá, 12 al 14 Noviembre del 2008.
107. Robaina Alvarez, René. «X Taller anual de Tamizaje Neonatal para Hipotiroidismo Congénito. Otros Tamizajes Neonatales de Interés en Salud Pública.» La Evolución del Tamiz Neonatal en Cuba. INS- Bogotá, Colombia, 16-18 Noviembre 2010.
108. Rojas, Elio et all. «Galactosemia: presentación de un caso clínico, revisión y actualización.» Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá vol 19.num. 001 (s.f.): 33-37.

109. Romeo Malanda, Sergio. «Intervenciones genéticas sobre el ser humano y Derecho Penal.» Cátedra de Derecho y Genoma Humano. Editorial Comares, s.f. 426.
110. Roselli, María Jesús, y otros. «Experiencia metodológica en pesquisa neonatal de hiperfenilalaninemias.» Vol. 20. Uruguay: Instituto de Genética Médica. Hospital italiano, 2004. 72-78.
111. Salinas P., Hugo, Enrique Valdés R. y Sergio Carmona G. «Screening Genético Antenatal para la Detección de Aneuploidias.» 2003. Revista chilena de obstetricia y ginecología. versión online. Rev. chil. obstet. ginecol. v.68 n.6. <http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262003000600014&script=sci_arttext>.
112. Sánchez Pita, Paulina et all. «Prueba Bioquímica al Recién Nacido.» Re. Cubana Med Gen Integr vol. 19.num. 2 (2003).
113. Sánchez-Ventura, J. Galbe y Grupo PrevInfad/PAPPS Infancia y Adolescencia-Cribado neonatal de metabolopatías. «Rev. Pediatr Aten Primaria v. 11 n. 34.» jul-sep de 2009. <http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1139-76322009000400009&script=sci_arttext>.
114. Schulze, Andreas et all. «Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry: Results, Outcome, and Implications.» Pediatrics 111 (2003): 1399.
115. «Se aclara el mapa de la discapacidad.» Ecuador Inmediato. <http://www.ecuadorinmediato.com/Noticias/news_user_view/el_telegrafo_guayaquil_se_aclara_el_mapa_de_la_discapacidad--132503>.
116. Secretaría de Salud Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. «Programa de Pesquisa Neonatal Coordinación de Redes de Salud Vol.1.» Publicación de la Coordinación de Redes de Salud (Red de Pesquisa Neonatal) (2004).
117. Sherwin, John E. «Evaluación del riesgo materno-fetal y valores de referencia en el embarazo.» Acta bioquím Clín. Latinoam. vol.42.n. 1 (2008): 65-77.
118. Soto, Villasante, Gilberto Carmelo y Ailene Soto Margolles. «Pesquisaje neonatal y selectivo para algunos errores congénitos del metabolismo en Villa Clara.» ene-mar de 2007. Rev. Cubana Pediatr. v. 79. n.1. <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000100002#cargo>.
119. Start, Daniel y Ingie Hovland. Herramientas para el Impacto en las Políticas Públicas: Manual para Investigadores. Octubre de 2004.

120. Subcomisión de Prestaciones, Ministerio de Salud Pública. Conjunto de Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. Ed. Consejo Nacional de Salud. Cuarta Edición. República del Ecuador, Agosto 2007.
121. Therrell, Bradford L. et all. «On behalf of the PEAS Organizing and Working Groups, Newborn Screening System Performance Evaluation Assessment Scheme (PEAS).» Semin Perinatol 34 (2010): 105-120.
122. Thomason, Margaret J., y otros. «A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolismo.» Journal of Public Health Medicine vol.20.num. 3 (s.f.): 331-343.
123. Torres, Eneida et all. «Determinación de fenilalanina y galactosa total a partir de una muestra de sangre seca en papel filtro: aplicación al tamizaje neonatal.» Biomédica 22 (2002): 22-29.
124. Torres-Sepulveda, María del Rosario et all. «Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México.» 2008. Salud pública Méx. [online] vol. 50, n.3. pg. 200-206. 11 de Abril de 2012 <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342008000300003&lng=en&nrm=iso>.
125. «UMELISA TSH Neonatal.» <<http://www.tecnosuma.com/UM2027.htm>>.
126. «UMTEST GAL Código UMT 1006.» Interés Clínico. Centro de Inmunoensayo. La Habana, Cuba. <<http://www.tecnosuma.com/Informacion/Inserts%20%28html%29/UMETEST%20GAL.htm>>.
127. Uquillas, Carlos Alfredo. «Diagnóstico de la discapacidad en la Provincia de Pichincha.» 2007. Observatorio de la Economía Latinoamericana, núm. 86. <<http://www.eumed.net/cursecon/ecolat/index.htm>>.
128. Valera Antequera, Danik. «Evolución 1979. Relación. Desempeño Red Nacional de Laboratorios 1979-2008: Relación Normativa Bioseguridad en el Desempeño de los Laboratorios de Salud Pública.» s.f.
129. Varnadoe, Lionel. Medical Laboratory Management and Supervision Operation, Review, and Study Guide. FA Davis Company, 1996.
130. Vega Hernández, María Eugenia y Raquel Chávez Torres. «Algoritmo Clínico-Biológico para el Diagnóstico de los Errores Innatos del Metabolismo en Neonatos Enfermos.» vol. 66.num. 2 (1990): 64-70.

131. Vela Amieva, Marcela. «Institutional variability of neonatal screening in Mexico.» Instituto Nacional de Pediatría. Secretaría de Salud, Mexico D.F., 2009.
132. Vela Amieva, Marcela. «Optimización del Programa de Tamiz Neonatal en Yucatán.» 2010.
133. Vela-Amieva, Marcela et all. «Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México.» Vol. 46. Salud Pública Mex, 2004. 141-148.
134. Velázquez Arellano, Antonio et all. «Investigaciones sobre prevención de Deficiencias de origen Metabólico Nutricional. Documentos 57/2000.» Unidad Genética de la Nutrición. Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, 2000.
135. Waisbren, Susan E., PhD. «Effect of Expanded Newborn Screening for Biochemical Genetic Disorders on Child Outcomes and Parental Stress.» JAMA The Journal of the American Medical Association. <<http://jama.ama-assn.org/content/290/19/2564.short>>.
136. Wald, Nicholas J. «The definition of screening.» J Med Screen vol. 8.num. 1 (2001).
137. Watson, Michael S., y otros. «Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System.» Executive Summary Pediatrics vol. 117.num. 5 (2006): 296-307.
138. Webster, Dianne. «A minimum dataset for newborn screening.» J Med Screen vol. 5 (1998): 109.
139. Wilczynski, Nancy L y Brian Haynes R. «EMBASE search strategies for identifying methodologically sound diagnostic studies for use by clinicians and researchers.» Ontario, Canada: Health Information Research Unit. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. McMaster University, s.f.
140. www.lanacion.com. «Las claves genéticas de la discapacidad causan predisposición a enfermedades.» Ciencia y Salud. <<http://www.lanacion.com.ar/313353-las-claves-geneticas-de-la-discapacidad>>.