

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO**

**Colegio de Postgrados**

**Propuesta de un modelo de Programa Nacional de Pesquisa  
Neonatal para Errores Innatos del Metabolismo  
como una estrategia de Salud Pública para la prevención de  
discapacidades**

**Tania Gabriela Morales López**

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

Quito, Agosto de 2011

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

***HOJA DE APROBACION DE TESIS***

**Propuesta de un Modelo de Programa Nacional de Pesquisa  
Neonatal para Errores Innatos del Metabolismo como una  
estrategia de Salud Pública para la prevención de  
discapacidades**

**Tania Gabriela Morales López**

Dr. Iván Sisa, MD., MPH  
Director de Tesis

---

Dr. Benjamín Puertas, MD., MPH  
Director de Maestría en Salud Pública  
Miembro del Comité de Tesis

---

Dr. Roberto Yajamín, MD., MPH  
Miembro del Comité de Tesis

---

Dr. Gonzalo Mantilla, MD, F.A.A.P  
Decano del Colegio de Ciencias de la Salud

---

Víctor Viteri Breedy, PhD.  
Decano del Colegio de Postgrados

---

Quito, agosto de 2011

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO**

**Colegio de Postgrados**

**Propuesta de un modelo de Programa Nacional de Pesquisa  
Neonatal para Errores Innatos del Metabolismo  
como una estrategia de Salud Pública para la prevención de  
discapacidades**

**Tania Gabriela Morales López**

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

Quito, Agosto de 2011

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

***HOJA DE APROBACION DE TESIS***

**Propuesta de un Modelo de Programa Nacional de Pesquisa  
Neonatal para Errores Innatos del Metabolismo como una  
estrategia de Salud Pública para la prevención de  
discapacidades**

**Tania Gabriela Morales López**

Dr. Iván Sisa, MD., MPH  
Director de Tesis

---

Dr. Benjamín Puertas, MD., MPH  
Director de Maestría en Salud Pública  
Miembro del Comité de Tesis

---

Dr. Roberto Yajamín, MD., MPH  
Miembro del Comité de Tesis

---

Dr. Gonzalo Mantilla, MD, F.A.A.P  
Decano del Colegio de Ciencias de la Salud

---

Víctor Viteri Breedy, PhD.  
Decano del Colegio de Postgrados

---

Quito, agosto de 2011

© Derechos de autor  
Tania Gabriela Morales López  
2011

A Gabriela Alejandra

*“Estaba rodeado de niños.  
Uno quería llegar a ser  
Médico, otro pintor, otro  
Cosmonauta”*

*Silvio Rodríguez*

### **Agradecimientos**

*A mis padres por su presencia firme, sabia y amorosa*

*A mi hermano por su contagioso amor a la vida*

*A mi esposo por su amor y ejemplo de dedicación y entrega*

*A Iván Sisa por su crítica oportuna y propositiva*

*Al personal de Génica Laboratorios por su apoyo y participación en esta investigación*

## RESUMEN

Los programas de pesquisa neonatal se orientan a la identificación pre-sintomática de Errores Innatos del Metabolismo mediante la realización de pruebas de laboratorio que se aplican a toda la población neonatal. Estos programas están considerados como herramientas esenciales de la Salud Pública para la prevención de discapacidades funcionales, estructurales y neurológicas provocadas por estas patologías; y, de esta forma contribuyen a la disminución de la morbilidad y mortalidad en una población.

En América Latina los Programas de Pesquisa Neonatal han sido implementados paulatinamente a partir de 1970 y son pocos los países que al momento no cuentan con este recurso de la Salud Pública, y, entre ellos se encuentra el Ecuador. El presente trabajo de tesis tuvo como objetivos el análisis de la prevalencia de trastornos metabólicos en pacientes remitidos a un prestador de salud privado y la estructuración de un Programa de Pesquisa Neonatal que se ajuste a la realidad ecuatoriana.

Con base en la prevalencia encontrada (1.5%) comparada con la prevalencia mundial y las asociaciones entre variables estudiadas, se propuso un modelo de programa para ser aplicado en el país, a la vez que se plantearon recomendaciones para la realización de posteriores estudios que justifiquen el cambio de la práctica clínica y el uso de una herramienta vital de Salud Pública para la prevención de discapacidades como es la Pesquisa Neonatal de Errores Innatos del Metabolismo.

## **ABSTRACT**

Neonatal Screening Programmes are aimed at the early recognition of Inborn Errors of Metabolism (IEM) through the use of laboratory tests which are applied to all neonates. These programs are regarded as essential public health tools for the prevention of functional, structural and neurological disabilities and the reduction of morbidity and mortality due to these diseases.

In Latin America, newborn screening programmes have been implemented gradually since 1970, and there are few countries at the moment that do not have this public health resource; Ecuador is among them.

This thesis has as its objectives the analysis of the prevalence of metabolic disorders in patients referred to a private health-care provider and the structuring of a Program of Newborn Screening that adapts to the Ecuadorian reality.

Based on a calculated prevalence of IEMs of 1.5% which was then compared with the global prevalence, associations were made between the studied variables, and a program model was proposed to be applied in the country.

In addition, recommendations were made for further studies to justify the change in clinical practice, that is, the use of a vital tool of Public Health to prevent disabilities such as the Neonatal Screening of Inborn Errors of Metabolism.

## CONTENIDO

1. Introducción	12
1.1. Planteamiento del problema y justificación	14
1.2. Objetivos	21
1.2.1. Objetivo general	21
1.2.2. Objetivos específicos	21
2. Fundamentos teóricos	22
2.1. Errores Innatos del Metabolismo	22
2.1.1. Aspectos generales	22
2.1.2. Fisiopatología	23
2.1.3. Clasificación	24
2.1.3.1. Errores innatos del metabolismo por alteración en el catabolismo de moléculas complejas	26
2.1.3.1.1. Enfermedades lisosomales	26
2.1.3.1.1.1. Esfingolipidosis	26
2.1.3.1.1.2. Mucopolisacaridosis y oligosacaridosis	29
2.1.3.1.2. Enfermedades peroxisomales	33
2.1.3.2. Errores Innatos del metabolismo por intoxicación	36
2.1.3.2.1. Aminoacidopatías	36
2.1.3.2.2. Intolerancia a carbohidratos	40
2.1.3.3. Errores innatos del metabolismo energético	42
2.2. Pesquisa neonatal	42
2.2.1. Pesquisa de poblaciones	42
2.2.2. Pesquisa en población neonatal	43
2.3. Programa de pesquisa neonatal	46
2.3.1. Métodos de diagnóstico	50
3. Metodología	51
3.1. Parte I: Análisis estadístico	51
3.1.1. Tipo de estudio	51
3.1.2. Estrategia muestral	53
3.1.3. Plan de análisis	53
3.1.3.1. Operacionalización de variables	54
3.2. Parte II: Propuesta de un modelo de Programa Nacional de Pesquisa Neonatal para Errores Innatos del Metabolismo como una estrategia de Salud Pública para la prevención de discapacidades en el Ecuador	56
4. Resultados	57
4.1. Parte I: Análisis estadístico	57
4.2. Parte II: Propuesta de un modelo de Programa Nacional de Pesquisa Neonatal para Errores Innatos del Metabolismo como una estrategia de Salud Pública para la prevención de discapacidades en el Ecuador	60
4.2.1. Componentes del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal	61
4.2.1.1. Objetivos del Programa de Pesquisa Neonatal	61
4.2.1.1.1. Objetivo general	61
4.2.1.1.2. Objetivos específicos	61

4.2.1.2.	Marco Legal	62
4.2.1.2.1.	Control y administración: organismos participativos de la Red de Pesquisa Neonatal	63
4.2.1.2.2.	Comisión Nacional de Pesquisa Neonatal	63
4.2.1.2.3.	Consejo Nacional de Discapacidades	64
4.2.1.2.4.	Laboratorio de referencia de Pesquisa Neonatal	65
4.2.1.2.5.	Prestadores de Salud de Pesquisa Neonatal	67
4.2.1.2.6.	Ministerio de Salud Pública-Red de Protección Solidaria-Ministerio de Inclusión Económica y social-RED-PPS-MIES	68
4.2.1.3.	Consideraciones éticas	69
4.2.1.4.	Pesquisa Neonatal: técnicas de detección	69
4.2.1.5.	Tratamiento de casos detectados	70
4.2.1.6.	Seguimiento	71
4.2.1.7.	Operacionalización: flujogramas	71
5.	Discusión	78
6.	Conclusiones y Recomendaciones	87
7.	Bibliografía	93

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fisiopatología de un Error Innatos del Metabolismo	24
Figura 2.	Distribución de la procedencia de los pacientes por provincias y casos detectados	58
Flujograma 1.	Componentes del Programa de Pesquisa Neonatal	72
Flujograma 2.	Programa de pesquisa neonatal: Pesquisa de casos normales	73
Flujograma 3.	Programa de pesquisa neonatal: Pesquisa de casos sospechosos finalmente normales	74
Flujograma 4.	Programa de pesquisa neonatal: Pesquisa de casos detectados	75
Flujograma 5.	Programa de Pesquisa Neonatal	76
Flujograma 6.	Programa de Pesquisa Neonatal	77
Cuadro 1.	Debilidades y fortalezas del estudio	87

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Distribución por provincias de las personas con discapacidad	15
Tabla 2.	Enfermedades lisosomales: esfingolipidosis	28
Tabla 3.	Enfermedades lisosomales: mucopolisacaridosis y Oligosacaridosis	31
Tabla 4.	Enfermedades peroxisomales	34
Tabla 5.	Aminoacidopatías	38
Tabla 6.	Errores innatos del metabolismo de carbohidratos	41
Tabla 7.	Frecuencia de neonatos e infantes	57
Tabla 8.	Frecuencia de género	57
Tabla 9.	Procedencia de los pacientes por provincia	58
Tabla 10.	Frecuencia de pacientes con sintomatología clínica	59
Tabla 11.	Prevalencia general de Errores Innatos del Metabolismo	59
Tabla 12.	Frecuencia de Errores Innatos del Metabolismo	59
Tabla 13.	Frecuencia de EIMs en pacientes con y sin sintomatología	60
Tabla 14.	Técnicas de laboratorio en Pesquisa Neonatal	70
Tabla 15.	Estimación de costos: Prevención vs. Tratamiento de Errores Innatos del Metabolismo	89

## 1. INTRODUCCIÓN

Los seres humanos como entes biopsicosociales somos el producto de una combinación genética y ambiental que determina nuestra condición y participación en el medio que nos rodea. Toda alteración de los factores genéticos y ambientales que nos definen provocará una disminución en nuestra capacidad de adaptación al medio (sociedad), siendo esto último una de las definiciones de discapacidad<sup>1</sup>.

El término DISCAPACIDAD ha sufrido modificaciones a través del tiempo, siendo motivo de diversas discusiones dentro de cada país y a nivel mundial, es así que para 1972 la Organización Mundial de la Salud (OMS) define y clasifica a las discapacidades (CIE); pero, no es sino hasta el año 2001 que se evalúan todos los aportes realizados por diferentes instituciones del mundo y se crea la Clasificación Internacional del Funcionamiento, las Discapacidades y la Salud (CIF) donde se considera a la discapacidad como un “proceso multidimensional”<sup>2</sup> que debe ser diagnosticado, tratado y prevenido, y se responsabiliza además a cada estado a tomar las medidas necesarias para hacerlo. En el caso de nuestro país, se han realizado diferentes reformas a la ley de discapacidades y el estado asume la ejecución de tareas para la atención y prevención de discapacidades así como la inclusión social de personas con discapacidad. Dentro de esas reformas está la formulación de la Ley 180 sobre Discapacidades en julio de 1992 que dispone la creación del CONADIS (Consejo Nacional de Discapacidades) para que coordine tales acciones tanto en el sector público como privado<sup>3</sup>.

Entre las causas que determinan una discapacidad, especialmente la intelectual, se encuentran las de origen genético<sup>4</sup> como los síndromes cromosómicos,

errores innatos del metabolismo, malformaciones congénitas y mutaciones de novo. Por tratarse de trastornos genéticos no puede hablarse de cura, pero los pacientes sí pueden recibir tratamientos paliativos que prevengan o eviten la manifestación o progreso de la patología. Ese, es justamente el objetivo que persigue la sociedad representada por el estado y sus políticas de Salud Pública, puesto que las herramientas de prevención de las que se dispongan harán la diferencia entre una población con discapacidad socialmente relegada y una sociedad inclusiva y productiva.

Uno de los recursos de los que dispone la Salud Pública para la prevención de discapacidades debidas a desórdenes genéticos como los Errores Innatos del Metabolismo (EIMs) son los Programas de Pesquisa Neonatal, debido al aumento de la conciencia que existe sobre el papel de la genética en la etiología de las enfermedades y su impacto global sobre los individuos, las familias y la sociedad. Estos programas han sido adoptados desde la década de los 60 y se han ido perfeccionando con el tiempo y, lo más importante, han sido acogidos dentro de las legislaciones de muchos países en los diferentes continentes por lo que su obligatoriedad es un hecho. Como resultado de esas políticas en esos países se ha logrado reducir la población con retraso mental<sup>5</sup>.

En el presente estudio se elabora una propuesta de Programa Nacional de Pesquisa Neonatal teniendo en cuenta la relevancia del tamizaje metabólico en la prevención del retraso mental y otras deficiencias en la población infantil y, la ausencia de esta práctica en nuestro país<sup>6</sup>. Esta propuesta nace amparada en la Constitución de la República del Ecuador en la que constan diversos artículos y literales que determinan la obligación del estado en la creación y ejecución de

programas de intervención prenatal, natal y postnatal como parte de un sistema oportuno de prevención de discapacidades.

### **1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

En nuestro país, de acuerdo a la última Encuesta Nacional de Discapacidades realizado en 2004 por el CONADIS (Consejo Nacional de Discapacidades) en colaboración con el INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censos) y publicado en 2005, se establece que en ese entonces hubieron 1'608.334 personas portadoras de algún tipo de discapacidad, lo que representa del total de la población el 12.14%. De la población con discapacidad, el 64% manifiesta deficiencias estructurales, el 29% deficiencias funcionales y el 7% deficiencias mixtas. Entre las causas que provocan las alteraciones descritas que incluyen: deficiencias mentales, funcionales en órganos internos, dismorfias, auditivas y visuales; se mencionan las hereditarias congénitas<sup>7</sup>.

El estudio más reciente de prevalencia de discapacidades en nuestro país, inició en julio de 2009 bajo la responsabilidad e iniciativa de la Vicepresidencia del Ecuador con el Programa denominado Misión Solidaria Manuela Espejo. Hasta noviembre de 2010, mes en el que concluyó el estudio, se registraron en las 24 provincias 294.611 personas con discapacidad, que corresponde a una prevalencia de discapacidad en el Ecuador del 2.43%<sup>8</sup>. No se ha confirmado el origen de estas discapacidades. En la tabla No. 1 se presenta la distribución por provincias de las personas con discapacidad.

**Tabla No. 1. Distribución por provincias de las personas con discapacidad.**

PROVINCIA	Casos de discapacidad	Casos de discapacidad crítica
Cotopaxi	11.041	1.157
Carchi	4.347	313
Esmeraldas	9.496	1.309
Sucumbíos	3.492	474
Imbabura	7.388	808
Napo	2.062	288
Manabí	27.723	1.398
Los Ríos	13.083	404
Orellana	2.29	219
Pastaza	1.734	107
Morona Santiago	2.863	209
Zamora Chinchipe	2.294	181
Loja	10.696	689
Azuay	12.965	876
Cañar	6.038	552
Bolívar	5.591	713
Chimborazo	12.328	1.436
Tungurahua	11.198	726
Sto. Domingo de los Tsáchilas	7.12	646
El Oro	13.861	1.023
Santa Elena	6.353	413
Guayas	74.833	7.766
Galápagos	272	19
Pichincha	45.098	4.369
Totales	294.166	26.327

Fuente: Misión Solidaria Manuela Espejo. Vicepresidencia de la República  
 Autor: Morales T. 2011

Los Errores Innatos del Metabolismo son un grupo de enfermedades hereditarias congénitas de origen genético recesivo que contribuyen significativamente a la morbi-mortalidad infantil, incluso desde los primeros días de nacidos, causando coma, distress respiratorio, hipotonía, convulsiones, letargo, vómitos, acidosis; deterioros musculares, digestivos, cardíacos y ópticos. Adicionalmente se observan pérdidas de la función motora, deterioro neurológico progresivo y, finalmente, la muerte. La presentación clínica puede ser en el período neonatal, infancia tardía, adolescencia y adultez<sup>9</sup>. A estas patologías, de acuerdo a la

OMS-OPS se les clasifica dentro de las enfermedades catastróficas, huérfanas y raras debido a su letalidad y baja incidencia<sup>10</sup>.

La Pesquisa Neonatal toma diferentes nombres según el país donde se lleve a cabo, entre ellos: Tamiz Neonatal, Screening Metabólico del Recién Nacido, Cribado Neonatal, Pesquisaje Neonatal; pero lo que cabe rescatar, es que independientemente del nombre que se le asigne, su importancia radica en el hecho de que logra detectar la patología metabólica antes de que se manifieste, y, eso se traduce en el bienestar del individuo y su desarrollo normal, gracias a que puede iniciarse un tratamiento oportuno y temprano<sup>11</sup>.

La prevalencia de EIMs en la población mundial varía considerablemente, por ejemplo: Tirosinemia tipo I 1:100000 en el Canadá, pero sólo en Québec la frecuencia es de 1:12500; Galactosemia Clásica 1:53261; Fenilcetonuria 1:19000; Hipotiroidismo Congénito 1:2000; Acidemia Metilmalónica 1:48000; Fibrosis Quística 1:8000, entre otros<sup>9</sup>. No obstante, la incidencia en general de los EIM es de 1:2000 a 1:5000<sup>12</sup> por lo que estas enfermedades son consideradas un “problema de salud pública”. Para tomar un ejemplo, en América Latina hasta el año 2007 varios países mediante sus programas obligatorios de Pesquisa Neonatal han llegado a determinar las siguientes prevalencias: Argentina 1:27275 Fenilcetonuria, 1:22951 Hiperfenilalaninemias; Brasil 1:25294 Fenilcetonuria, Chile 1:19510 Fenilcetonuria, 1:12173 Hiperfenilalaninemias; Cuba 1:5989 Fenilcetonuria; siendo en Latinoamérica la incidencia general para Fenilcetonuria (sin contar con los países que no disponen de programas de pesquisa neonatal como Ecuador) de 1:20996<sup>13</sup>. Si se toman en cuenta las estadísticas vitales del Ecuador, donde por año, en promedio tenemos 350.000 nacimientos (año 2009:

361345 nacidos vivos)<sup>14</sup>, se podría decir que los Errores Innatos del Metabolismo son patologías genéticas que estarían presentes en la población ecuatoriana. La evidencia actualmente disponible en nuestro país muestra que entre el año 2001 y 2007 fueron 4550 pacientes que ingresaron a un centro de atención hospitalaria por causas metabólicas, entre ellas: galactosemia, fructosuria, fenilcetonuria, cetonuria de cadena ramificada, mucopolisacaridosis, esfingolipidosis, cerebrosidosis<sup>6</sup>. El “Estudio piloto para el establecimiento del Plan Nacional de Detección de Hipotiroidismo Congénito en el Ecuador” realizado por la Universidad San Francisco de Quito y que tiene hasta el momento dos años de ser aplicado, ha tamizado 62.800 neonatos de los cuales 13 han sido diagnosticados con Hipotiroidismo Congénito<sup>15</sup>. La ventaja de esta detección temprana es el inicio del tratamiento y con ello la prevención del retraso mental en esos niños.

Con base en lo expuesto, si se toman en cuenta los beneficios de la aplicación temprana del tratamiento en los casos detectados por Pesquisa Neonatal para evitar la aparición de secuelas entre ellas el retraso mental y también la muerte<sup>16</sup>, se hace necesario el establecer la Pesquisa Neonatal de estas patologías como práctica obligatoria de rutina, para todos los recién nacidos en el Ecuador. Esta necesidad responde también al llamado de atención que realiza la OPS-OMS en la 58ª. sesión del Comité Regional y 47º Consejo Directivo en Washington D.C. Estados Unidos en septiembre del 2006 donde insta a los gobiernos de los estados miembros, mediante la resolución CD47.R19, a estudiar la situación de la salud de los recién nacidos y establecer políticas y normas que den lugar a

estrategias de promoción y prevención de la salud de este segmento de la población y, entre esas estrategias se menciona al tamiz neonatal.<sup>17</sup>

En Ecuador, las leyes para la protección de la salud de la población y en especial de la población vulnerable están propuestas en la Constitución de la República, entre ellas las que se encuentran tipificadas en el acápite 5 del Art.6 del Cap. II de la Ley Orgánica de Salud; literal c del Art. 3 Título I de la Codificación de la Ley sobre Discapacidades. Además se concede al Ministerio de Salud la responsabilidad de establecer mecanismos de atención primaria para la prevención de discapacidades mediante los literales 1 al 22 del Art.4 Título II de la Ley de Discapacidades<sup>18</sup> codificada en 2001 y revisada y aprobada en julio de 2008. No obstante, a pesar de existir leyes que promueven la prevención, diagnóstico y tratamiento de las discapacidades, éstas no se ponen en práctica, en parte debido a que no existe una investigación que refleje esta necesidad y que tampoco se realizan propuestas de programas de prevención que refieran cómo hacerlo y que integren a todos los servicios de salud públicos y privados. De ahí que se ha propuesto este estudio, realizado en dos fases: la primera que determina la prevalencia de EIM en población infantil con y sin síntomas estudiada en un prestador de salud privado y, la segunda en la que se presenta un modelo de programa nacional neonatal para diagnosticar, tratar y prevenir EIMs; con el objetivo de disminuir el riesgo para un niño y posteriormente un adulto de vivir con un retraso mental y otro tipo de discapacidades y comorbilidades originadas por estos trastornos.

Es importante señalar además que no existe un estudio que revele el costo que para el estado ecuatoriano representa el cuidado y tratamiento de una persona con discapacidad, ni tampoco el costo que implicaría su prevención<sup>19</sup>; contando además con que las personas con discapacidad intelectual y aquellas con discapacidad severa constituyen un grupo económicamente no productivo para el país, lo que supone un costo económico y social adicional. Resulta interesante observar que en Colombia, nuestro país vecino, las personas con discapacidad que parecerían no alejarse del porcentaje promedio planteado por la OMS en cuanto a la prevalencia de discapacidades en países de América Latina, representan un grupo importante dentro de los estratos socioeconómicos más bajos de ese país y no participan de actividades laborales productivas para su familia y país, lo que se traduce en una pérdida absoluta para ese estado de alrededor de 20.500 millones de pesos, que les significa 15 salarios mínimos mensuales legales vigentes por persona al año<sup>20</sup>, a lo que se suma el gasto de tratamiento y cuidado en las diferentes unidades de salud.

Una vez planteada la necesidad de realizar estudios de Pesquisa Neonatal para EIMs en nuestra población, se presenta un diseño de Modelo de Programa Nacional de Pesquisa Neonatal para Errores Innatos del Metabolismo, como parte de la estrategia de Salud Pública para la prevención de discapacidades en nuestro país, que involucra la participación de los prestadores de salud públicos y privados y que garantiza la realización del tamiz neonatal a todo niño recién nacido, tomando en cuenta los principios generales para la aplicación de un programa de pesquisa neonatal como son: la participación de todo neonato, criterios válidos de inclusión de las patologías a ser estudiadas, acceso a un laboratorio especializado de diagnóstico metabólico, tratamiento precoz y

disponible, confirmación diagnóstica, seguimiento y evaluación, compromiso del estado para la implementación, expansión y financiamiento permanente, capacitación profesional y socialización a la comunidad.

## **1.2. OBJETIVOS**

### **1.2.1.OBJETIVO GENERAL**

Contribuir a la prevención del retraso mental y otro tipo de discapacidades originadas por Errores Innatos del Metabolismo en la población ecuatoriana.

### **1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Los objetivos específicos que se plantean en este estudio son:

- a. Establecer la prevalencia de Errores Innatos del Metabolismo en neonatos e infantes con y sin sintomatología atendidos en un laboratorio de la ciudad de Quito durante el período de enero 2001 y diciembre 2010.
- b. Estructurar y proponer un modelo de Programa de Pesquisa Neonatal para Errores Innatos del Metabolismo en el Ecuador.

## **2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

### **2.1. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO**

#### **2.1.1. ASPECTOS GENERALES**

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son patologías consideradas huérfanas, raras y catastróficas de herencia mendeliana en su mayoría autosómica recesiva, pero también pueden ser autosómicas dominantes y ligadas al cromosoma X, que se producen por deficiencia o ausencia de una enzima y su estudio cae dentro del campo de la Bioquímica Genética.

La relación entre genes y metabolismo o bioquímica fue establecida a inicios del siglo XX (1919) cuando el médico inglés Sir Archibald Garrod logra identificar el patrón autosómico recesivo de la alcaptonuria, cistinuria, albinismo y pentosuria; patologías que darían inicio al estudio de lo que se denominarían a partir de ese momento "Errores Innatos del Metabolismo" entendiéndolos como enfermedades debidas a la mutación de un gen que codifica para una enzima y esta alteración causa una acumulación o ausencia de sustancias bioquímicas propias del metabolismo celular en el ser humano. Estos trastornos metabólicos en su mayoría se manifiestan en diferentes etapas de la vida: desde las pocas horas del nacimiento hasta la adultez, y el no reconocerlas oportunamente puede comprometer gravemente la salud del individuo ocasionando alteraciones en su desarrollo funcional, motor y neurológico y dentro de éstas, el más grave: el retardo mental.

## 2.1.2. FISIOPATOLOGÍA

Un EIM va a manifestarse cuando la codificación genética ha sido alterada y la proteína enzimática resultante se ve afectada en su función, estructura y proporción de manera que la ruta metabólica en la que participa sufre un bloqueo y se presentan tres tipos de comportamiento de esa vía metabólica así como de sus metabolitos:

- ausencia del producto final de la ruta metabólica,
- acumulación y toxicidad del sustrato de la enzima defectuosa, y,
- utilización de vías alternas con la formación de metabolitos tóxicos.

Adicionalmente, puede darse una mutación genética que afecta la codificación de la proteína receptora o transportadora del metabolito y también del cofactor enzimático. (Ver figura No. 1)

Los EIM se caracterizan por una gran variedad de signos y síntomas entre los que se observan<sup>1</sup>:

- Síntomas agudos en el período neonatal: distress respiratorio, hipotonía, vómito, deshidratación, hipoglicemia, letargo, convulsiones, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria, déficit de la atención, hipos, apneas, bradicardia, hipotermia, coma, olores inusuales en el cuerpo y orina, dismorfia, deterioro neurológico, ictericia, necrosis hepatocelular, hiperamonemia, arritmias, muerte súbita.
- Síntomas tardíos a partir del primer año de vida hasta la adolescencia o adultez: coma metabólico sin signos neurológicos, coma neurológico con signos focales, convulsiones o hipertensión severa intracraneal, coma hepático acompañado de hepatomegalia o disfunción hepática, ataxia y

- signos psiquiátricos como esquizofrenia, alucinaciones, delirio, ansiedad, histeria, etc., dolor abdominal, neuropatías periféricas, dolores óseos y de articulaciones, esplenomegalia, arritmias, síndromes hemorrágicos, deshidratación, intolerancia al ejercicio, anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, hiperventilación, edema, fotosensibilidad, vómito, deterioro neurológico progresivo y muerte.
- Síntomas crónicos y progresivos: anorexia, osteopenia, vómito crónico, retraso mental, convulsiones, hipotonía, comportamientos autistas, involución de los sentidos, ataxia, coma, letargia, demencia, psicosis, distonía, parkinsonismo, nistagmus, paraparesia, auto mutilación, dismorfia, cirrosis, entre otros.

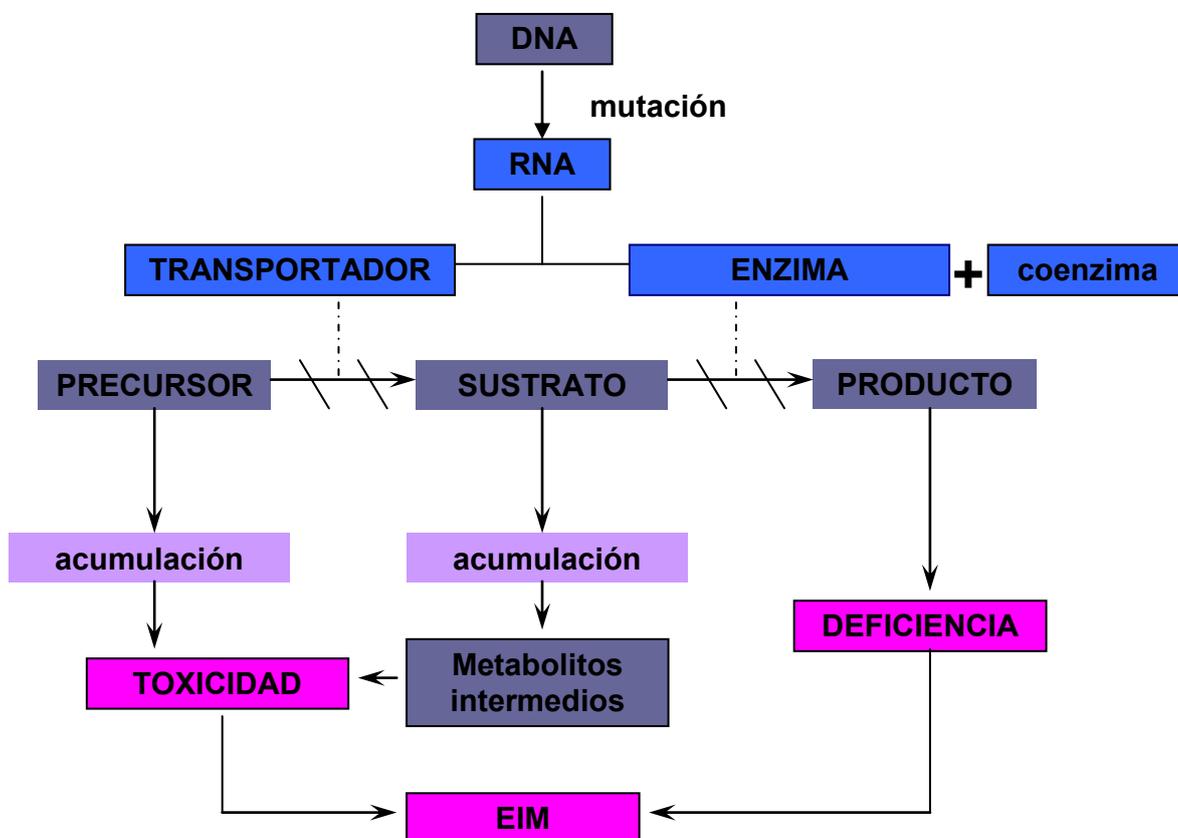


Figura No. 1. Fisiopatología de un Error Innato del Metabolismo. Autor: Morales T., 2010

### 2.1.3. CLASIFICACIÓN

Los desórdenes metabólicos pueden ser clasificados dentro de tres grupos para facilitar su diagnóstico<sup>21</sup>:

- Alteraciones en el catabolismo de moléculas complejas, en las que los síntomas son progresivos y permanentes. Ejm: desórdenes lisosomales, peroxisomales y de síntesis del colesterol.
- Alteraciones por intoxicación o la acumulación de metabolitos debidos a un bloqueo enzimático; como ejemplos están las aminoacidopatías, intolerancia a carbohidratos, acidemias orgánicas. En estos casos los síntomas pueden ser agudos o crónicos.
- Alteraciones en el metabolismo energético en células de hígado, músculo, corazón y cerebro lo que conduce a trastornos agudos y crónicos en esos órganos y también malformaciones.

Toda enfermedad metabólica por ser de origen genético tiene un lugar en el gran compendio de enfermedades genéticas cuyo autor es el Dr. Victor A. McKusick y es conocido como OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man); de manera que, cada EIM se encuentra catalogado y numerado de acuerdo a su origen, fenotipo y genotipo. Al tratarse de una base de datos que se actualiza diariamente, si se descubriera un nuevo desorden metabólico o, si se registran nuevas formas de presentación, una revisión del OMIM será necesaria y oportuna.

## **2.1.3.1. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO POR ALTERACIÓN EN EL CATABOLISMO DE MOLÉCULAS COMPLEJAS**

### **2.1.3.1.1. ENFERMEDADES LISOSOMALES**

Con este tipo de patologías, los niños al nacer no suelen presentar signos o síntomas de la enfermedad, pero por tratarse de moléculas complejas, el déficit enzimático se manifiesta con el tiempo, y por tanto, con el paso del tiempo (entre meses y años) comienza un proceso progresivo y degenerativo que se complica que de no ser diagnosticado y tratado, puede convocar en un deterioro neurológico severo e irreversible.

#### **2.1.3.1.1.1 ESFINGOLIPIDOSIS**

Las esfingolipidosis son un grupo de enfermedades de almacenamiento lisosomal. Su nombre proviene del nombre genérico de los lípidos que se acumulan y se incluyen las siguientes entidades: Gangliosidosis GM1 y GM2, las enfermedades de Gaucher, Fabry, Niemann-Pick, Farber, Krabbe y Sulfatidosis (Leucodistrofia metacromática).

El defecto bioquímico primario consiste en la actividad deficiente de las enzimas hidrolasas ácidas lisosómicas y sus isozimas específicas. Los esfingolípidos son de diferentes tipos, entre ellos gangliósidos, cerebrósidos, globósidos, sulfátidos; entonces, cada uno de ellos es degradado por una enzima diferente de manera que el trastorno enzimático se ve expresado en todas las células; no obstante, los

esfingolípidos son específicos para cada tejido y por tanto, el cuadro clínico será característico para cada lípido; así, en las esfingolipidosis con afección del sistema nervioso se observan dos grupos: las que comprometen la sustancia blanca como la Leucodistrofia metacromática y Enfermedad de Krabbe y, las disfunciones de la sustancia gris neuronal como las Gangliosidosis GM1 y GM2, y eso se refleja en el cuadro clínico. Otro tipo de esfingolipidosis que acumulan lípidos en tejidos extraneuronales, no presentan sintomatología neurológica y son las Enfermedades de Fabry, Gaucher y Niemann-Pick. (Ver Tabla No. 2)

El diagnóstico diferencial de niños con fallo de crecimiento o desarrollo inadecuado debe ser inicialmente por la sospecha de un defecto metabólico de lípidos; la probabilidad es mayor al existir un aumento del tamaño del hígado y del bazo. Otra característica frecuente es el hallazgo de una mancha rojo cereza en la mácula ocular. La identificación correcta de estos pacientes se realiza habitualmente luego de la observación clínica, con técnicas bioquímicas que pueden ser incluidas en un tamizaje metabólico del recién nacido o más tardíamente que identifican la concentración enzimática en el paciente. Las enzimas que se investigan constan en la tabla No. 2 y son específicas para cada patología.

**Tabla No. 2. Enfermedades lisosomales: esfingolipidosis<sup>22, 23</sup>**

ENFERMEDAD	ENZIMA	CLINICA	LOCUS CROMOSOMICO	OMIM <sup>3</sup>
Gangliosidosis GM1	$\beta$ -galactosidasa	Neurodegenerativa moderada, visceromegalia, displasia esquelética, histiocitos espumosos en médula ósea	3p21.33	230500
Gangliosidosis GM2 (Tay-Sachs)	Subunidad $\alpha$ de $\beta$ -hexosaminidasa	Neurodegenerativa severa, inicio repentino, mancha rojo cereza en la mácula	15q23	606869
Gangliosidosis GM2 (Sandhoff)	Subunidad $\beta$ de $\beta$ -hexosaminidasa	Neurodegenerativa severa, inicio repentino, mancha rojo cereza en la mácula, displasia esquelética moderada	5q23	606873
Enfermedad de Gaucher	$\beta$ -glucocerebrosidasa	Visceromegalia, anemia, trombocitopenia, enfermedad ósea, compromiso sistema nervioso central severa en tipos II y III	1q21	606463
Enfermedad de Fabry	$\alpha$ -galactosidasa	Desorden multisistémico: corazón, riñón y sistema nervioso central. Acroparestesias, Angioqueratoma	Xq22.1	301500
Niemann-Pick tipos A y B	Esfingomielinasa	Visceromegalia, neurodegenerativa severa (tipo A), compromiso pulmonar (tipo B)	11p15.2	607808
Enfermedad de Farber	Ceramidasa ácida	Artritis, deformación articular, afonía, retraso mental severo	8q22	228000
Enfermedad de Krabbe	Galactocerebrosidasa	Alteraciones de sustancia blanca y sistema nervioso central y periférico, espasticidad, ceguera, convulsiones, desmielinización	14q31	606890
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A	Retraso mental severo, rigidez articular, convulsiones, hipotonía	22q13.31-qter	607574

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

Autor: Morales T. 2010

### **2.1.3.1.1.2. MUCOPOLISACARIDOSIS Y OLIGOSACARIDOSIS**

Este tipo de patologías se debe a un defecto genético que origina un déficit o alteración de las enzimas lisosomales encargadas de la degradación de mucopolisacáridos (MPS) o también llamados glicosaminoglicanos (GAGs) y de oligosacáridos. Estos compuestos químicos son polímeros de aminoazúcares y ácidos urónicos que se encuentran en las células conformando tejido conectivo, cartílagos, articulaciones, hueso, piel, vasos sanguíneos, córnea, mucosas y líquidos sinoviales. Dada la localización generalizada en el cuerpo de estas moléculas, las manifestaciones clínicas de las enfermedades ocasionadas por su acumulación son variadas y pueden causar dismorfismo facial, displasia de huesos y articulaciones, opacidad corneal, visceromegalia, estatura corta, alteraciones nerviosas, retraso mental de severidad variable y disminución de la expectativa de vida. (Ver tabla No. 3). Adicionalmente, pueden manifestarse complicaciones que incluyen atrofia cerebral progresiva, atrofia del nervio óptico, retinopatía degenerativa, cardiomiopatía estenosis arterial difusa, hipertensión sistémica y pulmonar; escafocefalia, cabello y cejas gruesos, puente nasal plano o bajo, macroglosia, dedos en gatillo, manos en garra, vértebras en forma de boca de pescado, coxa valga; hirsutismo, entre otras. Estas enfermedades presentan un patrón de herencia autosómica recesiva con excepción de la Mucopolisacaridosis Tipo II (MPS-II) que se transmite por herencia ligada a cromosoma X.

Entre las patologías de este grupo encontramos nueve tipos de Mucopolisacaridosis con sus respectivas variantes y enzimas específicas, y su expresión ha sido registrada en todas las etnias con un promedio de incidencia

de entre 1:10000 y 1:25000 recién nacidos vivos<sup>24</sup>. Dentro de los trastornos de oligosacáridos se encuentran seis patologías hereditarias autosómicas recesivas que alteran el metabolismo de las glicoproteínas de membrana por lo que su fenotipo es similar al de las MPS, pero su incidencia es más baja. Su diagnóstico debe realizarse cuando se sospecha de una mucopolisacaridosis puesto que dentro de la clínica se observa: facies toscas, disostosis múltiple, visceromegalia y retraso mental progresivo. (Ver tabla No. 3)

Dado que los pacientes que padecen estas enfermedades excretan por la orina el exceso de mucopolisacáridos u oligosacáridos plasmáticos, el hallazgo de estas sustancias en esta muestra biológica se constituye en la primera opción de diagnóstico; no obstante suelen darse falsos negativos y falsos positivos por lo que la prueba de elección es la determinación cuantitativa de la enzima específica (tabla No. 3) en suero, leucocitos y fibroblastos y esta prueba, idealmente, puede ser incorporada en el tamizaje neonatal del recién nacido, o bien cuando la sintomatología comience a manifestarse.

**Tabla No. 3. Enfermedades lisosomales: Mucopolisacaridosis, Oligosacaridosis<sup>25, 26, 27</sup>.**

ENFERMEDAD	ENZIMA	CLINICA	LOCUS CROMOSOMICO	OMIM <sup>3</sup>
Hurler (MPS-I-H)	$\alpha$ -iduronidasa	Retraso psicomotor severo, talla baja moderada, facie tosca severa, displasia esquelética severa, rigidez articular moderada, hepatoesplenomegalia moderada, opacidad corneal leve	4p16.3	607014
Scheie (MPS-I-S)	$\alpha$ -iduronidasa	facie tosca leve, displasia esquelética leve, rigidez articular leve, hepatoesplenomegalia ocasional, opacidad corneal leve	4p16.3	607016
Hurler-Scheie (MPS-I-H/S)	$\alpha$ -iduronidasa	Retraso psicomotor ocasional, talla baja leve, facie tosca moderada, displasia esquelética moderada, rigidez articular moderada, hepatoesplenomegalia leve, opacidad corneal leve	4p16.3	607015
Hunter (MPS-II)	Iduronato-2-sulfatasa	Retraso psicomotor leve, talla baja leve, facie tosca leve, displasia esquelética moderada, rigidez articular leve, hepatoesplenomegalia leve, opacidad corneal ocasional	Xq28	309900
Sanfilippo A (MPS-III-A)	Heparán-N-sulfatasa	Retraso psicomotor severo, facie tosca leve, displasia esquelética leve, rigidez articular ocasional, hepatoesplenomegalia moderada	17q25.3	252900
Sanfilippo B (MPS-III-B)	$\alpha$ -N-acetilglucosaminidasa	Retraso psicomotor severo, facie tosca leve, displasia esquelética leve, rigidez articular ocasional, hepatoesplenomegalia moderada	17q21.1	252920
Sanfilippo C (MPS-III-C)	AcCoA: $\alpha$ -N-acetilglucosana-N-acetiltransferasa	Retraso psicomotor severo, facie tosca leve, displasia esquelética leve, rigidez articular ocasional, hepatoesplenomegalia moderada	8p11.1	252930
Sanfilippo D (MPS-III-D)	N-acetilglucosamina-6-sulfatasa	Retraso psicomotor severo, facie tosca leve, displasia esquelética	12q14	607664

		leve, rigidez articular ocasional, hepatoesplenomegalia moderada		
Morquio A (MPS-IV-A)	Galactosamina-6-sulfatasa	Talla baja severa, facie tosca leve, displasia esquelética severa, rigidez articular leve, hepatoesplenomegalia leve, opacidad corneal leve	16q24.3	253000
Morquio B (MPS-IV-B)	$\beta$ -galactosidasa	Talla baja severa, facie tosca leve, displasia esquelética severa, rigidez articular severa, hepatoesplenomegalia leve, opacidad corneal leve a severa	3p21.33	253010
Maroteaux-Lamy (MPS-VI)	N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa	Talla baja leve a severa, facie tosca leve a severa, displasia esquelética leve a severa, contractura articular leve, hepatoesplenomegalia leve, opacidad corneal leve	5q11-q13	253200
Sly (MPS-VII)	$\beta$ -glucuronidasa	Retraso psicomotor leve, talla baja ocasional, facie tosca ocasional, displasia esquelética leve, hepatoesplenomegalia moderada, opacidad corneal ocasional	7q21.11	253220
MPS-IX	Hialuronidasa	Talla corta leve a moderada, agregados nodulares de histiocitos en articulaciones, contractura articular moderada	3p21.3-p21.2	601492
$\alpha$ -Manosidosis	$\alpha$ -Manosidasa	Retraso del desarrollo psicomotor, macrocefalia, opacidad corneal, hepatomegalia, macroglosia, puente nasal plano, disostosis múltiple	19cen-q12	248500
$\beta$ -Manosidosis	$\beta$ -Manosidasa	Enanismo asimétrico, facies toscas, pérdida auditiva, retraso mental, hiperactividad	4q22-q25	248510
$\alpha$ -Fucosidosis	$\alpha$ -Fucosidasa	Retraso mental severo, displasia esquelética, disostosis, visceromegalia, angioqueratomas, hipohidrosis, alteraciones de sustancia blanca, atrofia cerebral y cerebelar.	1p34	230000
Sialidosis Tipo I Sialidosis Tipo II	$\alpha$ -Neuraminidasa	Retraso mental, displasia esquelética, facies toscas,	6p21.3	256550

		visceromegalia, convulsiones mioclónicas, mancha macular rojo cereza, disostosis múltiple		
Galactosialidosis	Neuraminidasa $\beta$ -galactosidasa	Facies toscas, mancha macular rojo cereza, retraso pondoestatural, retraso mental, displasia esquelética, angioqueratoma, mioclonus, ataxia	20q13.1	256540
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosaminidasa	Retraso mental, asimetría craneal, escoliosis, hiperactividad, lesiones del tejido conectivo	4q32-q33	208400
Enfermedad de Schindler y Enfermedad de Kanzaki	$\alpha$ -N-acetilgalactosaminidasa	Deterioro neurológico, epilepsia mioclónica, nistagmus, ceguera cortical progresiva, angioqueratoma, telangectasias	22q11	609241 609242
Mucopolipidosis-II (enfermedad de células de inclusión)	N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa	Retraso psicomotor severo, talla baja moderada, facie tosca severa, displasia esquelética severa, rigidez articular moderada, hepatoesplenomegalia moderada, opacidad corneal leve	12q23.3	252500
Mucopolipidosis-III (pseudo Hurler)	N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa	Retraso mental, estatura corta, displasia esquelética, cardiomegalia	16p	252605

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

Autor: Morales T. 2010

### 2.1.3.1.2. ENFERMEDADES PEROXISOMALES

Los trastornos peroxisomales son EIM de herencia autosómica recesiva que comprometen en forma severa y progresiva el desarrollo neurológico del individuo. Se estima que su prevalencia es de 1:20000 nacidos vivos<sup>28</sup>, siendo muy variable la edad de presentación, desde la etapa neonatal hasta la de adulto. Se ha llegado a determinar la presencia de alrededor de 40 enzimas dentro del peroxisoma, y, cada una de ellas cumple su función de catalizador en diferentes tipos de reacciones químicas como síntesis de peróxido de hidrógeno, ácidos

biliares, lípidos y colesterol, glicerolípidos, plasmalógenos; oxidación de ácidos grasos, etanol; degradación de prostaglandinas, entre otras; de ahí que por la complejidad funcional del peroxisoma, estas patologías tienen tres tipos de origen: por disminución del número de peroxisomas, por defecto en la síntesis de plasmalógenos y finalmente, por déficit de enzimas específicas. Entre las enfermedades más frecuentes de este grupo se encuentran el Síndrome de Zellweger, Adrenoleucodistrofia neonatal, Enfermedad de Refsum; no obstante, se han registrado alrededor de catorce trastornos y sus características se resumen en la tabla No. 4.

Estas patologías pueden presentar dismorfias esqueléticas, alteraciones craneofaciales, encefalopatías, hipotonía, disfunción hepato-intestinal, hepatomegalia, colestasis, alteraciones oculares como retinopatía, cataratas, etc.; síntomas que se manifiestan progresivamente.

Con respecto del diagnóstico, es importante indicar que se realiza en diferentes muestras y está orientado al reconocimiento de los metabolitos acumulados, ausentes o deficitarios, más no a la enzima involucrada; adicionalmente, se lo realiza cuando los síntomas clínicos descritos comienzan a manifestarse, es decir, estos estudios no son parte de una pesquisa neonatal; no obstante, si se llega a determinar que en una población son frecuentes, su análisis puede ser incorporado al programa de pesquisa.

Tabla No. 4. Enfermedades peroxisomales

ENFERMEDAD	ENZIMA	CLINICA	LOCUS CROMOSOMICO	OMIM <sup>3</sup>
Síndrome de Zellweger	Ausencia de peroxisomas, defecto enzimático generalizado	Retraso psicomotor, hipotonía severa, nistagmus, sordera, epilepsia, epicanto, micrognatia, cataratas, paladar ojival	1p36.2, 1q22, 12p13.3, 7q21-q22, 6q23-q24, 1p36.32, 2p15, 22q11.21	214100
Adrenoleucodistrofia neonatal	Ausencia de peroxisomas, defecto enzimático generalizado	Retraso psicomotor, convulsiones, muerte súbita, epicanto, puente nasal plano, implantación baja de las orejas,	12p13.3, 7q21-q22, 1p36.32, 2p15, 22q11.21	202370
Enfermedad de Refsum infantil	Ausencia de peroxisomas, defecto enzimático generalizado	Retraso mental, dismorfia leve, retinitis pigmentosa, sordera, hepatomegalia, osteoporosis,	8q21.1, 7q21-q22, 22q11.21	266510
Condrodisplasia rizomiélica punctata (clásica-tipo I, tipo II, tipo III)	Ausencia o disminución de plasmalógenos; DHAPAT, alcil-DHAP-sintasa, ácido fitánico oxidasa, tiolasa peroxisomal	Cartilago hialino con puntos de calcificación, hendidura coronal en cuerpos vertebrales, contracturas articulares, enanismo, catarata congénita, ictiosis	6q22-q24	215100
Adrenoleucodistrofia ligada a X	Transportador de VLCFA-CoA sintetasa	Deterioro conductual y cognitivo, trastornos visuales, auditivos, polineuropatía periférica, convulsiones, deterioro cerebral, muerte	Xq28	300100
Adrenoleucodistrofia pseudo-neonatal	Acil-CoA oxidasa	Retraso psicomotor, hipotonía, convulsiones, apneas, desmielinización sustancia blanca sin malformaciones corticales	17q25	264470
Síndrome Pseudo-Zellweger	Tiolasa peroxisomal	Retraso psicomotor, convulsiones, osteopenia, enterocolitis necrotizante, dismorfismo craneofacial, hepatomegalia	3p23-p22	261510 <sup>29</sup> pasó a 261515
Deficiencia de Enzima D-Bifuncional	Enzima peroxisomal bifuncional	Retraso psicomotor, convulsiones, osteopenia, enterocolitis necrotizante, dismorfismo craneofacial, hepatomegalia	5q2	261515

Acidemia pipecólica aislada	Asociada a Síndrome Zellweger	Degeneración neurológica, hepatomegalia	1p36.2, 1q22, 12p13.3, 7q21-q22, 6q23-q24, 1p36.32, 2p15, 22q11.21	239400
Aciduria mevalónica	Mevalonato kinasa	Retraso psicomotor, hepatoesplenomegalia, cataratas, dismorfia, hipotonía, ataxia cerebelar	12q24	610377
Enfermedad de Refsum clásica	Fitanoil-CoA hidroxilasa	Retinitis pigmentosa, neuropatía periférica, ataxia cerebelar, alteraciones cardíacas, pérdida auditiva, anosmia, ictiosis, malformaciones esqueléticas	10pter-p11.2, 6q22-q24	266500
Aciduria glutárica tipo III	Glutaril-CoA oxidasa peroxisomal	Dismorfia, hipertiroidismo, gastroenteritis. Mayoría de pacientes asintomáticos	7p14 (C7ORF10)	231690
Hiperoxaluria tipo I	Alanina-glioxilato aminotransferasa peroxisomal	Polineuropatía, isquemia periférica, litiasis renal, insuficiencia renal	2q36-q37	259900
Acatasemia	Catalasa	Gangrena oral progresiva, keratocono. Algunos pacientes asintomáticos	11p13	+115500

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man, DHAPAT: Dihidroxiacetonafofato aciltransferasa, DHAP: Dihidroxiacetonafofato, VLCFA-CoA: Acido graso de cadena muy larga-Coenzima A  
 Autor: Morales T. 2010

## 2.1.3.2. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO POR INTOXICACIÓN

### 2.1.3.2.1. AMINOACIDOPATÍAS

Estos trastornos siguen un patrón de herencia recesiva, en el que la proteína enzimática responsable de la reacción catabólica de un aminoácido procede de una codificación genética errónea. Lo anterior se traduce en una acumulación tóxica del aminoácido y de sus metabolitos intermediarios, provocando una serie de síntomas y signos clínicos que se presentan en el período postnatal temprano

o tardío y pueden provocar la muerte si no son diagnosticados y tratados oportunamente. La mayoría de aminoacidopatías pueden ser diagnosticadas mediante un screening metabólico o pesquisa neonatal que, de ser oportuno puede prevenir su manifestación catastrófica y letal. En la tabla No. 5 se aprecian las aminoacidopatías más frecuentes y relacionadas a alteraciones orgánicas y funcionales.

Tabla No. 5. Aminoacidopatías

ENFERMEDAD	ENZIMA	CLINICA	LOCUS CROMOSOMICO	OMIM <sup>3</sup>
Fenilcetonuria	Fenilalanina hidroxilasa	Microcefalia, hipsarritmia, hiperactividad, actitud autodestructiva, características autistas y parkinsonianas, aclaramiento del cabello, eccema, retraso mental y desmielinización	12q24.1	261600
Fenilcetonuria - Hiperfenilalaninemia	Tetrahydrobiopterina (cofactor deficiente)	Fenotípicamente es una Fenilcetonuria	11q22.3-q23.3	261640
Enfermedad de la orina olor a jarabe de arce (MSUD)	Complejo enzimático deshidrogenasa de oxoácidos de cadena ramificada	Coma, distress respiratorio, apnea, bradicardia, hipotonía que alterna con hipertonia, opistótonos, edema cerebral, letargia, retraso mental, muerte	7q31-q32. 1p31. 6q14. 19q13.1-q13.2	248600
Acidemia Isovalérica	Apoenzima isovaleril-CoA deshidrogenasa	Vómitos, deshidratación, letargia, temblores, convulsiones, cianosis, coma, muerte	15q14-q15	243500
Metilcrotonilglicinuria	3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	Convulsiones, retraso pondoestatural, hipotonía, microcefalia, retraso psicomotor, hiperreflexia	5q12-q13	210210
Aciduria 3-metilglutacónica	3-metilglutaconil-CoA hidratasa	Miocardiopatía, retraso en el crecimiento, hipotonía, ataxia, retraso del desarrollo	19q13.2-q13.3	258501
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica	3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa	Hipotonía, letargia, coma.	1pter-p33	246450
Aciduria propiónica	Propionil-CoA carboxilasa	Letargo, cetoacidosis, retraso en el desarrollo, hipotonía, convulsiones	13q32,3q21-q22	606054
Acidemia metilmalónica	Metilmalonil CoA mutasa	Letargo, cetoacidosis, retraso en el desarrollo, hipotonía, convulsiones	6p21	251000
Deficiencia múltiple de carboxilasas	Holocarboxilasa sintetasa	Acidosis, convulsiones ataxia	21q22.1	253270
Aciduria glutárica tipo I	Glutaril-CoA deshidrogenasa	Macrocefalia, retraso en la mielinización, hipotonía, convulsiones, retraso mental	19p13.2	231670
Aciduria glutárica tipo II	Flavoproteína de transferencia de electrones deshidrogenasa	Acidosis, hipotonía, cardiomiopatía, coma, riñón poliquistico	4q32-qter	231675

Alteraciones del ciclo de la urea	Carbamil-fosfato sintetasa	Letargia alternada con irritabilidad, coma, convulsiones, alcalosis respiratoria, apnea, hemorragia cerebral o pulmonar, retraso del desarrollo, ataxia, autoagresión, hepatomegalia, encefalopatía, muerte	2q35	237300
	Ornitina-transcarbamilasa		Xp21.1	311250
	Argininosuccínico sintetasa		9q34.1	215700
	Argininosuccínico liasa		7cen-q11.2	608310
	Arginasa		6q23	207800
N-acetilglutamato sintetasa			17q21.31	237310
Tirosinemia Hepatorrenal (Tipo I)	Fumarilacetoacetasa hidrolasa (Tipo Ia)	Insuficiencia hepática, ictericia, raquitismo hipofosfémico, retraso del crecimiento, carcinoma hepatocelular	15q23-q25	276700
	Maleilacetoacetato isomerasa (Tipo Ib)		14q24.3	603758
Tirosinemia oculocutánea (Síndrome de Richner-Hannart) (Tipo II)	Citosol tirosina aminotransferasa	Fotofobia, úlcera corneal bilateral, glaucoma, pérdida de la visión, lesiones cutáneas en pies y manos, automutilación, retraso mental, microcefalia	16q22.1-22.3	276600
Tirosinemia Tipo III	4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa	Normalmente asintomática	12q24-qter	276710
Homocistinuria	Cistationina $\beta$ sintetasa	Ectopia lentis, luxación del cristalino, glaucoma, atrofia óptica, osteoporosis, escoliosis, síntomas marfanoides, aracnodactilia, trastornos psiquiátricos, eventos tromboembólicos	21q22.3	236200
Hiperglicinemia No cetósica	Complejo de clivaje de la glicina	Agnesia del cuerpo calloso, convulsiones mioclónicas, retraso psicomotor severo, hipotonía y espasticidad	16q24.9p22.3p21.2-p21.1	605899

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

Autor: Morales T. 2010

### **2.1.3.2.2. INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS**

La Intolerancia a carbohidratos también conocida como Errores Innatos del Metabolismo de Carbohidratos tiene su origen en el mal funcionamiento de las enzimas que degradan carbohidratos simples y energéticos como la galactosa, glucógeno, fructosa y glucosa. Estos trastornos comparten algunos síntomas, los mismos que se exponen en la tabla No. 6

Tabla No. 6. Errores Innatos del Metabolismo de Carbohidratos

ENFERMEDAD	ENZIMA	CLINICA	LOCUS CROMOSOMICO	OMIM <sup>3</sup>
Galactosemia	Galactoquinasa	Cataratas	17q24	230200
	Galactosa-1-fosfato-uridil transferasa	Cataratas, hepatomegalia, retraso mental, hipogonadismo, muerte	9p13	230400
	Uridin difosfato galactosa 4-epimerasa	Desde asintomática, hasta hepatomegalia, ictericia, cataratas	1p36-p35	606953
Fructosuria	Fructoquinasa	Asintomática	2p23.3-p23.2	229800
	Fructosa 1,6-difosfato aldolasa	Temblores, letargia, convulsiones	9q22.3	229600
	Fructosa 1,6-difosfatasa	Disnea, taquicardia, letargia, coma, convulsiones, hepatomegalia, hipotonía, retraso mental	9q22.2-q22.3	611570
Glucogenosis tipo Ia (Enfermedad de Von Gierke)	Glucosa-6-fosfatasa	Hepatomegalia, obesidad de tronco y cara, talla corta, convulsiones, retraso mental	17q21	232200
Glucogenosis tipo II (Enfermedad de Pompe)	Maltasa ácida	Hipotonía severa, insuficiencia cardíaca y respiratoria, macroglosia, cardiomegalia	17q25.2-q25.3	232300
Glucogenosis tipo III	1,6-difosfatasa (desramificadora)	Hepatomegalia, obesidad de tronco y cara, hipotonía, retraso motor y de crecimiento	1p21	32400
Glucogenosis tipo IV	Amilotransglucosidasa (ramificadora)	Hepatoesplenomegalia, cirrosis e insuficiencia hepática, atrofia muscular, cardiomiopatía, muerte	3p12	232500
Glucogenosis tipo V (Enfermedad de McArdle)	Fosforilasa muscular	Intolerancia al ejercicio, fatiga muscular, mialgias	11q13	232600
Glucogenosis tipo VI (Enfermedad de Hers)	Fosforilasa hepática	Hepatomegalia, hipotonía muscular, retardo del desarrollo motor y de crecimiento.	14q21-q22	232700
Glucogenosis tipo VII	Fosfofructoquinasa muscular	Intolerancia al ejercicio, fatiga muscular, mialgias	12q13.3	232800
Glucogenosis tipo XI (Síndrome Fanconi-Bickel)	Transportador GLUT-2	Retraso pondoestatural, raquitismo, hepatomegalia, nefromegalia, neuropatía de Fanconi	3q26.1-q26.3	227810

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

Autor: Morales T. 2010

### **2.1.3.3. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO**

En estos trastornos se observa una deficiencia energética parcial debida a una alteración en la vía intermediaria del metabolismo energético como ciclo de Krebs, glucólisis, gluconeogénesis; lo que resulta en una afección de los órganos principalmente dependientes de esa energía metabólica como hígado, cerebro, músculo, miocardio. En este grupo de patologías se incluyen algunas de las ya mencionadas en las clasificaciones anteriores como glucogenosis y acidemias. Dentro de los síntomas y signos que comparten estas enfermedades se encuentran: rechazo al alimento, hipoglicemia, hiperlactacidemia, hipotonía severa generalizada, cardiomiopatía, fallas circulatorias, malformaciones y muerte súbita.

## **2.2. PRUEBAS DE PESQUISA**

### **2.2.1. PESQUISA DE POBLACIONES**

El impacto catastrófico que pueden tener ciertas enfermedades en el individuo, la familia y la sociedad ha sido el detonante para la implementación de técnicas epidemiológicas que permiten, en una población en particular, conocer la prevalencia e incidencia de una patología determinada, mediante el uso de pruebas de laboratorio que detectan tempranamente el trastorno. El diagnóstico precoz logra prevenir la manifestación no deseada de la enfermedad y por ende logra reducir los niveles de morbilidad y mortalidad en una población. Una de esas técnicas se conoce como pesquisa, tamiz o screening. Esta prueba consiste en la aplicación equitativa de un test o prueba de laboratorio a todos los individuos de una región y de determinada edad de riesgo. Los criterios, que se

resumen a continuación, para la aplicación de esta prueba están en función de la enfermedad, el test de laboratorio y el programa<sup>31, 32</sup>:

1. Enfermedad:

- Alta incidencia en la población
- Efectos graves sobre la salud
- Tratable y prevenible

2. Test de laboratorio:

- No invasivo y de fácil realización
- Exacto y fiable
- Barato

3 .Programa:

- Disponibilidad
- Participación voluntaria
- Aceptable para la población
- Plena información y consentimiento

## **2.2.2 PESQUISA EN POBLACIÓN NEONATAL**

A mediados del siglo veinte fue fundamental el reconocimiento de que el retraso mental debido a fenilcetonuria (PKU) podía ser prevenido, puesto que a partir de ese momento se intensificaron los esfuerzos para la detección temprana de metabolitos tóxicos causantes de secuelas catastróficas y muertes infantiles. La contribución del Dr. Roberth Guthrie al utilizar papel filtro en un ensayo de inhibición bacteriana para la identificación de fenilalanina fue el inicio del diagnóstico temprano de los errores innatos del metabolismo, y constituye un hito en el desarrollo de la pesquisa neonatal. A partir de su ensayo en 1961, se

procedió a tamizar (pesquisar) niños recién nacidos en quienes se quería diagnosticar tempranamente la fenilcetonuria para iniciar un tratamiento oportuno y evitar sus graves secuelas, entre ellas el retraso mental. Se inició entonces la realización de un tamizaje en masa de recién nacidos lo que constituyó la primera acción de salud pública en Estados Unidos para la prevención de alteraciones metabólicas y en la actualidad es un procedimiento obligatorio y que incluye muchas otras patologías metabólicas a más de la fenilcetonuria.

Más de setenta enfermedades metabólicas hereditarias pueden ser detectadas en fluidos fisiológicos (orina, sangre, líquido cefalorraquídeo) y más de cuarenta pueden ser identificados en sangre seca en papel filtro dentro de las primeras semanas después del nacimiento.

Los objetivos generales de la pesquisa neonatal son:

1. prevenir un proceso de enfermedad irreversible y discapacitante,
2. proporcionar información a los padres sobre el riesgo de recurrencia,
3. determinar datos de incidencia y prevalencia en la población, y
4. aportar proyectos de investigación.

Un programa de pesquisa en los recién nacidos debe completarse dentro de las tres semanas después del nacimiento para prevenir las manifestaciones clínicas irreversibles, siendo lo ideal a partir de las 48 horas de vida y no más allá de los siete días. No obstante, con técnicas recientes como la espectrometría de masas en tandem, se puede realizar el análisis de muestras tomadas a partir de las 24 horas de nacido, lo que disminuye la edad de diagnóstico y mejora el pronóstico

para el paciente puesto que se lo detecta en una etapa presintomática<sup>33</sup>. Para lograr lo anteriormente dicho se requiere entonces:

1. las muestras recogidas adecuadamente sean enviadas a un laboratorio central que disponga de la tecnología mencionada,
2. los individuos con resultados positivos sean reconvocados para nueva observación y sean evaluados clínica y bioquímicamente para emitir un diagnóstico definitivo o bien descartarlo y,
3. los pacientes diagnosticados sean sometidos a tratamiento.

Con base en lo anterior, entonces, la pesquisa neonatal, también conocida como screening metabólico del recién nacido o tamiz neonatal (término propuesto en 1952 por la Comisión de Enfermedades Crónicas de los Estados Unidos de Norteamérica y aceptado universalmente en 1968 por la OMS con sus respectivas traducciones), es un estudio que se realiza a toda una población de neonatos a quienes se les realiza una serie de análisis de laboratorio para identificar a aquellos que presenten un error innato del metabolismo. A estos pacientes identificados se los considera población de alto riesgo. La pesquisa neonatal, si bien es un estudio, es considerada un verdadero proceso de selección de individuos de alto riesgo puesto que incluye la recolección adecuada de las muestras, la aplicación de métodos de laboratorio bioquímico genético, la entrega de resultados, la confirmación diagnóstica, el pronóstico para el paciente, y finalmente, obliga la aplicación de un tratamiento oportuno para evitar la manifestación de la enfermedad metabólica, y es en esta última instancia donde se manifiesta toda su bondad y utilidad. Por lo que, como bien considera la Academia Americana de Pediatría, la pesquisa neonatal es un procedimiento

preventivo de salud pública que debería estar disponible para todo recién nacido<sup>34</sup>.

La pesquisa neonatal puede ser diferente y exclusiva para cada población, puesto que puede ser diseñada en base a las patologías que en esa población se quieren diagnosticar prematuramente para evitar su manifestación y prevenir sobre todo el retraso mental.

Por lo expuesto es necesario indicar que para iniciar la pesquisa neonatal en una población se debe diseñar y organizar un programa que involucre al estado y que se convierta en una búsqueda masiva de individuos de alto riesgo y sea la principal herramienta de la salud pública de ese país para disminuir la prevalencia de retraso mental, discapacidad y muerte infantiles.

### **2.3. PROGRAMA DE PESQUISA NEONATAL**

En 1962 en Estados Unidos se da inicio a un estudio nacional de búsqueda de fenilcetonuria en la población infantil basado en la prueba de identificación de Guthrie, y en dos años se tamizan 400000 recién nacidos y son detectados 39 casos. Para 1969, 37 estados emitieron leyes que obligaban la realización del tamizaje para ese EIM en particular<sup>35</sup>.

Los programas de pesquisa a partir de ese momento estuvieron basados en los 10 criterios emitidos en 1968 por Wilson y Jungner auspiciados por la OMS y continúan siendo vigentes con muy pocas modificaciones pero sin perder el objetivo final de la pesquisa que es el de prevenir la manifestación de una enfermedad catastrófica y por sobre todo, en el caso de las enfermedades

metabólicas, prevenir el retraso mental<sup>36</sup>. Se estima que en el mundo, en estos últimos cuarenta años, sumando todos los proyectos de pesquisa, se ha logrado prevenir el retraso mental y otras condiciones mórbidas en aproximadamente 30000 niños<sup>37</sup>.

Los principios de Wilson y Jungner exponen la necesidad de que las enfermedades a ser tamizadas constituyan un grave problema de salud y puedan ser detectadas precozmente; exista un tratamiento efectivo así como métodos de diagnóstico; la población esté informada adecuadamente y acepte su inclusión al estudio y exista una favorable relación costo-efectiva y costo-beneficio<sup>38</sup>.

En la actualidad los principios mencionados están incorporados en todos los programas de pesquisa neonatal tanto de países desarrollados como en vías de desarrollo; es así que para implementar un programa de búsqueda masiva de EIM en la población y garantizar su éxito, se necesita que<sup>39, 40</sup>:

- Todo recién nacido debe ser incluido en el programa y se debe garantizar la idoneidad de la toma de muestra y transporte de la misma.
- La patología a ser tamizada debe ser frecuente en la población.
- El tratamiento esté disponible.
- El equipo de salud responsable por la toma de muestra, diagnóstico y tratamiento esté siendo constantemente capacitado.
- Las técnicas de laboratorio deben ser sensibles, específicas y verificables.
- El estado a través de la Autoridad de Salud asuma la responsabilidad de la implementación y vigilancia.

- La población y el equipo profesional conozcan y acepten las condiciones propias del estudio.
- La comunicación con los padres del paciente sea efectiva y afectiva de manera que se asegure la adherencia al estudio y al tratamiento<sup>41</sup>.
- Sea un proyecto clínico, social y ético<sup>42</sup>.
- Exista evaluación permanente tanto interna como externa.

En América Latina, el país pionero lo constituye México en 1973 cuando inicia un proyecto para la detección temprana de fenilcetonuria. Brasil en 1976 se constituye el segundo país en aplicar el tamiz neonatal para esa patología pero es en 1992 cuando entra en vigencia el decreto ministerial (Portaria GM/MS no. 22) de la obligatoriedad de la pesquisa. A pesar del decreto pocos estados lo ejecutan y en el año de 2001 tras la ratificación de la ley Portaria GM/MS no. 822, se exige la ejecución del programa de pesquisa para todo recién nacido en el país<sup>43</sup>.

Cuba inicia su programa en 1986, seguido de Chile, Colombia, Costa Rica, Uruguay y Venezuela. En la actualidad, son pocos los países que han implementado la pesquisa como programa nacional. Existen algunas iniciativas privadas pero con una cobertura limitada. Los países pueden agruparse en seis grupos de acuerdo a la modalidad de sus programas<sup>44</sup>, siendo el primer grupo el de países con mayor desarrollo y con una cobertura del 100% de la población: Cuba, Costa Rica, Chile y Uruguay. El segundo grupo: Brasil, México y Argentina; países en los que la cobertura está es en promedio del 70%. El tercer grupo: Colombia, Paraguay y Venezuela donde los programas apenas se inician

a partir de 1999 y no han sido totalmente implementados. El grupo cuatro constituido por Nicaragua y Perú, donde los programas fueron institucionalizados en 2005 y la cobertura hasta el 2007 era del 6%. El grupo cinco en el que se encuentra Ecuador junto a Guatemala, República Dominicana, Bolivia y Panamá; se caracteriza por países en los que no existen programas nacionales de pesquisa neonatal liderados por el estado, sino más bien, una actividad exclusivamente privada con una cobertura de menos del 1% de la población. Finalmente, el grupo seis en el que países como El Salvador, Honduras y Haití, no tienen actividades de pesquisa neonatal ni privada ni pública.

Son varios los factores responsables del desarrollo desigual de la región en cuanto a la implementación y ejecución de programas de pesquisa. Entre ellos se encuentra el hecho de que somos países en desarrollo en los que existen importantes problemas de salud no resueltos y que constituyen una prioridad para los gobiernos como las enfermedades transmisibles, la desnutrición; producto de la existencia de necesidades básicas insatisfechas. A lo anterior puede sumarse el hecho del desconocimiento por parte de las autoridades de los beneficios de la pesquisa como herramienta de prevención y los pocos recursos económicos asignados para la salud.

En el caso exclusivo de Ecuador, si tomamos en cuenta que en América la pesquisa neonatal se inició en la década de los sesenta, bien podríamos decir que llevamos cincuenta años de retraso, sumados a otros veinte en que la tecnología de la espectrometría de masas revolucionó el mundo y hoy en día se constituye la mejor técnica para una pesquisa rápida, efectiva y confiable. Cabe

mencionar además que no existe un sistema de salud que articule los servicios públicos, municipales, seguridad social y privados. No obstante de lo anterior, sí se puede afirmar que tenemos leyes que amparan la creación y ejecución de programas de prevención de discapacidades, por lo que es tarea de las autoridades de salud dar cumplimiento a esos mandatos mediante la elaboración de leyes específicas para la realización de la pesquisa neonatal y se garantice su cumplimiento.

### **2.3.1. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO**

Los métodos de laboratorio con que se cuenta para el diagnóstico de Errores Innatos del Metabolismo varían en complejidad y van desde análisis con reactivos sencillos y procedimientos colorimétricos visuales hasta los que requieren instrumentos y técnicas complejas como la espectrometría de masas, inmunofluorescencia y cromatografía. Estos métodos o las técnicas en sí, no son de interés para el profesional clínico pero sí su aplicación en el diagnóstico de patologías para el tratamiento oportuno y pronóstico de los casos detectados, así como también para vigilancia epidemiológica de estos trastornos en la población con propósitos preventivos y de asesoramiento genético.

Las técnicas de laboratorio cuando el objetivo es la pesquisa masiva deben ser reproducibles, económicas y sensibles. Es importante tomar en cuenta que los resultados obtenidos no son considerados diagnósticos definitivos sino, aproximaciones diagnósticas, por tanto los pacientes que resulten positivos en la pesquisa deberán ser sometidos a pruebas confirmatorias antes de proceder a su tratamiento.

Las muestras colectadas para la pesquisa varían de acuerdo a la patología a ser tamizada, y pueden ser: orina, sangre periférica de talón o brazo y sangre de cordón umbilical.

Entre las técnicas más sencillas se encuentran el test de dinitro fenil hidracina, nitroprusiato, nitroprusiato de plata, cloruro férrico, nitroso naftol, resorcinol, béndict, albúmina ácida, bromuro de cetil trimetil amonio, azul de toluidina, cromatografía de capa fina. Pruebas más complejas incluyen electroforesis, fluorometría, inmunofluorescencia, cromatografía de gases, cromatografía líquida de alta presión<sup>45</sup>. En la actualidad la técnica que permite detectar con mayor precisión los trastornos metabólicos y que está vigente desde 1990 es la espectrometría de masa en tándem. Esta última metodología ofrece mayores ventajas frente a las otras técnicas puesto que permite detectar mayor número de patologías con una sola muestra (mejora la relación costo-beneficio), el tiempo de colección de la muestra puede ser desde las 24 horas de vida del neonato, se disminuyen los falsos positivos, el diagnóstico se da en menor tiempo y esto favorece el inicio del tratamiento<sup>46</sup>.

En el Ecuador, de momento, no existe un laboratorio que disponga de la espectrometría de masas, pero sí se tiene acceso a las otras técnicas que sin ser las más sofisticadas, son válidas para el diagnóstico de EIMs y siguen siendo vigentes en el mundo.

### **3. METODOLOGÍA**

El presente trabajo de investigación se realizó en dos fases, la primera fue un análisis estadístico de una población cautiva de un prestador de salud privado en la que se practicó pruebas de detección de EIMs, en la segunda fase se construyó una propuesta de modelo de programa nacional de pesquisa neonatal en base a la información de línea base levantada.

#### **3.1. PARTE I: ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

##### **3.1.1. TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal para determinar la prevalencia de EIMs en neonatos e infantes tempranos con y sin sintomatología que fueron remitidos a Génica Laboratorios en el período comprendido entre enero 2001 y diciembre 2010. Es importante mencionar que Génica Laboratorios es un laboratorio privado de diagnóstico genético especialista en pesquisa neonatal y seguimiento nutricional de pacientes portadores de EIMs, que lleva trabajando en el campo mencionado por más de diez años y que permitió la revisión de las historias clínicas de los pacientes atendidos durante el período de tiempo analizado en este estudio. Cabe destacar también que los pacientes atendidos en este laboratorio no sólo son de la provincia de Pichincha, sino de otras provincias del país, lo que, a pesar del número reducido de casos investigados, lo convierte en un referente de la población ecuatoriana.

### **3.1.2. ESTRATEGIA MUESTRAL**

Al tratarse de un estudio de prevalencia en pacientes remitidos a Génica Laboratorios, no fue necesario realizar el cálculo del tamaño muestral, ya que el análisis se basó en todas las entradas registradas en el periodo 2001-2010.

#### **Criterios de Inclusión:**

1. Neonatos (entre 0 y 30 días de edad) a quienes se practicó un tamiz metabólico:
  - a. Con antecedentes clínicos, y/o
  - b. Sin antecedentes clínicos
2. Infantes (entre 31 días y 10 años de edad) a quienes se practicó un tamiz metabólico:
  - a. Con antecedentes clínicos, y/o
  - b. Sin antecedentes clínicos

#### **Criterios de Exclusión:**

Quienes no cumplan con los criterios de inclusión propuestos.

### **3.1.3. PLAN DE ANÁLISIS**

El análisis fue realizado con un universo de 2344 pacientes remitidos a Génica Laboratorios. Los datos fueron analizados usando el Programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences for Windows 17 (2008) (SPSS v.17.0). Después de la codificación, entrada y limpieza de los datos, se aplicó la estadística descriptiva e inferencial.

1. Se determinó la frecuencia de las siguientes variables:

- a. Neonatos
- b. Procedencia
- c. Sexo
- d. Sintomatología clínica
- e. Perfil metabólico
- f. Error innato del metabolismo

2. De la variables categóricas EIM y sintomatología, se estableció la asociación: Presencia de sintomatología y Presencia de EIM, mediante las pruebas estadísticas Chi cuadrado ( $\chi^2$ ), Odds Ratio (OR), Intervalos de Confianza (IC 95%).

### 3.1.3.1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Neonatos	Niños entre 0 y 30 días de edad	Edad	Edad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• no</li> </ul>
Sexo	División del género Humano	Género	Género	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femenino</li> <li>• Masculino</li> </ul>
Perfil metabólico	Grupo de pruebas bioquímicas que detectan la presencia de un Error Innato del Metabolismo	Tamizaje metabólico	Tamizaje metabólico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo</li> <li>• Negativo</li> </ul>

Error Innato del Metabolismo	Enfermedad metabólica de origen genético, diagnosticable por tamizaje metabólico	Presencia de enfermedad metabólica	Error innato del metabolismo	MSUD NKH Galactosemia PKU CPT Homocistinuria Fructosuria Lisosomal Acidemia orgánica Hiperalaninemia Tirosinemia
Sintomatología clínica	Condiciones presentes con anterioridad en el individuo	Síntomas clínicos	Síntomas clínicos	Presente Ausente
Procedencia	Provincia de origen del paciente	Provincia	Provincia	Pichincha Guayas Manabí Chimborazo Azuay Tungurahua Carchi Cotopaxi Imbabura Esmeraldas Loja Pastaza Orellana

<b>PREGUNTAS DE INVESTIGACION</b>	<b>HIPÓTESIS NULA</b>	<b>VARIABLES (NIVELES)</b>	<b>METODO</b>
¿Cuál será la frecuencia de EIM en los pacientes remitidos a GENICA Laboratorios y que presenten o no sintomatología clínica?		Dep.: EIM Indep: Sintomatología clínica	E. Descriptiva para v. cualitativas
¿Hay diferencia significativa entre la ausencia y presencia de EIM en el grupo de neonatos con sintomatología clínica?	Ho: No hay diferencia entre las prevalencias de EIM en neonatos con antecedentes clínicos	Dep.: EIM Indep: Sintomatología clínica	Para comparación intra-grupo: Chi cuadrado
¿La prevalencia de EIM en neonatos con antecedentes clínicos es más alta que la prevalencia de EIM en neonatos sin antecedentes clínicos?	Ho: No hay una diferencia en la prevalencia de EIM entre el grupo de neonatos con antecedentes clínicos y sin antecedentes clínicos.	Dep: EIM Indep: Sintomatología clínica	OR e Intervalo de Confianza 95%

### **3.2. PARTE II: PROPUESTA DE MODELO DE PROGRAMA DE PESQUISA NEONATAL PARA ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO**

Para la elaboración de la propuesta de un modelo de Programa de Pesquisa Neonatal para EIMs en el Ecuador, se realizaron las siguientes actividades:

- Revisión de las leyes vigentes en el Ecuador en el ámbito de la salud y las discapacidades: Art.6 del Cap. II y Art. 9 del Cap. III de la Ley Orgánica de Salud; Art. 3 Título I de la Codificación de la Ley sobre Discapacidades, literales 1 al 22 del Art.4 Título II de la Ley de Discapacidades.
- Revisión de la literatura existente sobre las experiencias de países de Europa, América del Norte, Central y Sur en pesquisa neonatal, mediante el uso de buscadores y bases de datos científicas como U.S. National Library of Medicine / National Institutes of Health (MEDLINE), SPRINGER the language of science, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Programa de Acceso a la Investigación en Salud HINARI (OMS), OPS-OMS Publicaciones.
- Estructuración de los componentes del Programa de Pesquisa Neonatal: objetivos, marco legal, control y administración, pesquisa neonatal, tratamiento de casos detectados, seguimiento, operacionalización.
- Realización de flujogramas para la Operacionalización de la propuesta.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. PARTE I: ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se estudiaron 2344 pacientes remitidos a Génica Laboratorios, de los cuales el 26.5% (622) fueron neonatos y el 73.5% correspondió a niños mayores a 30 días y hasta 10 años de edad. Todos estos pacientes fueron sometidos a un tamizaje metabólico para la detección de Errores Innatos del Metabolismo durante los años 2001 – 2010.

**Tabla 7. Frecuencia de neonatos e infantes**

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Neonatos	622	26.5
Infantes	1722	73.5
Total	2344	100

Autor: Morales T., GENICA LABORATORIOS, 2011

El 54.9% (1286) del total de pacientes, incluidos neonatos e infantes fueron del sexo femenino, y el porcentaje restante correspondió al sexo masculino.

**Tabla 8. Frecuencia de género**

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Pacientes mujeres	1286	54.9
Pacientes hombres	1058	45.1
Total	2344	100

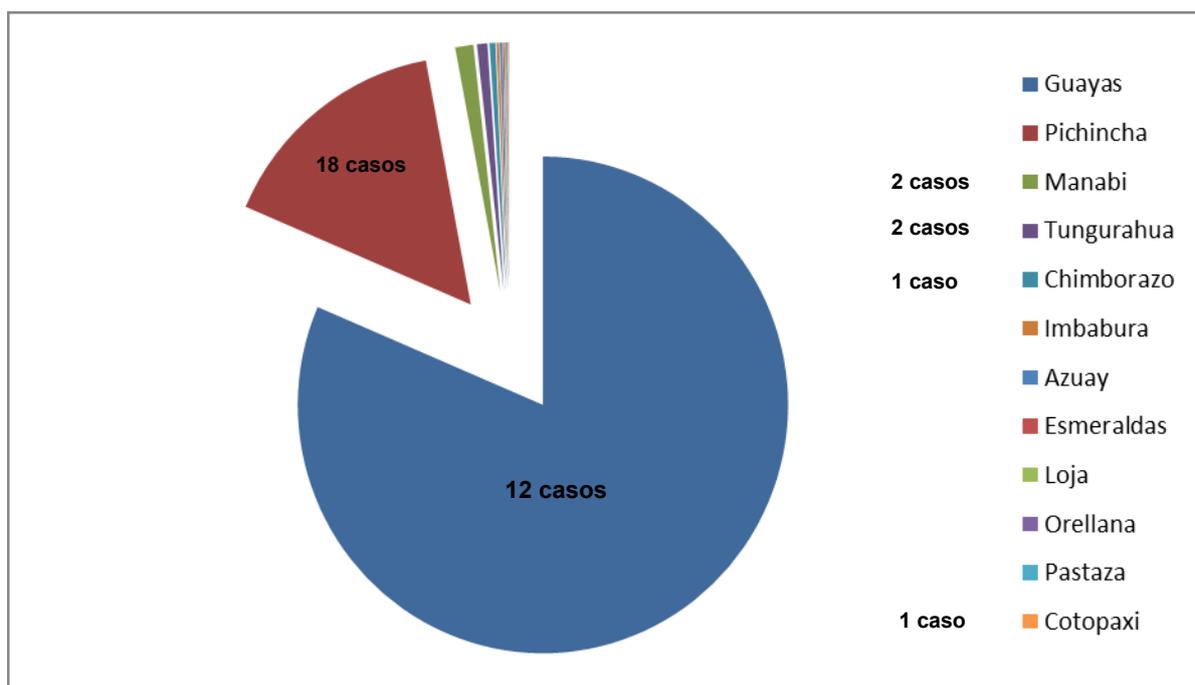
Autor: Morales T., GENICA LABORATORIOS, 2011

En orden descendente, en la tabla No. 9, se muestran las provincias con el mayor número de casos analizados: Guayas (81.4%, 1909), Pichincha (15.5%, 366) y Manabí (1.2%, 28) y en la Figura No. 2, se exhiben las provincias de las cuales eran procedentes los pacientes en quienes se detectó un Error Innato del Metabolismo.

**Tabla 9. Procedencia de los pacientes por provincia**

	Frecuencia	Porcentaje
Guayas	1909	81.4
Pichincha	366	15.6
Manabi	28	1.2
Tungurahua	16	0.7
Chimborazo	9	0.4
Imbabura	4	0.2
Azuay	4	0.2
Esmeraldas	2	0.1
Loja	2	0.1
Orellana	2	0.1
Pastaza	1	0
Cotopaxi	1	0
Total	2344	100

Autor: Morales T., GENICA LABORATORIOS, 2011

**Figura 2. Distribución de la procedencia de los pacientes por provincia y casos detectados**

Autor: Morales T. GENICA LABORATORIOS, 2011

El estudio muestra una prevalencia general de EIMs del 1.5%. De estos pacientes, 77.4% (1815) correspondieron al grupo que presentó sintomatología clínica. En el grupo de pacientes sin antecedentes clínicos, se observó la

presencia del 0.2% (1) de EIMs. El 97.2% (35) de los EIMs detectados corresponden al grupo de alto riesgo (con síntomas clínicos presentes) y de ellos el más frecuente con el 16.7% (6 casos) fue la Cetonuria de Cadena Ramificada (Enf. De orina de jarabe de arce, MSUD), seguido de Fenilcetonuria y Acidemias Orgánicas con el 13.9% (5 casos) (Ver tablas 10, 11 y 12).

**Tabla 10. Frecuencia de pacientes con sintomatología clínica**

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Presencia de síntomas	1815	77.4
Ausencia de síntomas	529	22.6
Total	2344	100

Autor: Morales T., GENICA LABORATORIOS, 2011

**Tabla 11. Prevalencia general de EIM**

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Presencia de EIMs	36	1.5
Ausencia de EIMs	2308	98.5
Total	2344	100

Autor: Morales T., GENICA LABORATORIOS, 2011

**Tabla 12. Frecuencia de Errores Innatos del Metabolismo**

	Frecuencia	Porcentaje (%)
MSUD	6	16.7
PKU	5	13.9
Acidemia Orgánica	5	13.9
NKH	4	11.1
Homocistinuria	4	11.1
Galactosemia	3	8.3
Fructosuria	3	8.3
Hiperalaninemia	2	5.6
CPT	1	2.8
ALD	1	2.8
Lisosomal	1	2.8
Tirosinemia	1	2.8
Total	2344	100

MSUD: Enfermedad de orina olor jarabe de arce; PKU: Fenilcetonuria; NKH: Hiperglicinemia no cetósica; CPT: Defecto de la carnitina-palmitoil-transferasa; ALD: Adrenoleucodistrofia  
 Autor: Morales T., GENICA LABORATORIOS, 2011

Se estableció la asociación entre pacientes que presentaron sintomatología y la frecuencia de EIMs detectados, y se determinó que existe 10.382 veces más chance de diagnosticar un EIM en pacientes sintomáticos a diferencia de los asintomáticos ( $\chi^2= 8.194$ ,  $T= 0.002$ ,  $OR= 10.382$ ,  $IC95\%= 1.419 - 75.961$ ,  $p<0.05$ ). Ver tabla No. 13.

**Tabla 13. Frecuencia de EIMs en pacientes con y sin sintomatología**

	EIM (tamizaje metabólico)	
	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sintomatología presente	35	97.2
Sintomatología ausente	1	2.8
Total	36	100

Autor: Morales T., GENICA LABORATORIOS, 2011  
 $\chi^2= 8.194$ ,  $p= 0.002$ ,  $OR= 10.382$ ,  $T=0.002$ ,  $IC95\%= 1.419 - 75.961$ ,  $p<0.005$

## 4.2. PARTE II: PROPUESTA DE UN MODELO DE PROGRAMA NACIONAL DE PESQUISA NEONATAL PARA ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO COMO UNA ESTRATEGIA DE SALUD PÚBLICA PARA LA PREVENCIÓN DE DISCAPACIDADES EN EL ECUADOR

## **4.2.1. COMPONENTES DEL PROGRAMA NACIONAL DE PESQUISA NEONATAL**

- 4.2.1.1 Objetivos
- 4.2.1.2 Marco Legal
- 4.2.1.3 Control y Administración: Organismos participativos de la Red de Pesquisa Neonatal
- 4.2.1.4 Consideraciones éticas
- 4.2.1.5 Pesquisa Neonatal: Técnicas de detección
- 4.2.1.6 Tratamiento de casos detectados
- 4.2.1.7 Seguimiento
- 4.2.1.8 Operacionalización (flujogramas)

### **4.2.1.1 OBJETIVOS DEL PROGRAMA NACIONAL DE PESQUISA NEONATAL**

#### **4.2.1.1.1 OBJETIVO GENERAL**

Prevenir el retraso mental y discapacidades físicas y funcionales debidos a Errores Innatos del Metabolismo en la población ecuatoriana.

#### **4.2.1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Dar acceso equitativo, universal y sin costo a todos los recién nacidos en el estado ecuatoriano

- Integrar a los prestadores de salud públicos y privados en la realización del tamiz neonatal y seguimiento de casos detectados
- Detectar tempranamente Errores Innatos del Metabolismo en la población neonatal ecuatoriana con un mínimo de falsos positivos (menor al 0.1%)
- Tratamiento oportuno de los casos detectados
- Brindar asesoría genética a las familias afectadas

#### **4.2.1.2 MARCO LEGAL**

La República del Ecuador al considerar que la salud es un derecho fundamental de todos los seres humanos y una condición esencial del desarrollo de los pueblos, establece en su Constitución la Ley Orgánica 2002-80 del Sistema Nacional de Salud la implementación de un Plan Integral de Salud que garantice la prevención, detección, diagnóstico, recuperación y rehabilitación de la salud de la población ecuatoriana<sup>47</sup>, con énfasis en la atención primaria y promoción de la salud.

Las leyes para la protección de la salud de la población y en especial de la población con capacidades especiales están propuestas en la Constitución de la República, entre ellas las que se encuentran tipificadas en el acápite 5 del Art.6 del Cap. II de la Ley Orgánica de Salud y literal c del Art. 3 Título I de la Codificación de la Ley sobre Discapacidades. Además concede al Ministerio de Salud la responsabilidad de establecer mecanismos de atención primaria para la prevención de discapacidades mediante los literales 1 al 22 del Art.4 Título II de la Ley de Discapacidades<sup>48</sup> codificada en 2001 y revisada y aprobada en julio de 2008. En adición a lo anterior, el Estado garantiza el derecho a la salud de las

personas mediante el establecimiento de programas de salud pública sin costo para la población y lo determina en el literal (b) del artículo 9 del capítulo III de la Ley Orgánica de Salud. Además, de acuerdo al artículo 50 de la Constitución de la República del Ecuador, es obligación del estado garantizar el derecho a la atención especializada y gratuita en todos los niveles a toda persona que padezca de una enfermedad catastrófica.

#### **4.2.1.3 CONTROL Y ADMINISTRACIÓN: ORGANISMOS PARTICIPATIVOS DE LA RED DE PESQUISA NEONATAL**

##### **4.2.1.3.1 COMISIÓN NACIONAL DE PESQUISA NEONATAL**

El Ministerio de Salud mediante decreto, determina la conformación de la Comisión Nacional de Pesquisa Neonatal que se constituye por profesionales altamente capacitados en el área técnica y administrativa, expertos en programas de salud y detección neonatal, que garantice la organización, ejecución y evaluación del programa mediante la elaboración de políticas y protocolos para cada acción y fase establecidas. Las responsabilidades de esta comisión son:

- Planificar, desarrollar y evaluar el programa de pesquisa neonatal
- Garantizar la ejecución del programa de pesquisa neonatal mediante el establecimiento de la Red de Pesquisa Neonatal que sistematice la interacción entre los diferentes actores del programa
- Evaluar la factibilidad y sustentabilidad de la inclusión de otras patologías en el programa

- Instituir la realización de estudios pilotos de prevalencia de patologías metabólicas en la población ecuatoriana
- Modificar e implementar técnicas de diagnóstico
- Realizar seguimiento de los casos detectados y asegurar su tratamiento
- Establecer protocolos para las actividades previstas en el programa y modificarlos si la evidencia lo justifica
- Elaborar y difundir los manuales operativos a las instituciones que integran el programa
- Organizar eventos científicos que motiven y actualicen al personal involucrado en la pesquisa
- Promover el programa dentro de la población y lograr su participación
- Publicar periódicamente los resultados del programa a la comunidad nacional e internacional
- Promover la creación de la Sociedad Ecuatoriana de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal

#### **4.2.1.3.2 CONSEJO NACIONAL DE DISCAPACIDADES**

El Consejo Nacional de Discapacidades (CONADIS) creado el 29 de julio de 1992 en cumplimiento de la Ley 180 de Discapacidades constituye un ente activo del Programa de Pesquisa puesto que dentro de sus funciones (determinadas por la Ley de Discapacidades) está la de establecer el Plan Nacional de Discapacidades que contempla la prevención, diagnóstico, atención de las discapacidades así como también la integración social de las personas con

capacidades especiales<sup>49</sup>. Un delegado del CONADIS deberá ser parte, además, de la Comisión Nacional de Pesquisa Neonatal.

#### **4.2.1.3.3 LABORATORIO DE REFERENCIA DE PESQUISA NEONATAL**

Para cumplir con el programa, se establece la construcción de un laboratorio especializado en pesquisa neonatal, dotado de los recursos humanos y técnicos idóneos y, utilizado exclusivamente para este fin. Este laboratorio de referencia es un establecimiento público al cual de forma obligatoria se remiten las muestras tomadas en los diferentes centros de salud públicos, no existiendo esa obligatoriedad para los centros de salud privados. Los prestadores de salud del sector privado deberán reportar sus resultados a la base de datos del Programa y las pruebas confirmatorias sí deben ser remitidas al Laboratorio de Referencia de Pesquisa Neonatal. El laboratorio de referencia tiene las siguientes responsabilidades:

- Identificar los centros de colección de la muestra y protocolizar las condiciones necesarias para la correcta toma de la muestra
- Recibir las muestras procedentes de los diferentes centros de colección
- Recopilar la información clínica y antecedentes del neonato a ser tamizado
- Capacitar al personal técnico de los centros de colección de la muestra para la optimización del proceso.
- Distribuir, a los diferentes centros de colección, los insumos necesarios para la toma adecuada de la muestra.

- Concienciar al personal administrativo en la importancia de la agilidad de los procedimientos de colección y tratamiento de la muestra.
- Disponer de la tecnología y personal idóneos para la realización de la pesquisa
- Actualizar técnicas, métodos y equipos para el aseguramiento de la calidad del proceso de pesquisa
- Mantener un permanente control de calidad interno y externo de la pesquisa<sup>50</sup>.
- Registrar y actualizar las estadísticas de los pacientes tamizados, datos que deberán alimentar el Sistema de Vigilancia Epidemiológica del país.
- Disponer de un sistema informático para el ingreso de datos demográficos, clínicos y personales de los pacientes
- Disponer de un sistema informático de transmisión de resultados a los diferentes centros de colección de muestras
- Mantener la comunicación con los diferentes centros de colección de muestra para asesoría y control
- Convocatoria a pacientes detectados para confirmación de resultado
- Entrega de la información completa de los pacientes que hayan sido detectados con EIMs a la RED-PPS para garantizar el tratamiento.
- Realizar investigación científica básica y aplicada en prevención de discapacidades causadas por EIMs en conjunto con universidades e instituciones afines del Ecuador y el mundo.

#### **4.2.1.3.4 PRESTADORES DE SALUD DE PESQUISA NEONATAL**

La pesquisa neonatal es un programa preventivo orientado a cubrir al 100% de la población neonatal del país, por lo que todas las instituciones prestadoras de servicios deben acogerse al programa y asumir su responsabilidad dentro del mismo.

Los prestadores de salud que conforman la Red de Pesquisa Neonatal son:

- Maternidades del estado
- Hospitales regionales del Ministerio de Salud Pública (MSP)
- Hospitales de las Fuerzas Armadas y Policía
- Centros de Salud del MSP que dispongan de atención materno-infantil
- Centros de Salud municipales
- Hospitales de la Seguridad Social
- Hospitales, clínicas y maternidades del sector privado
- Centros de Salud de Fundaciones y ONGs que dispongan de atención materno-infantil

Todos los centros de salud mencionados estarán conectados entre sí mediante un sistema informático que a su vez proporcione la información recopilada a la “historia clínica única” que todo ecuatoriano tiene derecho a disponer, dando cumplimiento al literal (f) del Art. 7 del Capítulo III de la Ley Orgánica de Salud.

Las funciones de estas instituciones serán:

- entrega de información a las mujeres en estado de gestación acerca del programa
- toma de muestra
- envío de la muestra al laboratorio de referencia
- recepción de los resultados emitidos por el laboratorio de referencia

- entrega de resultados a los padres
- administración del tratamiento (si es hospital de referencia de la RED-PPS-MIES)

#### **4.2.1.3.5 MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - RED DE PROTECCIÓN SOLIDARIA – MINISTERIO DE INCLUSIÓN ECONÓMICA Y SOCIAL RED-PPS-MIES**

La Subsecretaría de Extensión de la Protección Social en Salud del Ministerio de Salud Pública mediante la RED-PPS del Ministerio de Inclusión Económica y Social, basado en los principios de su creación (Art. 1 y 2, Acuerdo Ministerial 0000343, 2007) tendrá las siguientes funciones:

- Recibir la información de los casos positivos para EIM proveniente del laboratorio de referencia
- Contactar a los pacientes para ser reevaluados
- Gestionar el tratamiento de los pacientes a través de sus hospitales de referencia que son:
  - Hospital Eugenio Espejo (Quito)
  - Hospital de Niños Baca Ortiz (Quito)
  - Hospital Vicente Corral Moscoso (Cuenca)
  - Hospital Abel Gilbert Pontón (Guayaquil)
  - Hospital Francisco de Icaza Bustamante (Guayaquil)

#### **4.2.1.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El Programa Nacional de Pesquisa Neonatal garantizará:

- el acceso universal y equitativo de todos los recién nacidos, con la participación y consentimiento informado de los padres
- la confidencialidad de la información obtenida
- la probabilidad mínima aceptable de falsos positivos
- tratamiento para todas las patologías que se incluyan en el tamizaje

#### **4.2.1.5 PESQUISA NEONATAL: TÉCNICAS DE DETECCIÓN**

Las técnicas de detección utilizadas deberán ser evaluadas y adoptadas por la Comisión Nacional de Pesquisa Neonatal y podrán ser modificadas en el tiempo tomando en cuenta la evidencia científica que exista de su sensibilidad y especificidad. Las técnicas a utilizarse serán elegidas de acuerdo a las patologías metabólicas que se incluyan en el programa<sup>51</sup>.

Los requisitos que deben cumplir las técnicas de laboratorio para la pesquisa neonatal son:

- Alta sensibilidad
- Alta especificidad
- adaptabilidad a diferentes tipos de muestra
- reproducibilidad
- bajo costo
- validación

En la actualidad las técnicas existentes y los metabolitos que investigan se resumen en la tabla No. 14

**Tabla No. 14. Técnicas de laboratorio en pesquisa neonatal**

<b>TÉCNICA</b>	<b>ANALITO</b>
Fluorometría	Carbohidratos Enzimas lisosomales
Inmunofluorescencia	Aminoácidos Hormonas Enzimas
Cromatografía líquida de alta presión	Aminoácidos
Espectrometría de masas en tandem	Aminoácidos Acilcarnitinas Acidos orgánicos
Cromatografía en papel	Aminoácidos Acidos orgánicos
Cromatografía en capa fina	Aminoácidos Carbohidratos
Colorimetría	Enzimas
Inmunorradiometría	Hormonas
Pruebas cualitativas	Metabolitos de aminoácidos Aminoácidos Acidos orgánicos
Electroforesis	Mucopolisacáridos Oligosacáridos

Autor: Morales T. 2011

#### **4.2.1.6 TRATAMIENTO DE CASOS DETECTADOS**

El objetivo que persigue la pesquisa neonatal es la reducción del retraso mental en la población infantil, y, el primer paso para conseguirlo es el diagnóstico temprano mediante las pruebas de laboratorio existentes, pero el segundo paso y más importante es el tratamiento oportuno. El programa de pesquisa neonatal debe incluir el tratamiento de aquellos pacientes detectados y con diagnóstico confirmado<sup>52</sup> en los centros de salud capacitados para el efecto, para ello cuenta con la RED-PPS-MIES.

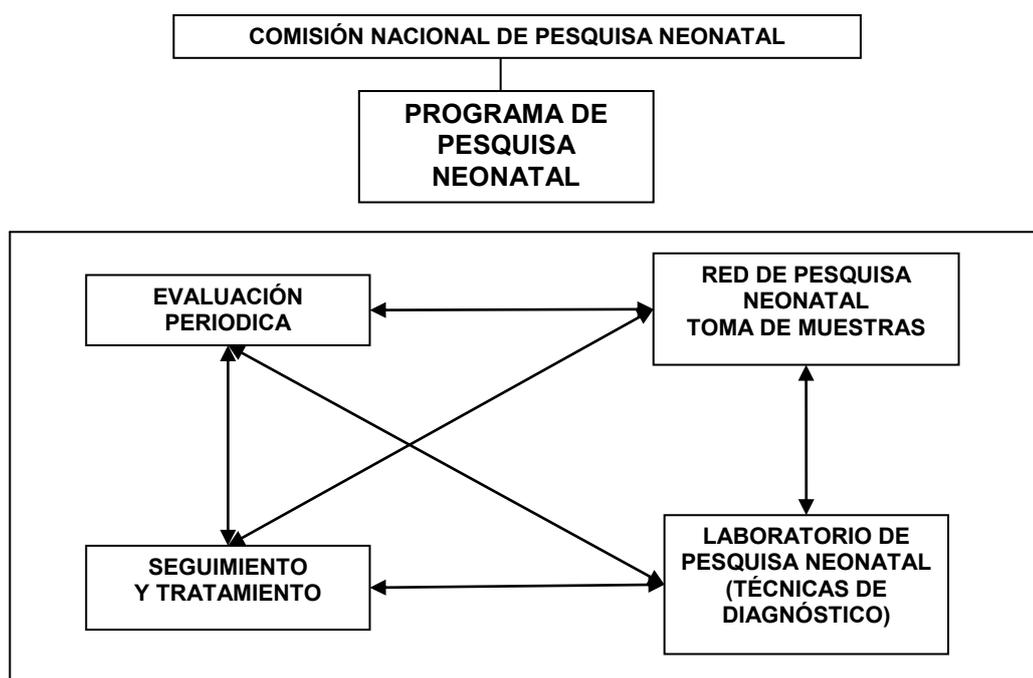
#### **4.2.1.7 SEGUIMIENTO**

La vigilancia permanente del cumplimiento del programa es esencial. La Comisión Nacional de Pesquisa deberá establecer el mecanismo de control idóneo y los protocolos para dar seguimiento a las siguientes acciones:

- Consentimiento informado
- Toma de muestra
- Comprobación de la toma de muestra
- Elaboración de historia clínica
- Comprobación de elaboración de historia clínica
- Transporte de la muestra
- Registro informático de los neonatos y su historia clínica
- Reporte de resultados
- Repetición de muestra y confirmación de resultado (diagnóstico)
- Convocatoria de pacientes detectados
- Tratamiento

#### **4.2.1.8 OPERACIONALIZACIÓN: FLUJOGRAMAS**

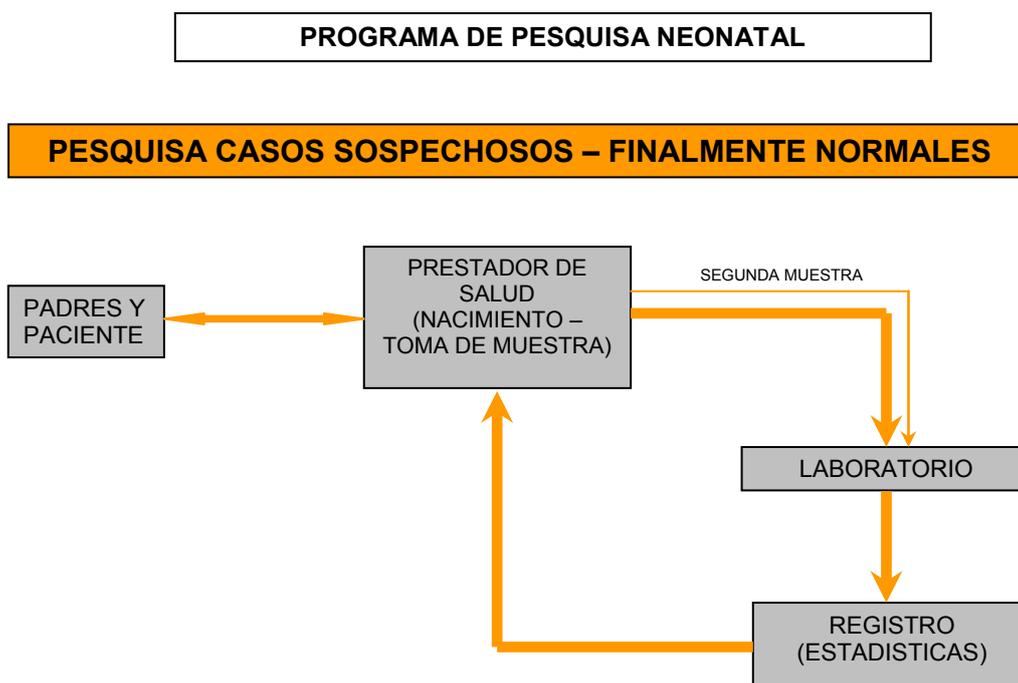
El éxito en la implementación de un Programa de Pesquisa radica en la fluidez de comunicación e interacción que existen entre sus diferentes componentes. En esta propuesta, mediante los flujogramas No. 1, 2, 3, 4 y 5, se explica la conexión entre los organismos de control y administración, los prestadores de salud, el laboratorio de pesquisa, el tratamiento y seguimiento de los casos detectados.



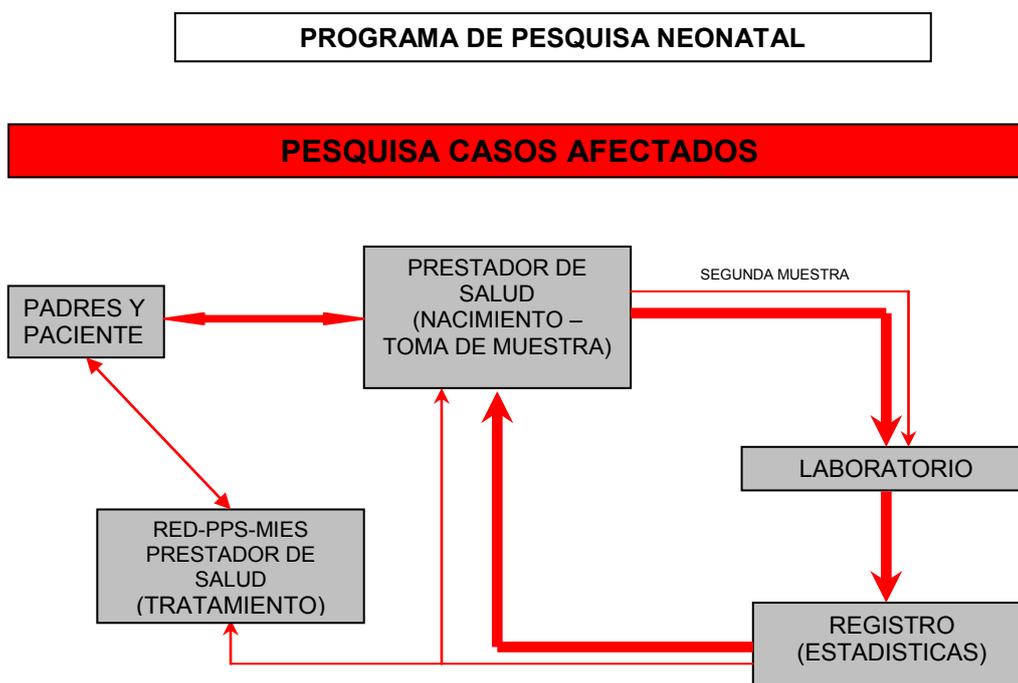
Flujograma No. 1. Componentes del Programa de Pesquisa Neonatal. Autor: Morales T. 2011

**PROGRAMA DE PESQUISA NEONATAL****PESQUISA CASOS NORMALES**

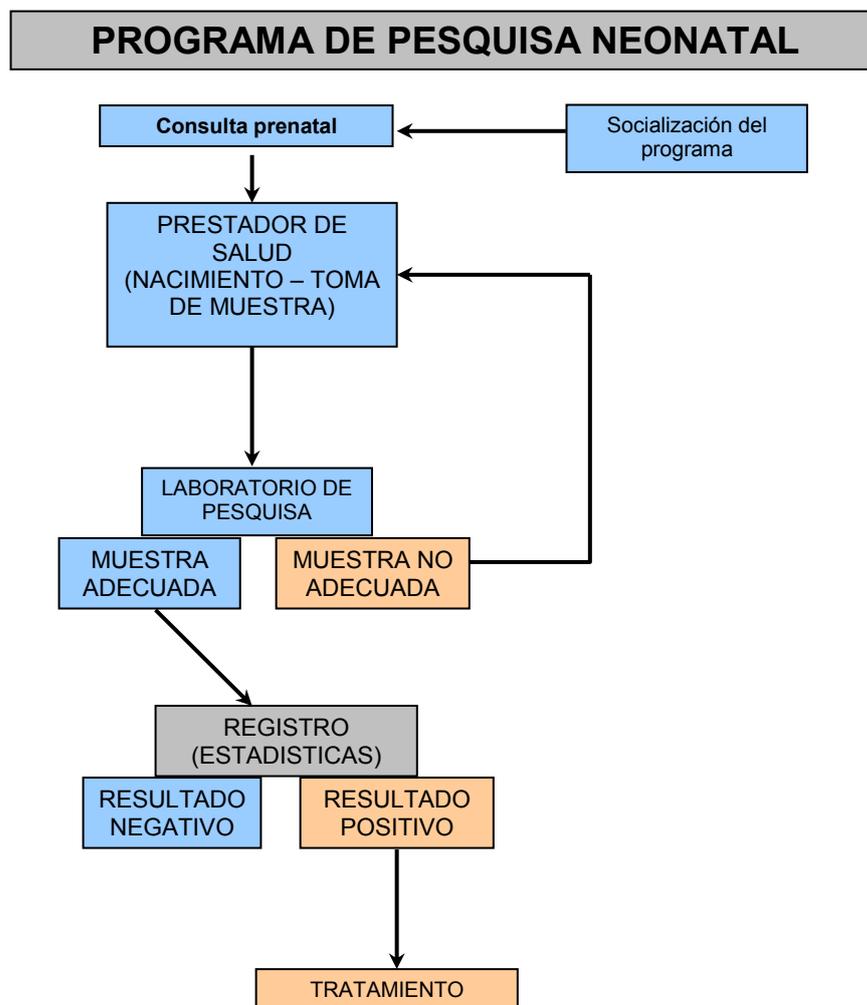
Flujograma No. 2. Programa de Pesquisa Neonatal. Pesquisa de casos normais. Autor: Morales T. 2011



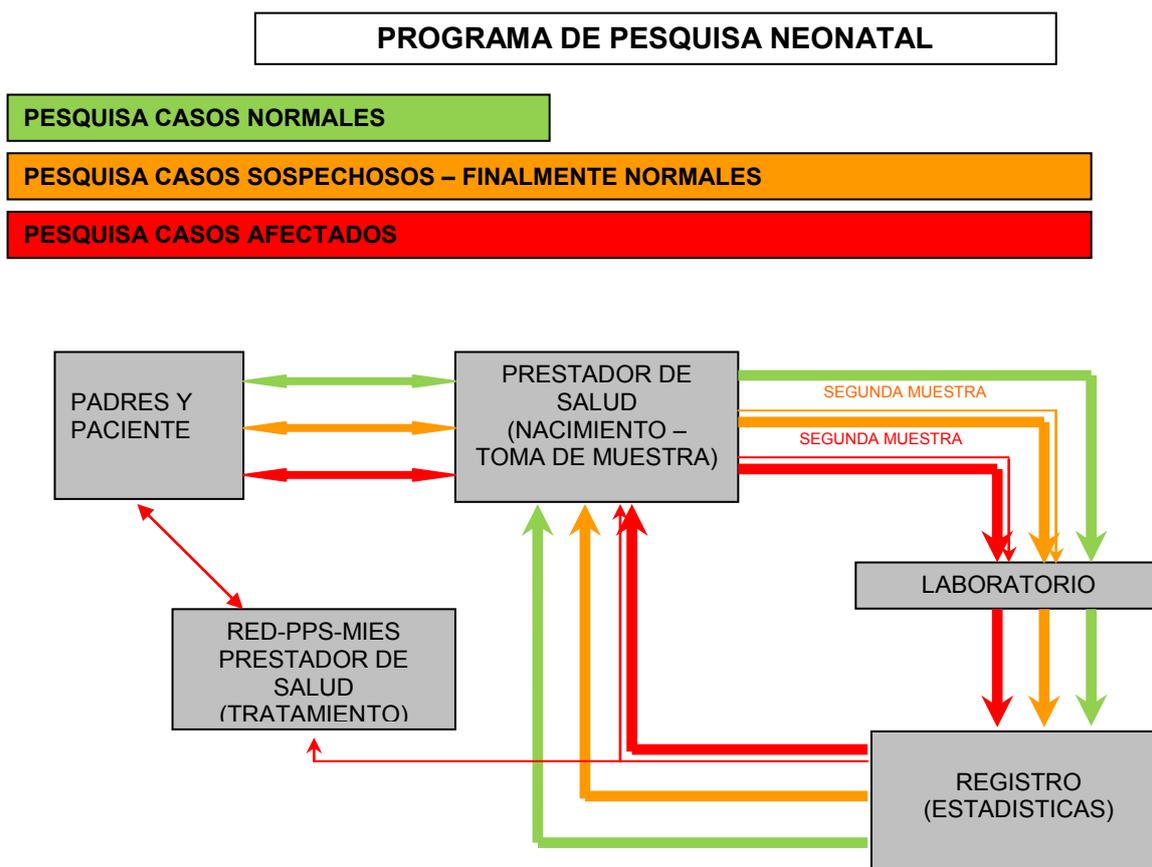
Flujograma No. 3. Programa de Pesquisa Neonatal. Pesquisa de casos sospechosos finalmente normales.  
Autor: Morales T. 2011



Fluioqrama No. 4. Programa de Pesquisa Neonatal. Pesquisa de casos detectados. Autor: Morales T. 2011



Flujograma No. 5. Programa de Pesquisa Neonatal. Autor: Morales T. 2011



Flujograma No. 6. Programa de Pesquisa Neonatal. Autor: Morales T. 2011

## 5. DISCUSIÓN

Los principios de pesquisa neonatal de los EIMs consisten principalmente en la investigación en todo neonato de un trastorno determinado cuyos síntomas no son detectados en las primeras horas o días posteriores al nacimiento y que cuando son evidentes, ya existe un daño irreversible. Bajo esta premisa, se han generado una serie de pruebas de laboratorio conocidas como perfil metabólico o tamiz neonatal que analizan en muestras de sangre y orina del paciente la presencia de metabolitos indicadores precoces de enfermedad metabólica. Estas pruebas que en el caso de la población de estudio del presente trabajo, fueron aplicadas a 2344 pacientes, arrojaron una prevalencia general de Errores Innatos del Metabolismo del 1.5%. Si se considera que los EIM tienen una prevalencia global en la población mundial de 1:600<sup>53</sup>, los datos encontrados indicarían que nuestra casuística supera la mundial, no obstante, es importante señalar lo sesgado de esta aseveración puesto que la prevalencia determinada en este estudio está dada principalmente por pacientes de alto riesgo, es decir, de pacientes que presentan sintomatología sugestiva de un EIM y no de pacientes asintomáticos que forman parte de una pesquisa neonatal no selectiva; y además, por ser una población de estudio muy pequeña (2433 casos) si se toma en cuenta que el número promedio de nacidos vivos en el Ecuador es de 350.000.

Lo que sí resulta válido resaltar, y que se constituye en un aporte importante de este trabajo de tesis es el hecho de que se puede comprobar, mediante esa prevalencia, que los EIMs son patologías que se manifiestan en nuestra población y que son causa de retraso mental. El hallazgo de este parámetro

estadístico debe ser considerado además como un justificativo que se suma a las razones dadas en el planteamiento del problema y justificación de esta tesis y que son las que motivan la presentación de una propuesta de un Programa de Pesquisa Neonatal para el Ecuador, tomando en cuenta además que éste es el primer estudio de prevalencia de EIMs reportado en nuestro país.

La práctica del tamizaje metabólico masivo se ha difundido exitosamente en países desarrollados; en países en vías de desarrollo, en cambio, ha sido escasa y poco efectiva. Aquellos países que han logrado establecer un programa de pesquisa neonatal han dirigido sus esfuerzos al diagnóstico de los EIMs más frecuentes en la población detectados previamente mediante la realización de programas piloto. El presente estudio que, si bien dista mucho de ser un programa piloto, logró determinar que entre todos los EIMs investigados, fueron la Cetonuria de Cadena Ramificada, Acidemias Orgánicas, Hiperglicinemia No Cetósica, Fenilcetonuria, Galactosemia y Fructosuria los trastornos metabólicos más frecuentes (Tabla 11), por lo que sería válida la recomendación de que estas patologías sean incluidas en la pesquisa neonatal que se aplique a nuestra población. No obstante, previa la aplicación del programa, se debería realizar en el país un estudio piloto que establezca de forma más precisa la prevalencia de los Errores Innatos del Metabolismo más frecuentes detectados por pesquisa neonatal para que sean ellos los incluidos en el programa de aplicación masiva. De los resultados obtenidos lo que más llama la atención es la no detección de ningún caso de hipotiroidismo congénito (HC), a pesar que la prevalencia de esta patología en la población ecuatoriana de acuerdo a los datos que arroja el Estudio Piloto de la USFQ no se distancia mucho de la prevalencia promedio en

Latinoamérica (1:1.667 – 1:3.670)<sup>43</sup>. Una de las posibles explicaciones es que la mayor parte de los pacientes incluidos en este estudio se encuentran en una edad entre 1 mes y 10 años, por lo que en esta población ya se ha descartado la presencia de Hipotiroidismo Congénito y la investigación, por la sintomatología presente, se enfoca en la detección de errores metabólicos. Y, en adición a lo anterior, el grupo de neonatos estudiado (622), en el que podría detectarse oportunamente este trastorno no llega a ser la mitad de la población en la que se esperaría la presencia de HC.

En cuanto a la procedencia de los pacientes, puede verse que la mayoría proviene de la provincia del Guayas lo que podría interpretarse de algunas maneras: mayor interés de la comunidad médica de esa provincia, especialmente de la ciudad de Guayaquil, por el diagnóstico de estos trastornos; ausencia de un laboratorio de pesquisa neonatal en esa provincia, lo que convierte a GENICA Laboratorios ubicado en la ciudad de Quito en un laboratorio de referencia para esa provincia al igual que para otras como Manabí, Tungurahua, Esmeraldas, Imbabura, etc. (Ver tabla 10); existencia de otros laboratorios de pesquisa neonatal en la provincia de Pichincha ubicados principalmente en la ciudad de Quito<sup>6</sup>. Una investigación de conocimientos, actitudes y prácticas en torno al tema de los EIMs dentro de la comunidad médica, que incluya pediatras, neurólogos y genetistas, sería recomendable para realizar un mejor análisis de este comportamiento.

La frecuencia de EIMs establecida en el grupo de pacientes que presenta sintomatología frente a los que no, representa el dato más crítico de este trabajo,

puesto que pone de manifiesto que 35 niños fueron diagnosticados de un EIM en forma tardía, cuando ya manifestaban síntomas, y en los que, si hubiese existido un Programa de Pesquisa Neonatal obligatorio para todo recién nacido, se hubiera podido prevenir el retraso mental, anomalías funcionales y estructurales y la muerte. En el lado opuesto, en cambio, se encontró un paciente al que se le practicó el tamiz neonatal en forma temprana y se detectó una Galactosemia, por lo que en este caso se pudieron prevenir las manifestaciones propias de la enfermedad con la aplicación oportuna del tratamiento indicado para el efecto. Esta realidad es la que debería constituir un elemento de fuerza y presión para la exigencia de poner en práctica las leyes de salud del estado ecuatoriano que obligan la atención primaria (promoción y prevención) de patologías catastróficas y discapacitantes. En adición a lo anterior, al aplicar la estadística inferencial, en el estudio se establece la asociación que existe entre la manifestación de sintomatología sugerente de EIM y el diagnóstico de un EIM y se determina que la posibilidad de diagnosticar un EIM en población sintomática es 10,382 veces mayor que en una población libre de síntomas, por lo que la recomendación está orientada a la realización de un screening metabólico a pacientes que no hayan sido tamizados en la etapa neonatal y que presenten sintomatología sugerente de un EIM; es decir, que la práctica del tamizaje metabólico también debería estar dirigida a población de alto riesgo, sobre todo si se conoce que en nuestro país 92.341 personas (CONADIS-2004) deben su discapacidad a un trastorno congénito, genético y hereditario que no ha sido tipificado. Un estudio de la prevalencia de EIMs en ese grupo de personas con discapacidad probablemente arrojaría información crítica que constituiría un justificativo importante adicional para el inicio de un Programa de Pesquisa Neonatal.

La pesquisa neonatal tiene en el mundo más de cuarenta años de ser aplicada y sus resultados y logros demuestran ser un programa vital de salud pública como herramienta para la prevención de discapacidades<sup>54</sup>.

Se trata de una actividad de prevención secundaria que se constituye en un programa de detección precoz de EIMs en etapas asintomáticas, a la vez que es un programa epidemiológico de aplicación sistemática a toda la población neonatal. El objetivo principal de esta práctica es la disminución del retraso mental causado por estas patologías.

En el año 2009 la Dra. Norma Rossato escribió una editorial y expone: “¿Qué duda puede haber, a la luz de los conocimientos actuales, en cuanto a que el costo mínimo de la pesquisa no es comparable con el costo del tratamiento de la enfermedad, los años perdidos en calidad de vida, la disminución del coeficiente intelectual en los niños afectados y la responsabilidad legal de los que no hacen la pesquisa? Puede argumentarse que no se cuenta con laboratorios o tecnologías de alta complejidad, pero esto no hace falta. Las tarjetas de Guthrie siguen vigentes; se pueden mandar por correo a centros regionales que cuenten con los reactivos para analizarlas. Sin duda que cada comunidad debe definir sus prioridades de acuerdo a los medios de que dispone. Se puede discutir cuántas y cuáles enfermedades pesquisar, pero no si se debe o no hacerlo.”<sup>55</sup> Muchos programas de salud han sido llevados a la práctica bajo un criterio estrictamente médico y sin un análisis previo de la relación costo-beneficio y, la pesquisa neonatal para muchos países, sobre todo en el subdesarrollo, no ha sido la excepción. En nuestro país, de momento no existe un estudio publicado que promueva la implementación de un programa de pesquisa neonatal ni tampoco

que analice económicamente los costos que tendría el mismo; actualmente se podría contar con información preliminar que sustente las falencias mencionadas con los datos obtenidos hasta ahora por la Universidad San Francisco de Quito a través del proyecto piloto de prevalencia de Hipotiroidismo Congénito que se encuentra en su fase final.

Basados en lo anterior, la pregunta que surge es: ¿cuáles son o han sido las razones por las cuales en el Ecuador no se ha implementado un Programa de Pesquisa si se toma en cuenta toda la evidencia que existe en cuanto a la efectividad, utilidad y beneficio frente al costo de estos programas? Y, entre las respuestas considero que se encuentran:

- Nuestro país no ha logrado superar, a pesar de sus programas, la muerte infantil por desnutrición, diarrea, enfermedades infecciosas y transmisibles, muestra de un estado en el que todavía existen necesidades básicas insatisfechas.
- Históricamente, el presupuesto del estado para salud ha sido menor al 0.5%; no obstante, cabe ser optimistas al pensar que a partir de 2008 se han registrado incrementos, siendo la meta para el año 2012 que éste represente el 4% del PIB. Desde ya se establecen preasignaciones para la atención gratuita a enfermedades catastróficas.
- Dada la baja prevalencia de estas enfermedades, en nuestro medio, los profesionales de la salud (médicos), no se encuentran capacitados para enfrentar el tratamiento. Dentro de la misma formación académica de los médicos, no se halla una cátedra orientada al estudio de estos síndromes. Y, adicionalmente, el tema es abordado con mucha superficialidad en los

curriculums de las escuelas de medicina y en los programas de residencia en pediatría. Otra de las razones, es que hasta hace unos años, en nuestro país, dentro de los protocolos de urgencias pediátricas no se tomaba en cuenta la realización de pruebas metabólicas para descartar EIMs.

- Un programa de pesquisa concentra a algunos actores: profesionales, comunidad, autoridades de salud, prestadores de salud públicos y privados; esta asociación no es fácil y necesita: tiempo para poder consolidarse y los ingredientes principales: la voluntad y el compromiso.

En este trabajo de tesis se analizaron y plantearon los componentes que deberían estructurar el programa y los datos de prevalencia de EIM en una pequeña población analizada en forma privada que en parte justifican la necesidad de instaurar el programa. Una siguiente investigación debería aportar, con base a la estadística presentada en el presente trabajo y a la que surja de un estudio piloto de prevalencia de EIM en el país, los costos que el estado ecuatoriano tendría que asumir para tratar a los pacientes que adolecen de estas patologías, así como la pérdida que le supone al no contar con esa población en edad económicamente activa, los costos asociados al cuidado de pacientes por parte de familiares que deben sacrificar su tiempo, actividades económicas, entre otras; para luego contrastarlos con el costo de prevenir que integre la implementación de la tecnología necesaria, la capacitación del recurso humano, la socialización del programa, insumos, asesoría técnica, etc., para un adecuado análisis costo-beneficio que permita tomar decisiones acertadas en cuanto a la forma de aplicación e implementación del programa. Estudios realizados en otros

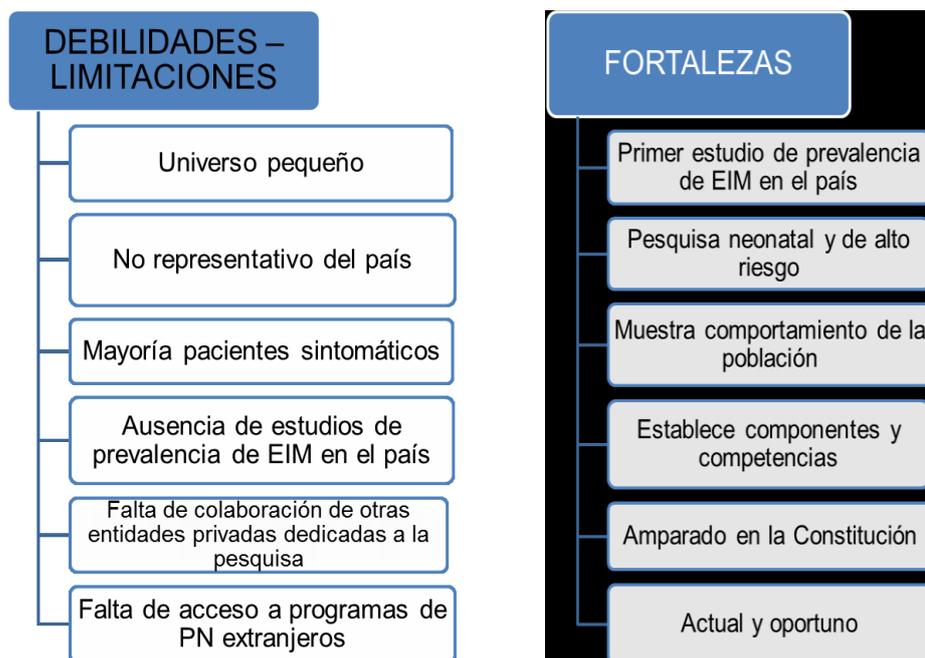
países concluyen en la gran eficiencia de sus programas, refieren ratios costo-beneficio significativamente altos, y siempre ponen de manifiesto la dificultad inherente de cuantificar el beneficio de evitar las deficiencias mentales que es el objetivo principal de un programa de pesquisa neonatal.

Por principio, la práctica del tamiz neonatal debe ser libre, voluntaria e informada. No obstante, ante la evidencia del beneficio para la sociedad, y, garantizando una práctica no traumática e inofensiva sobre el recién nacido, y admitiendo que la vida en sociedad implica renunciar a ciertas libertades para procurar el bien común, es posible pensar en hacer obligatoria la exigencia de participar en un programa de pesquisa neonatal que busca, ante todo, disminuir la prevalencia de discapacidades en la población garantizando el tratamiento de las patologías tamizadas. En el Ecuador las leyes protegen a las personas más vulnerables y se garantiza la procura de programas de promoción, prevención y tratamiento de enfermedades catastróficas, no obstante no existe un decreto que inste a la autoridad de salud a aplicar esas leyes, en especial a las que tienen relación con las enfermedades metabólicas consideradas catastróficas. Con fecha 10 de junio de 2010, el Ministerio de Salud Pública resolvió que las Enfermedades Lisosomales sean incluidas como Enfermedades Catastróficas por el Programa de Protección Social (PPS), con lo que se garantiza el tratamiento para pacientes diagnosticados con este tipo de Errores Innatos del Metabolismo. Adicionalmente, cabe destacar la participación de la asambleísta Scheznarda Fernández, quien, con fecha 10 de marzo de 2011, con motivo de celebrar el Día Mundial de las Enfermedades Raras, presentó ante la Asamblea Nacional el “Proyecto de Ley por el cual se reconocen como enfermedades catastróficas, de

alto costo y de alta complejidad, a las enfermedades raras o huérfanas y se adopten normas tendientes a la protección por parte del Estado Ecuatoriano a la población que padece de este tipo de enfermedades”. De ser aprobada la mencionada ley, el Ministerio de Salud Pública tendría la responsabilidad de conformar una Comisión que analice la ejecución de un programa de prevención puesto que el tratamiento para personas que actualmente se encuentran diagnosticadas y para aquellas que sean diagnosticadas hasta que el decreto entre en vigencia, estaría garantizado por el Programa de Protección Solidaria RED-PPS-MIES que en la actualidad cubre el tratamiento para ecuatorianos y extranjeros residentes que adolecen de una enfermedad catastrófica. Lo expuesto, apoya la pertinencia y oportunidad del presente trabajo de tesis.

A continuación se presenta un cuadro que resume las debilidades y fortalezas del presente trabajo y se pretende que, del análisis del mismo, en un futuro, se puedan realizar estudios que se enfoquen en cubrir las falencias encontradas y que también, apoyados en las fortalezas, se avance en el campo de las enfermedades metabólicas en el Ecuador y con ello se contribuya a la disminución de las discapacidades.

Cuadro No. 1. Debilidades y Fortalezas del estudio



Autor: Morales T. 2011

## 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. La prevalencia de Errores Innatos del Metabolismo en pacientes atendidos en GENICA Laboratorios en el período enero 2001 – diciembre 2010 fue del 1.5%.
2. Existe una alta posibilidad de riesgo en un neonato con antecedentes clínicos de ser diagnosticado con un EIM, por esta razón, todo recién nacido que no haya sido pesquisado, debería ser sometido a un screening metabólico para descartar la presencia de un trastorno metabólico.

3. Sería un gran aporte al conocimiento de la prevalencia de estas enfermedades, la realización de un estudio metabólico dirigido a individuos de alto riesgo: personas portadoras de una discapacidad y de las que no se conoce su causa.

4. Los EIM están presentes en pacientes con y sin sintomatología clínica, de ahí la importancia de establecer un programa de pesquisa neonatal que prevenga la manifestación de EIM y por ende de discapacidades mentales, funcionales y estructurales.

5. Es necesario establecer un estudio piloto que incluya un número mucho mayor de neonatos para poder justificar un cambio en la práctica clínica. Este estudio también podría proporcionar información importante acerca de los costos en los que el estado ecuatoriano tendría que incurrir para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de pacientes metabólicos. A continuación se realiza un cálculo estimado de los costos de un estudio nacional de Pesquisa Neonatal para Cetonuria de Cadena Ramificada (MSUD 1:60.000), los costos por tratamiento y atención de pacientes detectados y los costos por atención de esos pacientes no detectados. Estas estimaciones pretenden mostrar los costos y los beneficios de la aplicación de la pesquisa a la población neonatal del Ecuador para MSUD. Un paciente con MSUD tratado tiene una expectativa de vida de 65 años, a diferencia de un paciente no tratado que tiene una esperanza de vida aproximada de 45 años con retraso mental severo<sup>56</sup>. Es importante destacar que para el cálculo del beneficio no se están tomando en cuenta los factores emocionales y de bienestar de los padres y niños afectados y tratados, inherentes a una persona saludable, puesto que son incalculables. Este ejemplo se lo realiza

tomando en cuenta que, en el sector público, en este momento no existe la tecnología ni el recurso humano que se precisan para este análisis y tratamiento, y el estado se acoge a una contratación de servicios privados e importación de leches formuladas.

**Tabla No. 15. Estimación de costos: Prevención vs. Tratamiento de Errores Innatos del Metabolismo**

prevalencia Latinoamérica MSUD		1:60000				
nacimientos estimados año 2011 (INEC)		315865				
costo por prueba		10				
esperanza de vida con tratamiento		65				
esperanza de vida sin tratamiento		45				
casos esperados en un año		5				
			No. eventos/año	pacientes tratados	No. eventos/año	pacientes no tratados
BONO Joaquín Gallegos Lara	240.00		0	0.00	12	2880.00
Terapias de estimulación u otras (usd)	20.00		1	20.00	80	1600.00
Hospitalización (usd/evento)	1000.00		1	1000.00	5	5000.00
Educación especial (usd/mes)	550.00		0	0.00	12	6600.00
Leche formulada sin AA ramificados (usd/unit)	50.00		60	3000.00		0.00
Valina (usd/frasco)	25.00		12	300.00		0.00
Leucina (usd/frasco)	25.00		12	300.00		0.00
Evaluación de laboratorio (usd/prueba)	10.00		12	120.00		0.00
Evaluación especialistas (usd/consulta)	20.00		3	60.00	3	60.00
Casos esperados en un año	5.00					
Costo atención anual				\$4,800.00		\$16,140.00
Costo atención anual para 5 pacientes				\$24,000.00		\$80,700.00
Costo atención de por vida 5 pacientes				\$1,560,000.00		\$3,631,500.00
Diferencia monetaria entre tratar y no tratar:	\$2,071,500.00					

Fuente: GENICA LABORATORIOS, Abbott Nutrition 2011<sup>57</sup>, INTA (Universidad de Chile). Autor: Morales T. 2011

El valor encontrado (USD 2'071.500,00) como diferencia en este estudio estimado, revela el beneficio que para el estado representa diagnosticar y tratar niños portadores de esta patología, frente a tratar a estos mismos pacientes si no son diagnosticados y tratados. Un beneficio adicional que no se detalla en el ejemplo propuesto es el aporte que los pacientes tratados de MSUD brindarían al estado puesto que al llevar una vida normal, se desarrollarían como personas productivas insertas en el ambiente laboral del país.

6. Se propone un Modelo de Programa de Pesquisa Neonatal que se estructura de la siguiente manera: objetivos, marco legal, control y administración: organismos participativos, consideraciones éticas, pesquisa neonatal: técnicas de detección, tratamiento de casos detectados, seguimiento, operacionalización y flujogramas.

7. Un programa de pesquisa aplicado a recién nacidos debe ofrecer cobertura completa, alta calidad en la toma de muestras, pruebas científicamente probadas, comunicación rápida de resultados, aplicación oportuna del tratamiento y seguimiento a pacientes.

8. La aplicación de un Programa de Pesquisa Neonatal requiere de la normativa pertinente, preparación del recurso humano, instrumentación del laboratorio, socialización y ejecución.

9. El Programa de Pesquisa Neonatal en el Ecuador debería tener su inicio en un Plan Piloto que atienda una provincia y luego de la respectiva evaluación y solución de los problemas presentados durante la ejecución se extienda a otras provincias hasta tener el 100% de cobertura.

10. Los programas de pesquisa neonatal en países como Chile, Cuba, Costa Rica, Brasil tienen la mayor cobertura en sus respectivas poblaciones y son un referente para el Ecuador; de manera que solicitar asesoría a esos gobiernos puede permitirnos disminuir exitosamente la brecha de casi cuarenta años que

nos separa de ellos en cuanto a la aplicación de la pesquisa, conocimiento epidemiológico de la población e intervenciones sanitarias en la prevención de discapacidades. Tanto los países mencionados como otros que llevan algunos años de aplicación de sus programas han recogido algunas experiencias que les han permitido mejorar su cobertura. Entre esas experiencias está la de aplicar algunas estrategias de captación de las muestras para disminuir cada vez más el número de niños sin tamizar y permitir que la pesquisa sea oportuna y eficaz. Vale la pena mencionar algunas de esas estrategias para que sean observadas por la Comisión Nacional de Pesquisa una vez que el Programa se inicie en el país:

- Si se utiliza la tecnología de espectrometría de masas, la muestra puede ser recogida en el centro de salud donde ocurrió el nacimiento, luego de pasadas 24 horas del mismo.
- El uso de otra tecnología, obliga a la madre a regresar a partir de las 48 horas de nacido el niño al centro de salud donde fue atendido, para la toma de muestra. Dado que esto no ocurre con frecuencia, se capacita al personal del centro de salud con atención pediátrica, para que tome la muestra una vez que el niño es llevado por sus padres a su primera evaluación postnatal con el médico pediatra (entre el tercero y séptimo día de nacido).
- Los centros de vacunación se han convertido también en puestos de colecta, ya que a ellos obligatoriamente los padres van a acudir con sus hijos recién nacidos para la aplicación de las primeras dosis de las vacunas recomendadas para ese período.

- La inscripción del recién nacido en el Registro Civil, se ha convertido también en un excelente filtro puesto que uno de los requisitos para este importante trámite legal es presentar el certificado de Pesquisa entregado en cada uno de los puestos de colección de muestras.
- Una vez que los padres han sido plenamente informados sobre el procedimiento de la pesquisa y sus beneficios y ellos no permiten la participación de su hijo en el programa, deben firmar una carta de responsabilidad por la que liberan al estado de su obligación de prevención, diagnóstico y tratamiento de pacientes con EIM y certifican que asumen con todos los gastos que implica el diagnosticar y tratar a sus hijos si en algún momento empiezan a manifestar síntomas de un EIM por ser portadores y no haber sido tamizados oportunamente. Son muy pocos los padres que firman esta carta de responsabilidad.
- En nuestro país, los Equipos Básicos de Salud (EBAS) por su misión junto a la población con escaso acceso a los servicios de salud, podrían ser una alternativa viable tanto para la socialización del programa como para la obtención de muestras y posterior seguimiento de los casos.
- Debido a nuestra multiculturalidad y siendo respetuosos de la misma, las parteras deberían jugar un rol importante a la hora de mostrar los beneficios del programa y fomentar su práctica.

11. La instauración de la pesquisa neonatal otorga a todos los recién nacidos de un país oportunidades similares de desarrollar todo su potencial al prevenir el retraso mental.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> Katz G., Lazcano-Ponce E., Intellectual disability: definition, etiological factors, classification, diagnosis, treatment and prognosis. Salud pública Méx [online]. 2008, vol.50, suppl.2, pp. s132-s141 . Disponible en: <[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342008000800005&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342008000800005&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 0036-3634 Accesado 18-04-2011.

<sup>2</sup> C. Cáceres. Sobre el concepto de discapacidad. Una revisión de las propuestas de la OMS. (en línea). Audito: Revista electrónica de audiología. 1 Noviembre 2004, vol. 2(3), pp. 74-77. Accesado 17-09-10. Disponible en <http://www.auditio.com/revista/pdf/vol2/3/020304.pdf>

<sup>3</sup> Consejo Nacional de Discapacidades. 21 Agosto 2010. Superando barreras creando oportunidades. Accesado 16-09-10. Disponible en: <http://www.conadis.gov.ec/antecedentes.htm>

<sup>4</sup> C. Cáceres. Sobre el concepto de discapacidad. Una revisión de las propuestas de la OMS. (en línea). Audito: Revista electrónica de audiología. 1 Noviembre 2004, vol. 2(3), pp. 74-77. Accesado 17-09-10. Disponible en <http://www.auditio.com/revista/pdf/vol2/3/020304.pdf>

<sup>5</sup> Colombo M, Cornejo V, Raimann E., Errores Innatos en el metabolismo del niño, Ed. Universitaria, Chile 2003, 375

<sup>6</sup> Gonzalez F., Andrade R., Ecuador: Public Health Genomics. Public Health Genomics 2010;13:171–180

<sup>7</sup> Situación actual de las personas con discapacidad en el Ecuador, CONADIS. Disponible en <http://www.conadis.gov.ec/investigacion04.htm#2004>, Ecuador 2004. Accesado 13-06-10

<sup>8</sup> Programa Misión Manuela Espejo, VICEPRESIDENCIA DE LA REPUBLICA DEL ECUADOR. Disponible en <http://www.vicepresidencia.gob.ec/programas/manuelaespejo/resultados-manuela-espejo>.. Accesado 03-09-10

<sup>9</sup> Fernández J., Saudubray J.-M., Van den Berghe G., Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and Treatment. 3<sup>rd</sup>. Revised Edition, Springer, Berlin 2000, 4-5.

<sup>10</sup> OMS – Classification of diseases. Accesado 18-04-11. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/TAGs/en/>

<sup>11</sup> Vela M. y col., Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. Acta Pediatr Mex 2009;30(3):156-62. Accesado 24-09-10. Disponible en <http://www.nietoeditores.com.mx/download/actapediatrica/mayo-junio2009/Acta%203.7%20FRECUENCIA.pdf>

<sup>12</sup> Campos Hernández D. Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización. Rev Panam Salud Pública. 2010;27(4):309–18

<sup>13</sup> Borrajo G., Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century, Journal Inherited Metabolic Diseases (2007) 30:446-481 DOI 10.1007/s10545-007-069-9, Springer 2007

<sup>14</sup> Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones - INEC 2009, Disponible en [http://www.inec.gov.ec/web/guest/ecu\\_est/reg\\_adm/est\\_vit/est\\_nac\\_def](http://www.inec.gov.ec/web/guest/ecu_est/reg_adm/est_vit/est_nac_def) Accesado 23-09-10.

<sup>15</sup> Varea Terán J., Estudio Piloto para el establecimiento del Plan Nacional de Detección de Hipotiroidismo Congénito. Proyecto USFQ

<sup>16</sup> Marroquín R., y col, Errores Innatos del Metabolismo: A cien años de su descubrimiento, Medicina Universitaria Vol 5, N.18 enero-marzo 2003: 30-34

- 
- <sup>17</sup> Resolución CD47.R19, OPS-OMS, Washington D.C., EUA, 2006
- <sup>18</sup> Legislación sobre Discapacidades, concordancias, Profesional – Legislación Codificada, Actualizada a febrero 2010
- <sup>19</sup> Peñaherrera E., Coello M., Yépez M. Entrevista. Dirección de Gestión Técnica CONADIS
- <sup>20</sup> Disponible en <http://latinamerica.dpi.org/documents/CostosdeDiscapacidadenColombia.pdf> Una aproximación a los Costos Indirectos de la Discapacidad en Colombia, Rev. Salud pública. 7 (2): 130-144, 2005. Accesado 30-08-10
- <sup>21</sup> Fernández J., Saudubray J.-M., Van den Berghe G., Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and Treatment. 3<sup>rd</sup>. Revised Edition, Springer, Berlin 2000, 5-41.
- <sup>22</sup> Beck M., New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy, Hum Genet (2007) 121:1–22. DOI 10.1007/s00439-06-0280-4
- <sup>23</sup> Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, Accesado 27-09-10
- <sup>24</sup> Colombo M, Cornejo V, Raimann E., Errores Innatos en el metabolismo del niño, Ed. Universitaria, Chile 2003, 227-229
- <sup>25</sup> Fernández J., Saudubray J.-M., Van den Berghe G., Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and Treatment. 3<sup>rd</sup>. Revised Edition, Springer, Berlin 2000, 415-420
- <sup>26</sup> Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, Accesado 02-10-10
- <sup>27</sup> Colombo M, Cornejo V, Raimann E., Errores Innatos en el metabolismo del niño, Ed. Universitaria, Chile 2003, 225-250, 277-288
- <sup>28</sup> Palencia R., Enfermedades Peroxisomales. Estado actual. Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. Disponible en [https://www.sccalp.org/documents/0000/0893/BolPediatr2002\\_42\\_217-229.pdf](https://www.sccalp.org/documents/0000/0893/BolPediatr2002_42_217-229.pdf). Accesado 03-10-10
- <sup>29</sup> Scriver Ch., Beaudet A., Sly W., Valle D., The Metabolic and Molecular bases of inherited disease. International Edition, McGraw-Hill Inc., Seventh edition, USA 1995, 142
- <sup>30</sup> Hennekens Ch., Buring J., Epidemiology in Medicine, First Edition, Little, Brown and company, 1987, USA. 327-345
- <sup>31</sup> Colimon K., Fundamentos de Epidemiología, Díaz de Santos S.A., 1990, España. 257-280
- <sup>32</sup> Campos Hernández D. Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización. Rev Panam Salud Pública. 2010;27(4):309–18.
- <sup>33</sup> Issues in Newborn Screening, Comité on Genetics, Pediatrics 1992; 89; 345-349. Disponible en [www.pediatrics.org](http://www.pediatrics.org), Accesado en 05-01-2011
- <sup>34</sup> Colombo M, Cornejo V, Raimann E., Errores Innatos en el metabolismo del niño, Ed. Universitaria, Chile 2003, 365-372
- <sup>35</sup> Wilson, J., Jungner, G., Principles and practice of screening for disease, WHO, Geneva, 1968. Public Health Papers No. 34. Disponible en [http://whqlibdoc.who.int/php/WHO\\_PHP\\_34.pdf](http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf) Accesado: 04-02-2011
- <sup>36</sup> News. Pressure mounts to expand screening of US newborns. Pediatrics Screening JAMC. 5. Juill 2005; 173(1). Disponible en: <http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/173/1/22.pdf>. Accesado: 22-01-2011

- 
- <sup>38</sup> Dulín-Iñiguez, et al., Programas de Cribado Neonatal, An pediatric Contin. 2006, 4(1):61-65. Disponible en: [http://www.neonatos.org/DOCUMENTOS/Cribado\\_neonatal.pdf](http://www.neonatos.org/DOCUMENTOS/Cribado_neonatal.pdf). Accesado: 25-01-2011
- <sup>39</sup> Galván J., Pruebas de Tamizaje, Red de comunicación e integración biomédica RED CIB, 2009, Mexico. Disponible en: <http://www.uacj.mx/ICB/RedCIB/MaterialesDidacticos/Monografas/Pruebas%20de%20Tamiz.pdf>. Accesado: 05-02-2011
- <sup>40</sup> Souza, C.F.M. et al, Triagem Neonatal de distúrbios metabólicos, Ciência & Saúde Coletiva, 7 (1):129-137, 2002. Brasil.
- <sup>41</sup> La Pean A., Farell M., Initially Misleading Communication of Carrier Results After Newborn Genetic Screening, Pediatrics Vol. 116 No. 6 Dec 2005.
- <sup>42</sup> Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras, Revista Española de Salud Pública 2010, 84:121-136. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/resp/v84n2/especial1.pdf>. Accesado 21-01-2011
- <sup>43</sup> Ministerio da Saúde, TRIAGEM NEONATAL, Serie A Secretaria de Assitência á Saúde, 2002. Brasil
- <sup>44</sup> Borrajo G., Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century, Journal Inherited Metabolic Diseases (2007) 30:446-481 DOI 10.1007/s10545-007-069-9, Springer 2007
- <sup>45</sup> Shih V., Laboratory Techniques for the Detection of Hereditary Metabolic Disorders, Ed. Robert Krieger Publishing Company, Florida USA 1982
- <sup>46</sup> Campos D. Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización. Rev Panam Salud Pública, Washington, v. 27, n. 4, Apr. 2010 . Disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1020-49892010000400010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010000400010&lng=en&nrm=iso) . Accesado 22-09-2010
- <sup>47</sup> Ley Orgánica del Sistema Nacional de Salud, Régimen de la Salud, Tomo I, Concordancias, Profesional. Actualizada a marzo 2010
- <sup>48</sup> Legislación sobre Discapacidades, concordancias, Profesional – Legislación Codificada, Actualizada a febrero 2010
- <sup>49</sup> Plan Nacional de Discapacidades. CONADIS. Disponible en <http://www.conadis.gob.ec/lineasp.htm#lineas> Accesado: 17-02-2011
- <sup>50</sup> Webster D., Quality performance of newborn screening systems: strategies for improvement, J Inherit Metab Dis (2007) 30:576–584 DOI 10.1007/s10545-007-0639-2. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.springerlink.com/whalecom0/content/b25814163rpgkn76/fulltext.pdf>. Accesado: 20-02-2011
- <sup>51</sup> Couce M., et al., Ventajas del cribado neonatal expandido, Libro de Ponencias 2010, No. Programa:491, pág 165-167. Madrid. Disponible en: <http://www.congresoaeop.org/2010/agenda/docs/491.pdf>. Accesado: 19-02-2011
- <sup>52</sup> Rodney R., Engelson G., Structures for clinical follow-up: Newborn Screening, J Inherited Metab Dis (2007) 30:600-605 DOI 10.1007/s10545-007-0674-z. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.springerlink.com/whalecom0/content/f1226g14q6228782/fulltext.pdf>, Accesado: 19-02-2011

---

<sup>53</sup> Martín, M.J., et al. Errores Innatos del Metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria. Boletín de la Sociedad Pediátrica de Asturias, Cantabria, Castilla y León 2007, 47:111-115. Disponible en: [http://www.sccalp.org/boletin/200/BolPediatr2007\\_47\\_111-115.pdf](http://www.sccalp.org/boletin/200/BolPediatr2007_47_111-115.pdf). Accesado: 10 febrero 2011.

<sup>54</sup> American College of Medical Genetics, American Collage of Medical Genetics Commends the Signing of the Newborn Screening Saves Live Act, Bethesda MD, 2008

<sup>55</sup> Rossato N., Pesquisa neonatal obligatoria: Reflexiones, Archivos Argentinos de Pediatría 2009, 107(3): 193-194

<sup>56</sup> Schoen, E., et al, Cost-benefit Analysis of Universal Tandem Mass Espectrometry for Newborn Screening, *Pediatrics* 2002;110;781-786. Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/4/781>. Accesado: 30-08-2011

<sup>57</sup> Abbott Nutrition, Shopping cart, Disponible en: [http://www.abbottstore.com/metabolics/ketonex-1r-141-oz-can-case-of-6/invt/51112?srccode=cii\\_9324560&cpncode=00-65203205-2](http://www.abbottstore.com/metabolics/ketonex-1r-141-oz-can-case-of-6/invt/51112?srccode=cii_9324560&cpncode=00-65203205-2). Accesado: 05-08-2011