

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA

TITULO:

**“EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DEL PROGRAMA NACIONAL DE
TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL DEL MINISTERIO DE SALUD
PÚBLICA DEL ECUADOR EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DESDE
ENERO A NOVIEMBRE DEL 2014”**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO
PEDIATRA**

AUTORAS

DRA. ANA CECILIA ORTIZ RUBIO

DRA. BÉLGICA ELIZABETH VILLACÍS GUERRERO

DIRECTOR DE TESIS: EDGAR JARA Md.

DIRECTOR METODOLÓGICO: ALBERTO NARVAEZ Md. Mph. PhD.

QUITO, 2015

PARA TITULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **ANA CECILIA ORTIZ RUBIO** con **C.I. 0502785074** y **BÉLGICA ELIZABETH VILLACÍS GUERRERO** con **C.I. 0919566919**, autoras del trabajo de graduación intitulado “**EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DEL PROGRAMA NACIONAL DEL TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL DEL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DEL ECUADOR, EN EL PERÍODO COMPRENDIDO DESDE ENERO A NOVIEMBRE DEL 2014**”.- previo a la obtención del título profesional **de ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA** en la Facultad de **Medicina:**

1. Declaramos tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos del autor.
2. Autorizamos a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 18 de junio de 2015

Dra. Ana Cecilia Ortiz Rubio

Dra. Bélgica Elizabeth Villacís Guerrero

CI. 0502785074

CI. 0919566919

DEDICATORIA

La dicha de la vida consiste en tener siempre algo que hacer, alguien a quien amar y alguna cosa que esperar.

Thomas Chalmers

Esta tesis le dedicamos a nuestro Dios quién supo guiarnos por el buen camino, darnos fuerzas para seguir adelante, iluminar nuestra mente, fortalecer nuestro corazón y enseñarnos a valorar cada día más.

A nuestra Familia quienes con su apoyo, consejos, comprensión, amor, nos guiaron en los momentos más difíciles, nos dieron todo lo que somos como personas, valores, principios, perseverancia, para conseguir nuestros objetivos hoy culminados.

Anita y Bélgica

AGRADECIMIENTO

La enseñanza que deja huella no es la que se hace de cabeza a cabeza, sino de corazón a corazón.

Howard G. Hendricks

Agradecer hoy y siempre a esas personas importantes en nuestras vidas, que siempre estuvieron listos para brindarnos todo su apoyo, por motivarnos, la alegría que nos brindaron permitió darnos la fortaleza necesaria para seguir adelante.

Esta tesis, ha requerido de gran esfuerzo y mucha dedicación por parte de las autoras pero no hubiese sido posible su finalización sin la dedicación y paciencia de nuestros Maestros a las horas de reflexión, revisión e intercambio de opiniones que nos regalaron nuestro Asesor Metodológico y Director para enriquecer esta tesis con sus acertadas sugerencias, conocimientos y sabias orientaciones, por ello nuestros más profundo agradecimiento.

Un sentido agradecimiento a las personas que integran el Programa TAMEN por abrirnos sus puertas y colaborarnos en esta enriquecida investigación y a los Maestros que conforman el Posgrado de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE), que generosamente nos formó como Pediatras.

Anita y Bélgica

INDICE DE CONTENIDO

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN	2
DEDICATORIA.....	3
AGRADECIMIENTO	4
INDICE DE CONTENIDO	5
INDICE DE TABLA	12
INDICE DE GRAFICOS	15
GLOSARIOS DE ABREVIATURAS	16
RESUMEN	18
1. INTRODUCCIÓN.....	19
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	21
2.1. ENFERMEDADES HEREDITARIAS CONGÉNITOS METABÓLICAS	21
2.1.1. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO	21
2.1.2. ENDOCRINOPATIAS.....	22

2.1.3. TRASTORNOS DE LA ESTEROIDOGENESIS.....	22
2.2. TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL.....	22
2.2.1. HISTORIA DEL TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL	23
2.2.2. TAMIZAJE EN ECUADOR.....	25
2.3. ENFERMEDADES DETECTADAS MEDIANTE EL TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL EN EL ECUADOR.....	27
2.3.1. HIPOTIROIDISMO	27
2.3.2. FENILCETONURIA.....	34
2.3.3 GALACTOSEMIA.....	43
2.3.4 HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA	52
2.4. ESTUDIOS DE EVALUACION DE DESEMPEÑO	59
2.4.1 ESTUDIOS NACIONALES	59
2.4.2 ESTUDIOS INTERNACIONALES	62
3. JUSTIFICACION.....	67
4. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	69
5. HIPÓTESIS	69

6. OBJETIVOS.....	70
6.1. OBJETIVO GENERAL	70
6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	70
7. METODOLOGÍA.....	71
7.1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO	71
7.2 UNIVERSO Y MUESTRA.....	74
7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.....	74
7.4. TIPO DE ESTUDIO.....	75
7.5. FUENTES DE INFORMACION	75
7.5.1. BASE DE DATOS DE RECIÉN NACIDOS TAMIZADOS	75
7.5.2. BASE DE DATOS DE CASOS CONFIRMADOS	76
7.5.3. BASE DE DATOS DE MUESTRAS MAL TOMADAS.....	77
7.5.4. CONSOLIDADO DE POSITIVOS PARA PRIMERA Y SEGUNDA PRUEBA	78
7.5. PROCESAMIENTO DE LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	78
7.5.1. PREVALENCIA DE ECM	78

7.5.2. COBERTURA, OPORTUNIDAD Y SUBNOTIFICACION.....	79
7.5.3 CARACTERISTICAS OPERACIONALES DE LAS PRUEBAS DE TAMIZAJE.....	81
7.5.4 CALIDAD DE DATOS Y MUESTRAS MAL TOMADAS.....	82
7.6. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	84
7.6.1. LIMPIEZA DE BASE DE DATOS	84
7.6.2. TÉCNICA DE ANÁLISIS	85
8. ASPECTOS BIOÉTICOS	87
8.1. PRINCIPIO DE BENEFICIENCIA	87
9. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	89
9.1. RECURSOS NECESARIOS.....	89
9.1.1. RECURSOS HUMANOS	89
9.1.2. RECURSOS MATERIALES	89
9.1.3. PRESUPUESTO.....	89
9.2. CRONOGRAMA	90
10. RESULTADOS	91

10.1. PREVALENCIA	91
10.2. COBERTURAS, OPORTUNIDAD Y SUBNOTIFICACION DE TAMIZAJE	92
10.2.1. COBERTURA	92
10.2.2 OPORTUNIDAD	95
10.2.3. SUBNOTIFICACIÓN	96
10.3. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS TAMIZADOS.....	97
10.4. CARACTERISTICAS DE CASOS POSITIVOS.....	99
10.5. FACTORES DE RIESGO DE ECM.....	103
10.6. CARACTERISTICAS OPERACIONALES DE LAS PRUEBAS DE TAMIZAJE.....	107
10.7. CALIDAD DE LOS DATOS.....	107
11. DISCUSION.....	110
12. CONCLUSIONES.....	122
13. RECOMENDACIONES	124
14. BIBLIOGRAFIA	127
15. ANEXOS	137

ANEXO 1. FORMULARIOS DE REGISTRO.....	137
ANEXO 2. INSUMOS Y MATERIALES PARA LA RECOLECCIÓN DE MUESTRA DEL TMN	137
ANEXO 3. SECCIONES DEL ÁREA CENTRAL DE LA TARJETA DE PAPEL FILTRO DEL TAMEN- MSP.....	138
ANEXO 4. CARACTERÍSTICAS DEL RN PARA EL TIEMPO DE LA TOMA DE MUESTRA.....	138
ANEXO 5. CRITERIOS DE ERROR DE LA TOMA DE MUESTRA.....	139
ANEXO 6. TECNICA DE RECOLECCIÓN Y PROCESO DE TOMA DE MUESTRA DEL TMN	140
ANEXO 7. SITIOS ANATÓMICOS PARA LA OBTENCION DE LA MUESTRA PARA EL TMN.....	141
ANEXO 8. PREVALENCIA DE ECM POR PROVINCIAS. ECUADOR, ENERO A NOVIEMBRE 2014.	142
ANEXO 9. COBERTURA DE TAMIZAJE POR PROVINCIAS. ECUADOR, ENERO A NOVIEMBRE 2014.....	143
ANEXO 10. OPORTUNIDAD DE TAMIZAJE SEGUN TOMA DE MUESTRA. ECUADOR, ENERO A NOVIEMBRE 2014.....	144
ANEXO 11. CASOS POSITIVOS CON ECM POR PROVINCIAS Y	

PATOLOGIAS. ECUADOR, ENERO A NOVIEMBRE 2014.....	144
ANEXO 12. CASOS POSITIVOS CON ECM ENCONTRADOS EN LA BASE DE DATOS DE NIÑOS TAMIZADOS POR PROVINCIAS Y PATOLOGIAS. ECUADOR, ENERO A NOVIEMBRE 2014.....	145

INDICE DE TABLA

Tabla 1. Comparación de los criterios clásicos de Tamiz Neonatal con los nuevos criterios revisados por la OMS 1968 y 2008.	24
Tabla 2. Dosis de levotiroxina de acuerdo a la edad.	33
Tabla 3. Cuadro clínico de Fenilcetonuria.....	39
Tabla 4. Valores de Fenilalanina en sangre según grupo de edad.	40
Tabla 5. Consolidado de casos positivos para primera y segunda prueba de TAMEN-MSP. Enero a noviembre 2014.....	78
Tabla 6. Tabla 2x2 para el total de ECM. Ecuador. enero a noviembre 2014.....	82
Tabla 7. Prevalencia de Enfermedades Congénito Metabólicas por regiones del Ecuador. Tasas por 100000 NV, enero a noviembre del 2014.....	92
Tabla 8. Porcentaje y Tasas de Coberturas de Tamizaje Metabólico Neonatal por Regiones del Ecuador, enero a noviembre del 2014.	94
Tabla 9. Número de Áreas de Salud por Rango de Coberturas de Tamizaje Metabólico Neonatal. Ecuador, enero a noviembre del 2014.....	94
Tabla 10. Coberturas de Tamizaje Metabólico Neonatal por Áreas de Salud y Hospitales del Ecuador, enero a noviembre del 2014.	95
Tabla 11. Oportunidad de la toma de muestra desde la fecha de nacimiento de los	

recién nacidos tamizados hasta el registro de datos de los niños tamizados en el Programa TAMEN. Ecuador, enero a noviembre del 2014.	96
Tabla 12. Porcentaje de casos subnotificados del registro de datos de los niños tamizados del Programa TAMEN. Ecuador, enero a noviembre del 2014.	97
Tabla 13. Tipo de alimentación, edad gestacional y peso al nacer de los niños tamizados del Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal. Ecuador, enero a noviembre del 2014.	98
Tabla 14. Frecuencia, porcentaje de las ECM y clasificación de casos positivos del Programa TAMEN. Ecuador, enero a noviembre del 2014.	99
Tabla 15. Edad, provincia y región de nacimiento de la madre de los niños positivos para enfermedades congénitas metabólicas del Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal. Ecuador, enero a noviembre del 2014.....	100
Tabla 16. Sexo, tipo de alimentación, edad gestacional y peso al nacer de los niños positivos para enfermedades congénitas metabólicas del Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal. Ecuador, enero a noviembre del 2014.....	101
Tabla 17. Provincia de nacimiento, región de origen y lugar de detección de los niños positivos para enfermedades congénitas metabólicas del Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal. Ecuador, enero a noviembre del 2014.....	102
Tabla 18. Riesgo de ECM a nivel nacional por regiones y por patologías. Ecuador, enero a noviembre del 2014.....	103

Tabla 19. Riesgo de ECM según peso al nacer. Ecuador, enero a noviembre del 2014.	104
Tabla 20. Riesgo de ECM según edad gestacional. Ecuador, enero a noviembre del 2014.	105
Tabla 21. Riesgo de ECM según el tipo de alimentación. Ecuador, enero a noviembre del 2014.	106
Tabla 22. Características operacionales para la primera prueba de tamizaje para detección de ECM del Programa TAMEN. Ecuador, enero a noviembre del 2014.....	107
Tabla 23. Porcentaje de niños tamizados del Programa TAMEN según el peso al nacer, edad gestacional no corregidos. Ecuador, enero a noviembre del año 2014.	108
Tabla 24. Porcentaje muestras mal tomadas de la prueba del talón por provincias. Ecuador, enero a noviembre del 2014.	109

INDICE DE GRAFICOS

Grafico 1. Modelo de Herencia Autosómico recesivo para Fenilcetonuria.	36
Grafico 2. Modelo de Herencia Autosómico recesivo para Galactosemia.	45
Grafico 3. Prevalencia de Enfermedades Congénito Metabólicas. Tasas por 100000 NV. Ecuador, enero a noviembre del 2014.	91
Grafico 4. Coberturas de Tamizaje Metabólico Neonatal por Provincias del Ecuador, enero a noviembre del 2014.	93

GLOSARIOS DE ABREVIATURAS

IAEM: Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas
ECM: Enfermedades Congénito Metabólicas
EIM: Errores Innatos del Metabolismo
PKU: Fenilcetonuria
HC: Hipotiroidismo congénito
HSC: Hiperplasia suprarrenal congénita
MSP: Ministerio de Salud Pública
RN: Recién nacido
RNV: Recién nacidos vivo/s
TMN: Tamizaje Metabólico Neonatal
TAMEN: Tamizaje Metabólico Neonatal
OMS: Organización Mundial de la Salud
INSPI: Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública
CI: Coeficiente intelectual
PAH: Enzima fenilalanina hidroxilasa
Phe: Fenilalanina
TIR: Tirosina
GALK: Galactocinasa
GALT: Galactosa-1-fosfato uridililtransferasa
GALE: Uridindifosfatogalactosa-4-epimerasa
ACTH: Hormona adrenocorticotropa
21OH: 21 hidroxilasa
17OHP: 17 hidroxiprogesterona
PS: Variedad perdedora de sal

TITULO DE LA INVESTIGACIÓN

Evaluación del desempeño del Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal del Ministerio de Salud Pública del Ecuador en el período comprendido desde enero a noviembre del 2014.

LUGAR

Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal del Ministerio de Salud Pública del Ecuador y Laboratorio Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal ubicado en la ciudad de Quito, Sector el Dorado, en la calle Iquique N1485 y Yaguachi (Antiguo Instituto Izquieta Pérez).

AUTORES

Ana Cecilia Ortiz Rubio, ¹ Médica egresada del Posgrado de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Bélgica Elizabeth Villacís Guerrero, ² Médica egresada del Posgrado de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Director: Edgar Jara Muñoz Md. Jefe Neonatología Hospital de los Valles.

Asesor Metodológico: Alberto Narváez Olalla Md. Mph, PhD.

¹ Marcelo Arroyo casa 312 y Sucre esquina. Pujilí-Ecuador

² Gribaldo Miño y San Pedro de Taboada. Quito-Ecuador

RESUMEN

Introducción: Las Enfermedades Congénito Metabólicas (ECM) son patologías poco frecuente, que se producen por alteración bioquímica de origen génico, a veces detectados en forma tardía con graves consecuencias de morbilidad y discapacidad mental.

Objetivos: Evaluar el desempeño del Tamizaje Metabólico Neonatal (TMN), medir la prevalencia por patología y describir la distribución por características del niño y la madre de los trastornos endocrinos metabólicos detectados en forma temprana desde enero a noviembre del 2014.

Metodología: Diseño de corte transversal, exploratorio, utilizando el método Wuildin Kleins, construcción de caso. El universo constituyó todos los RN que se realizaron la prueba de TMN desde enero a noviembre del 2014. La muestra fue de 225.922 niños tamizados y 61 casos confirmados a nivel nacional. Las variables estudiadas fueron: cobertura, oportunidad, prevalencia, características operacionales, calidad de datos. Se obtuvo a través de las bases de datos y reportes del sistema de registro del Tamizaje Metabólico Neonatal del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Las bases de datos se encontraron en Excel y fueron analizados en Epidat 3.1, SPSS v 19 y Epi Info 7. Se realizó el análisis descriptivo univariado y bivariado y como prueba de significación estadística el Chi². Para el análisis bivariado se utilizó: OR. Para el análisis multivariado se utilizó una regresión logística. Se consideró como estadísticamente significativa valores de $p < 0,05$.

Resultados: Se analizaron 225.922 muestras, con 61 casos confirmados de ECM. Se obtuvo una prevalencia de ECM de 17,53 por 100.000 NV, el Hipotiroidismo congénito (HC) presentó la prevalencia más alta (68.85%); la cobertura nacional fue del 64,92%, con una oportunidad de tamizaje de 4 a 7 días en un 52.3%. El porcentaje de subnotificación es de 6,44%. Hay mayor riesgo de ECM e Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) en la amazonía con un valor de $p < 0,05$. Se asume una sensibilidad del 100% para la primera prueba del TMN, con una especificidad del 95.7%, un VPP bajo de 0,63% y un índice de Youden de 0,96%. Se evidenció datos fuera de rango en peso y EG de 0.7-0.10%. El porcentaje de muestras mal tomadas fue de 0.57%.

Conclusiones y recomendaciones: La prevalencia de ECM en el Ecuador es baja, con coberturas de tamizaje no aceptable a nivel nacional; se debe realizar un esfuerzo de incremento de cobertura e investigar cuáles son los factores de riesgo para la presentación de ECM e HSC en la amazonía. La prueba del Programa TAMEN es muy buena para excluir, pero para la confirmación de casos se debe repetir las pruebas representando un alto costo. Es necesario establecer la universalidad y obligatoriedad del TMN y el uso de la espectrometría de masas en tándem para mejorar la eficacia de este Programa.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hereditarias congénitas metabólicas son patologías de presentación rara y poco frecuente. Son difíciles de diagnosticar en forma oportuna en la práctica clínica y muchas veces son detectadas en forma tardía con consecuencias de morbimortalidad y discapacidad mental. (1) (2) (3) (4) (5)

Las enfermedades congénitas metabólicas (ECM) son múltiples, las más importantes son los errores innatos del metabolismo (EIM) como: la fenilcetonuria (PKU), galactosemia (4); enfermedades causadas por disgenesia tiroideas o dishormonogenesis como el hipotiroidismo congénito (HC) y trastornos hereditarios de la esteroidogenesis suprarrenal de cortisol como la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Estas enfermedades se pueden manifestar desde las primeras horas de vida hasta la adolescencia y si no son diagnosticadas a tiempo puede producir retardo mental, incapacidad física, daño neurológico e incluso pueden producir la muerte. (5) (6) (7) (8) (9)

Se estimó que a nivel mundial en el año 2013 los EIM afectó de 1: 500-1:1500 recién nacidos vivos (RNV) (4); en las endocrinopatías la enfermedad con mayor frecuencia es el HC abarcando 1: 2000 RNV (10); según la Fundación Endocrinológica de Argentina se estimó que la galactosemia afectó a 1: 25.000 y la HSC afectó a 1:11.500 RNV. (10) (11)

El Tamizaje Metabólico Neonatal (TMN) es una prueba de detección temprana de enfermedades endocrinos metabólicas que se realiza a recién nacidos (RN)

aparentemente sanos. (12) La prueba se realiza con la toma de muestra de gotas de sangre a nivel del talón derecho de los neonatos entre las 48 horas a 8 días de vida y son colocadas en una tarjeta que posee un papel filtro, estas muestras son llevadas a laboratorio y procesadas en 48 horas, mediante la técnica de microelisa o espectrometría de masas en tándem. (13) (14)

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) lleva a cabo el Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal (TAMEN) desde el 2 de diciembre del 2011 hasta la actualidad. El objetivo es la detección oportuna, prevención de la discapacidad intelectual, muerte precoz y manejo de EIM de cuatro enfermedades: HSC, HC, galactosemia y PKU. (15)

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. ENFERMEDADES HEREDITARIAS CONGÉNITAS METABÓLICAS

Las enfermedades hereditarias congénitas metabólicas son trastornos infrecuentes en la práctica médica pediátrica, son de baja prevalencia y difíciles de diagnosticar. Si no son tratadas en forma oportuna pueden producir distintos grados de retraso mental, incapacidad física, daño neurológico, e incluso puede ser mortal.

Se clasifican en 3 grandes grupos: EIM, endocrinopatías y trastornos de la esteroidogenesis. (1) (3) (6)

2.1.1. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Las llamadas ECM son una denominación que la introdujo Sir Archibald E. Garrod hace más de un siglo. (3) Son consecuencias de alteraciones bioquímicas de origen génico (16), de herencia autosómica recesiva (17), pero también hay las regidas a una herencia autosómica dominante o ligada al cromosoma x; estas enfermedades también son causadas por alteración del tipo y función de la proteína, alteración de la enzima, hormona, receptor- transportador de membrana celular o alteración de una organela, que da como resultado los diferentes grupos de enfermedades y su gran variedad clínica. (16).

Aunque estas enfermedades son de poca frecuencia, gracias al avance tecnológico se han definido más de 500 enfermedades metabólicas hereditarias. (2) (3) (16)

2.1.2. ENDOCRINOPATIAS

Dentro de los desórdenes congénitos del metabolismo de la glándula está una endocrinopatía denominado HC que es una de las causas más comunes de retraso mental prevenible. (8) (18)

2.1.3. TRASTORNOS DE LA ESTEROIDOGENESIS

Además en los trastornos hereditarios de la esteroidogenesis suprarrenal del cortisol, la HSC resulta por déficit en la secreción de cortisol. (19) (20) En la actualidad las ECM pueden detectarse de forma oportuna por la sospecha clínica del médico y a través del TMN. (1) (3) (10)

2.2. TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL

El TMN se define como la aplicación de una prueba temprana que se realiza a RN aparentemente sanos para detectar enfermedades que con el tiempo ocasionan daños graves e irreversibles, especialmente a nivel del sistema nervioso central, con la finalidad de tratarlas, evitando o aminorando sus consecuencias. (12) (21)

2.2.1. HISTORIA DEL TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL

A principio del siglo XX, en 1902 Garrod introdujo el concepto de EIM, quién señaló la posibilidad de herencia de defectos químicos específicos del metabolismo. (21) (21) (22) Treinta años más tarde en 1934 Folling identificó la primera enfermedad metabólica en orina, utilizando cloruro férrico. (21) (23) En el año 1950 Bickel reportó el primer tratamiento eficaz de la PKU. (22) En 1961 Robert Guthrie desarrolló la prueba de tamiz mediante la recolección de gotas de sangre en papel filtro para la detección de PKU. En 1963 Guthrie y Susi reportaron los resultados del diagnóstico de ECM en la etapa perinatal. (21) En 1973 en Canadá se realizó el primer programa de tamizaje para HC. En 1975 en EEUU se implementó el mismo programa. (21) (22) (23)

En México en 1973 se implementa el TMN para determinar PKU, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, homocistinuria y tirosinemia. (21) En 1974 Velásquez y Col. luego de entrenamiento con Guthrie y Susi introdujeron el tamiz neonatal para la detección de tres enfermedades, PKU, HC y toxoplasmosis congénita, con resultados exitosos para HC y PKU. (24) En 1975 “El Comité on Scrinig for Inborn of Metabolism, Genetic Screenin: Programes, Principles and Reseach National Academy of Sciencies, Washington DC” establecieron criterios para que una enfermedad sea incluida en el Sistema de Salud Pública. (12) En 1988 en México la Secretaria de Salud emitió la norma técnica de retardo mental por HC y en 1995 se declaró con carácter de obligatoriedad realizar el tamizaje neonatal. (21)

En España la Asociación Española de Cribado Neonatal en el año 2006 llevó a cabo la detección de HC, PKU, HSC, déficit de biotidinasa y fibrosis quística a través de 21 centros de cribado neonatal. (12) Los países que manejan programas más completos son Japón, Alemania, Cuba, Costa Rica, México y Canadá. (23)

En el año 2008 la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó la síntesis y la revisión de los criterios de tamiz emergente de los últimos 40 años de los criterios clásicos de Wilson and Jungner. (24) (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de los criterios clásicos de Tamiz Neonatal con los nuevos criterios revisados por la OMS 1968 y 2008.

Criterios clásicos del tamiz de enfermedades de Wilson and Jungner (1968)⁴¹
<ol style="list-style-type: none"> 1. La condición buscada debe ser un problema importante de salud 2. Debe existir tratamiento aceptado para los pacientes con la enfermedad reconocida 3. Los métodos diagnósticos y el tratamiento deben estar disponibles 4. La enfermedad debe tener una etapa sintomática latente o temprana reconocible 5. La prueba de tamiz debe ser adecuada 6. La prueba debe ser aceptable para la población 7. La historia natural de la condición, desde su período latente hasta la enfermedad declarada, debe ser bien conocida 8. Debe existir consenso sobre el tratamiento 9. El costo del hallazgo de los casos (incluyendo la confirmación diagnóstica y el tratamiento) debe estar económicamente equilibrado en relación al gasto total de la asistencia médica 10. La búsqueda de los casos debe ser un proceso continuo y no un proyecto "de vez en cuando"
Síntesis y revisión de la OMS de los criterios de tamiz emergentes de los últimos 40 años (2008)⁴⁰
<ol style="list-style-type: none"> 1. El programa de tamiz debe responder a una necesidad reconocida 2. Los objetivos del tamiz se deben definir al principio 3. Debe haber una población blanco definida 4. Debe haber evidencia científica de la eficacia del programa de tamiz 5. El programa debe integrar la educación, el proceso analítico, los servicios clínicos y la gerencia 6. Debe existir garantía de la calidad del programa, con los mecanismos adecuados para reducir al mínimo los riesgos potenciales del tamiz 7. El programa debe asegurar el consentimiento informado, la confidencialidad y el respeto a la autonomía 8. El programa debe promover la equidad y el acceso a la prueba para toda la población blanco 9. La evaluación del programa se debe planear desde el principio 10. Los beneficios totales del tamiz deben compensar las molestias y los daños
OMS: Organización Mundial de la Salud

Tomado de: Vela-amieva M. Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México. 2009;66:11-12. (24)

Un referente en Latinoamérica es Costa Rica, que alcanzó en el 2007 una de las coberturas de TMN más altas del mundo 98,9%. En este país, el Programa Nacional de Tamizaje Neonatal y de alto riesgo se inició en 1990, con la detección de tres enfermedades: HC, PKU y la enfermedad de la orina del jarabe de arce; en 2002 se agregó el tamizaje para dos enfermedades más: la galactosemia y la HSC; posteriormente en el 2004, se logró incorporar trece enfermedades más, que incluyeron cinco defectos de β -oxidación y ocho acidemias orgánicas. (25)

En el 2005 se incorpora el análisis de anemias hereditarias con la detección de seis defectos de hemoglobinopatías, siendo un total de 24 enfermedades detectadas. En el Perú en 1997 el Ministerio de Salud emitió la resolución 494-97-SA/DM que declara necesario el uso del método de tamizaje para el diagnóstico del HC, extendiendo su uso en todos los servicios de neonatología del país. (25)

2.2.2. TAMIZAJE EN ECUADOR

El Proyecto de TAMEN del MSP del Ecuador o también llamado “Pie Derecho la Huella del Futuro”, fue inaugurado el 2 de diciembre del 2011 con ejecución interinstitucional entre el MSP y la Vicepresidencia del Ecuador. Actualmente es responsabilidad del MSP del Ecuador. Con el objetivo de prevenir la discapacidad congénita en todos los niños en el Ecuador. (15) Este programa nacional permite el diagnóstico temprano de cuatro errores del metabolismo en RNV, se trata del HC, PKU, galactosemia e HSC para ser tratados oportunamente en forma especializada y gratuita en más de 2000 unidades del MSP, en todo el país y evitar discapacidad intelectual y/o muerte prematura. (15)

El laboratorio especializado para el procesamiento de las muestras, fue equipado con la tecnología de fluorometría. Se encuentra en el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical Leopoldo Izquieta Pérez, actual Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública “INSPI” en Quito. (15) Este procesa las muestras en 48 horas e informa de forma electrónica a los equipos de salud correspondientes, para que inicien el tratamiento antes de los 30 días de vida del RN. (26)

El presupuesto hasta el año 2014 para este programa es de aproximadamente 17 millones de dólares; para cada niño el estado asignó 6 dólares para el examen de tamizaje. (26)

La meta del TMN del Ecuador fue realizar la prueba de tamizaje a todos los RNV de los 315.985 partos que se producen en el país y alcanzar una cobertura del 50% durante la ejecución del programa en el primer año 2011 a 2012. (26) La implementación y ejecución del programa se inició en todas las unidades de salud pública el 2 de diciembre del 2011 y en la red privada a partir del segundo semestre del 2012; en la actualidad el programa es obligatorio en ambos sectores desde enero del año 2014. (15) (26)

El Programa TAMEN espera como meta una cobertura total a nivel nacional en 1.885 unidades de salud del IESS, MSP, Junta de Beneficencia de Guayaquil, entre otras. En el año 2011 se detectó 1 caso de HSC, 3 casos de HC, 1 de galactosemia y 1 de PKU, en el año 2012 fueron detectados 6 casos de HSC, 32 casos de HC, 2 de galactosemia y 1 caso de PKU y en el año 2013 se detectó 76 casos de HC, 26 casos de HSC, 8 de PKU y 4 de galactosemia, con un total de 161 casos positivos en los tres años. (15) (26) (27)

2.3. ENFERMEDADES DETECTADAS MEDIANTE EL TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL EN EL ECUADOR.

2.3.1. HIPOTIROIDISMO

Las hormonas tiroideas son importantes para el desarrollo físico y cerebral del niño durante la etapa prenatal y postnatal, fundamentales en la mielinización de las fibras nerviosas, sinapsigénesis, neurogénesis. Los programas de cribado neonatal establecidos para la detección oportuna del HC son rápidos, confiables y económicos. Tienen gran relevancia para detener el deterioro neurointelectual de niños carentes o deficientes de hormonas tiroideas en los tres primeros años de vida. Paracelso en 1527 fue quien describió por primera vez la relación entre ausencia de tejido y el retraso mental. (28) (29) (30) (31)

Definición

El HC es una endocrinopatía, resultante de una disminución congénita de la actividad biológica de las hormonas tiroideas ya sea por una producción deficiente a nivel hipotálamo-hipofisario (hipotiroidismo central), a nivel tiroideo (hipotiroidismo primario) o por resistencia a su acción en los tejidos diana (hipotiroidismo periférico). (18) (28) (29)

Situación Epidemiológica

El HC es una de las causas más frecuentes de endocrinopatías y retraso mental en el RN. Antes de la introducción del tamizaje neonatal la incidencia de HC era de 1:7.000 a

1:10.000, luego de la aparición del cribado neonatal se estima que a nivel mundial existe una frecuencia de HC de 1:2.000 a 1:3.000 RN. En los caucásicos europeos la incidencia es de 1:6.000 a 1:7.000, en Estados Unidos y México la incidencia es de 1:3.000 y 1:2.800 respectivamente. En un estudio realizado en Tabasco al sureste de México se detectó a 1 de cada 715 RNV. En Latinoamérica, la mayor incidencia se presenta en Paraguay 1:1.667, en Brasil 1:3.670, en Chile 1:3.163, en Colombia para el 2005 la incidencia fue de 1:400 y para Ecuador según los estudios establecidos de Barba en el año 2004 se estimó una incidencia de 1:3.840 RN. (8) (18) (32) (29) (30) (31)

Etiología

La etiología del Hipotiroidismo es de causa primaria, el hipotiroidismo central e hipotiroidismo transitorio. La causa más frecuente de HC son las disembrionogénesis tiroidea o anomalía del desarrollo embrionario de la glándula tiroidea entre los que encontramos la agenesia tiroidea, la hipoplasia y la ectopia tiroidea que corresponde el 80% de causa de HC, de origen desconocido y de predominio femenino y las dishormonogénesis o defecto en la síntesis y acción de las hormonas tiroideas corresponden al 10 a 15%, son hereditaria y de transmisión autosómica recesiva. Alrededor del 90% son hipotiroidismos permanentes y el resto son transitorios inducidas por yodo, drogas o anticuerpos maternos. (7) (8) (18) (28) (30)

Clínica

En los primeros días de vida las manifestaciones clínicas del HC son inusuales, el examen físico no identifica la enfermedad en el período neonatal, se estima que solo el

5% de los RN con HC presentan manifestaciones clínicas. El motivo es que durante la gestación hay paso de hormonas tiroideas de origen materno que protege el desarrollo cerebral fetal evitando las primeras manifestaciones clínicas. La aparición de los síntomas y signos van a depender de la edad, duración y de la intensidad de HC en el período neonatal. (8) (28) (31)

La clínica se manifiesta según aparatos y sistemas afectados así como la edad del paciente. A continuación se presentan los más comunes:

- Neurológicos: hipotonía, ausencia de llanto, retardo psicomotor, somnolencia, fontanela posterior mayor de 5 cm, fontanela anterior amplia, perímetro cefálico normal o aumentado.
- Respiratorios: apnea, dificultad respiratoria, obstrucción y respiración nasal.
- Cardiovascular: soplo, bradicardia, cardiomegalia.
- Gastrointestinales: constipación, distensión abdominal, dentición retardada, problemas de alimentación, macroglosia, ictericia prolongada, hernia umbilical.
- Cutáneas: facies típica, carotinemia, piel seca gruesa, cabello fino quebrado, piel moteada, cabello de implantación baja.
- Músculo esquelético: talla baja, dedos cortos y anchos, cuello corto.
- Otros: llanto ronco, edema de genitales y extremidades, bocio, hipotermia transitoria. (18) (28) (32)

Diagnóstico

El examen específico para realizar la detección de HC primario es la determinación

sérica de tirotrófina (TSH) y la determinación de T4 libre (FT4). Los valores incrementados de TSH y valores bajos de T4 diagnostican casos de hipotiroidismo primarios, secundario, terciarios y confirman los casos positivos dudosos; podemos encontrar valores normales en hipotiroidismo compensado o subclínico.

Los programas de tamizaje tiene diferentes valores de corte, pero generalmente si los valores en el papel filtro de TSH son mayores 15 mU/L y T4 es inferior a 10 ug/dl, independiente de la técnica utilizada, el siguiente paso es contactar al RN y realizar la toma de una nueva muestra de sangre venosa para confirmar el diagnóstico de HC. (8) (30)

Como se explicó anteriormente las manifestaciones clínicas del neonato son poco usuales, el examen se debe realizar a los neonatos a término entre las 40 horas y 7 días de vida, a los RN pretérmino de 35-37 semanas a los 7 días de vida, y a los menores de 35 semanas a los 7 días de vida y repetir el estudio a los 15 días de vida. (8) (18) (28) (29) (30)

El objetivo de la confirmación precoz del diagnóstico de HC es detener antes de los tres años de vida un deterioro neurointelectual secundario al déficit de hormona tiroideas, como también sus secuelas neurológicas.

En el Programa TAMEN del Ecuador el diagnóstico de HC se realiza en tres fases:

- Primera fase se toma la muestra en papel filtro. Las pruebas de tamizaje son procesadas en el laboratorio Nacional de TMN bajo la técnica de fluorimetría, entre la primera y segunda semana de vida. Si el caso sale positivo con valores

de TSH mayor a 10 mU/L se considera caso elevado y se procede a realizar una segunda prueba por duplicado en la misma cartilla de papel filtro.

- Segunda fase: si la segunda prueba presenta valores elevados se considera caso elevado 2. Se notifica a las áreas salud entre 24 y 48 horas y se localiza al RN para tomar una nueva muestra para tamizaje en papel filtro.
- Tercera fase: se realiza una tercera prueba utilizando la misma técnica. Si se encuentra valores elevados se considera caso sospechoso.
- Cuarta fase: se procede a realizar exámenes confirmatorios en sangre venosa si los son valores de TSH elevado mayor a 10mU/L y T4 inferior a 0,6 ng/dl, confirma el diagnóstico de HC. (30) (31) (33) (34)

Cuando la concentración en sangre de TSH en papel filtro es menor a 10mU/L se considera que el niño no tiene HC.

Entre otros exámenes complementarios para determinar la causa de HC está la realización de gammagrafía con Tc 99m y ecografía tiroidea, tiroglobulina sérica, estudios disponibles en el Ecuador. Además se puede realizar la determinación de anticuerpos antitiroideos y yoduria para esclarecer la etiología del HC. (8) (12) (28) (29) (30) (34)

Tratamiento

Una vez que se determinan los casos sospechosos y casos positivos de HC, el paciente es derivado a las diferentes redes de salud más cercana a su domicilio, el tratamiento debe ser manejado por un equipo multidisciplinario como Pediatra, Endocrinólogo,

Psicólogo, Neuropediatra del programa del TMN. Debe ser evaluado antes de los quince días de vida para iniciar el tratamiento y ser informada a la familia sobre el pronóstico, seguimiento y tratamiento del menor. (18) (28) (30) (33) (34)

La realización de exámenes complementarios para determinar la causa de HC nunca debería ser motivo para que exista una demora en iniciar el tratamiento.

Se recomienda iniciar el tratamiento con levotiroxina en RN con valores de TSH mayor a 20mU/L de sangre (40mU/L de suero), valores de TSH mayor a 10 mU/L y valores de T4 o T4L sean normales o que tengan valores de TSH normales y valores de T4 o T4L bajos.

El hipotiroidismo puede ser biológicamente severo con valores de T4L: menor a 0.40, moderado: 0.40-0.80, y leve: mayor a 0.80 a 1.10 ng/dl. En los casos severos debe recibir pronto el tratamiento con dosis de levotiroxina 15 ug /Kg/día.

El tratamiento tiene como objetivo normalizar los valores de TSH (0.5 y 2 mUI/ml) en lapso de un mes, valores normales o discretamente elevados de T4L (1.4 - 2.5 ng/dl) en 15 días y en los primeros 3 años el T4T, la meta es alcanzar niveles de 10 - 16mcg /dl, T4L 1.6- 2.3 ng/dl y TSH entre 0.5 y 2 mUI /ml.

El tratamiento de elección es levotiroxina dosis de 10-15 ug/kg/día única, diaria, triturada y disuelta en cantidades mínima de leche materna, fórmula o agua. Se debe realizar controles séricos de TSH y T4 a los quince días iniciado el tratamiento, posteriormente cada tres meses durante el primero y segundo año, cada seis meses al tercer año y cada año en los años subsecuentes. (8) (33) (34)

Si bien la dosis de levotiroxina debe determinarse de acuerdo a los resultados de T4 total, T4 libre y TSH, se sugiere que a partir de los 3 meses de vida se utilice el siguiente esquema: (Tabla 2)

Tabla 2. Dosis de levotiroxina de acuerdo a la edad.

Edad	Dosis de Levotiroxina
	mcg/kg/día
0-2 meses	10 - 15
3-5 meses	7 - 10
6-11 meses	6 - 8
1-5 años	4 - 6
6-11 años	3 - 5
12-18 años	3 - 4

Tomado de Guía Práctica Clínica de Hipotiroidismo del MSP del Ecuador 2014. (34)

La sustitución exógena de hormona tiroidea es importante en la fase del desarrollo cerebral del niño durante el primer año de vida debido que el desarrollo mental y psicomotor depende de las hormonas tiroideas. La ausencia o la producción baja de estas hormonas repercutirá en retardo mental, por tanto la detección y tratamiento oportuno en el Programa TMN es la base para un desarrollo neurológico adecuado en niños afectados con hipotiroidismo. El control evolutivo, la monitorización en niños con HC es importante para la valoración subsecuente del desarrollo psiconeuromotor, desarrollo físico y rendimiento escolar; además se debe realizar control de niveles séricos de TSH y T4 en forma periódica. La familia de los niños con HC tiene que recibir información acerca de la posible recurrencia de la enfermedad y consejo de un genetista. (8) (18) (28) (30) (33) (34)

Pronóstico

El pronóstico del desarrollo neurológico en quienes padecen HC se relaciona en forma inversa a la edad de diagnóstico e inicio del tratamiento. En los años 70 Klein, Kenney, Raiti y Newns sugieren que el inicio del tratamiento de HC antes de los 3 meses de edad podría evitar el retardo mental; por tal motivo los programas de tamizaje van encaminados para la detección oportuna de esta patología. (8) (31)

2.3.2. FENILCETONURIA

La PKU es un error innato del metabolismo de los aminoácidos, causada por actividad deficiente de una enzima responsable de convertir el aminoácido esencial fenilalanina (Phe) a tirosina (TIR). La pérdida de esta actividad produce concentraciones de Phe mayor a la de la población sana, fenómeno conocido como hiperfenilalaninemia, lo que ocasiona lesión a nivel del sistema nervioso con complicaciones neuropsiquiátricas. Estas alteraciones pueden prevenirse cuando los afectados son diagnosticados mediante el tamiz neonatal y reciben tratamiento en forma de dieta pobre en Phe para permitir el desarrollo normal del cerebro. (35) (36) (37) (38)

Definición

La PKU es un EIM causado por una falta o un defecto en la enzima fenilalanina hidroxilasa hepática (PAH) que transforma la Phe en TIR, esto produce que los niveles de Phe y sus metabolitos se eleven en sangre y líquidos corporales por encima de 2.5mg/dl o mayor a 150 umol/L, las concentraciones elevadas de Phe son neurotóxicas que producen un retardo mental profundo si no es diagnosticado y tratado en forma

temprana. Se llama también Enfermedad de deficiencia de fenilalanina hidroxilasa, Enfermedad de Folling, Enfermedad Deficiente de PAH, Oligofrenia fenilpirúvica, PKU embriofetopatía, hiperfenilalaninemia, Phenylketonuria (PKU). (17) (35) (36) (37) (38) (39)

Etiología

El patrón de herencia es autosómico recesivo, los heterocigotos (portadores) son asintomáticos y no tienen deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa hepática PAH, cuando ambos padres son portadores del gen afectado. Se pueden presentar las siguientes probabilidades: (Gráfico 1)

- Probabilidad del 25% de que los padres trasmitan el gen a su hijo haciendo que nazca con PKU.
- Probabilidad del 50% de que el niño herede el gen anormal de uno de sus padres convirtiéndolo en portador.
- Probabilidad del 25% de que ambos padres transmitan al niño el gen normal y que este no tenga la enfermedad ni sea portador. (35) (30) (39)

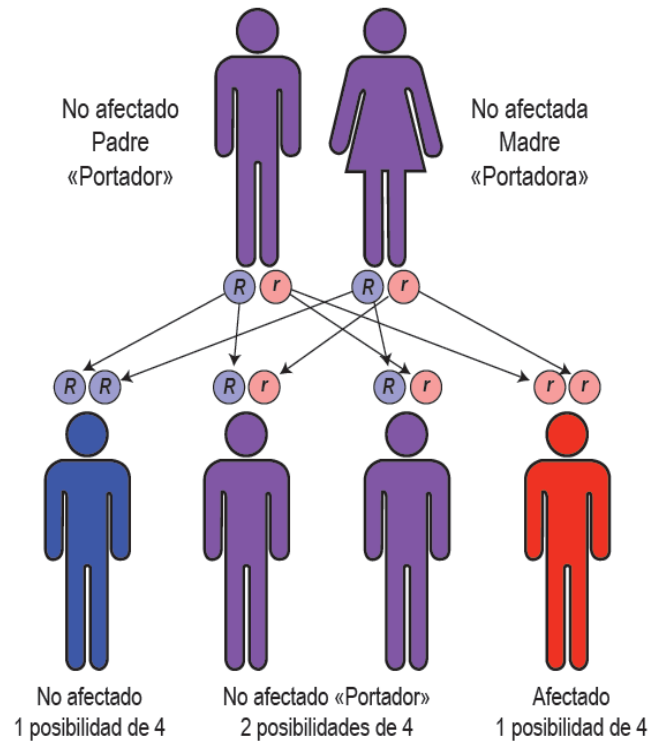


Grafico 1. Modelo de Herencia Autosómico recesivo para Fenilcetonuria.

Tomado de Guía Práctica Clínica de Fenilcetonuria (PKU) MSP 2013. (35)

También se ha reportado que podría presentarse por una mutación de novo a nivel del cromosoma 12q23.2-24.2, en el sitio de localización del gen de la PAH. Se han identificado más de 500 mutaciones en el gen PAH. La mayoría de estas mutaciones cambian aminoácidos individuales en la fenilalanina hidroxilasa. (35) (30)

Las mutaciones que impiden completamente la actividad de la enzima que convierte la Phe en TIR se consideran graves. Estos pacientes suelen tener niveles de Phe de más de 20 mg/dl (1200 μ mol/L). (35)

Situación Epidemiológica.

La incidencia de la PKU en forma general va de 1:10.000 a 1:20.000 a nivel mundial, existiendo variabilidad según raza y etnia. Por ejemplo se observa menor incidencia en afroamericanos 1:200.000, mestizos, asiáticos y mayor frecuencia en caucásicos y nativos amerindios. Aumenta la incidencia en regiones en donde existe alta consanguinidad como en Turquía 1:6.000. (17) (35) (30)

Clínica

Existe un amplio espectro de presentación clínica, desde la forma leve que no requiere tratamiento hasta la forma severa. Existen 5 tipos de PKU:

1. PKU clásica: deficiencia completa o casi completa de la enzima, toleran una dietética de Phe menor de 250 a 350 mg/día, presenta actividad hepática de PHA inferior a 1% y Phe plasmática sobre los 20 mg/ dl con TIR menor de 2 mg/ dl.
2. PKU moderada: se caracteriza por una tolerancia dietética de PHE de 350 a 400 mg/día, presenta una actividad de PHA entre el 3- 50% y Phe plasmática entre 4-19 mg/dl con TIR normal.
3. PKU leve: tolerancia dietética de Phe de 400 a 600 mg/día, presenta niveles de Phe plasmática entre 4-10 mg/dl, nivel de TIR normal.
4. Hiperfenilalaninemia media o muy suave: una condición en la que los niños afectados tienen concentraciones plasmáticas de Phe 360 a 660 $\mu\text{mol/L}$ (6-11 mg/dl) la dieta es normal.
5. Hiperfenilalaninemia leve o benigna: una condición en la que los niños

afectados tienen concentraciones plasmáticas de fenilalanina inferiores a 150 - 360 $\mu\text{mol/L}$ (2,5 - 6 mg/dl) tiene una actividad de PHA del 50%, no precisan ningún tratamiento si la Phe se mantiene menor de 6 mg/dl y puede normalizarse a los 6 meses, la dieta es normal.

La Phe se incrementa en las primeras horas de vida y se elevan fuera de parámetros normales con la ingesta de leche de fórmula o leche materna provocando daño neurológico. (17) (35) (36)

Durante los primeros meses de vida, los RN con PKU parecen normales, pero si no reciben tratamiento antes del mes de vida, empiezan a presentar manifestaciones clínicas comunes alrededor de los seis meses de vida y pueden tardar en aprender a sentarse, gatear o caminar y existe retardo en el desarrollo. (Tabla 3) Si no es tratada luego de un año, produce daño irreversible, produciendo graves trastornos de conducta como agresividad, hiperactividad, rabietas, conductas autodestructivas, y actitud autistas. (17) (35) (36) (37) (39) (Tabla 3)

Los niveles de Phe menores a 6 mg/dl no produce daño neurológico, pero valores entre 7 y 15 mg/dl produce daño intelectual. (17)

Tabla 3. Cuadro clínico de Fenilcetonuria

Signos y síntomas comunes	Signos y síntomas poco frecuentes
Eczemas-piel seca	Irritabilidad
Olor a moho en cuerpo	Hiperactividad y agresión
Crisis convulsivas	Depresión
Hipopigmentación de la piel, cabello y ojos	Agorafobia
Retardo mental	Hiper o hipotonía
Vómito neonatal	Nistagmus
Trastorno de marcha y postura	Esclerodermia
Formación defectuosa de mielina	Microcefalia
Retardo del crecimiento	Autismo

Tomado de: **Guía Práctica Clínica de Fenilcetonuria (PKU) MSP 2013. (35)**

Diagnóstico

El diagnóstico prenatal se realiza entre la semana 10 a 12 mediante el análisis de ADN de fibroblastos de las vellosidades coriónicas; en la semana 15 a 18 del embarazo por amniocentesis y estudio del gen de la PAH e identificación de las mutaciones. (35)

El diagnóstico postnatal se realiza mediante la cuantificación sanguínea de Phe en RN, teniendo en cuenta valores de corte para distinguir entre sanos y enfermos, el rango más utilizado es Phe mayor a 2 mg/dl (mayor a 120 μ mo/L). La confirmación se realiza con la determinación de Phe y TIR mediante espectrometría de masas de tándem, cromatografía de líquidos de alta resolución o ambos estudios. Para referencia se detalla a continuación los valores normales de Phe en sangre según grupo de edad. (Tabla 4)

Tabla 4. Valores de Fenilalanina en sangre según grupo de edad.

Grupo de edad	Valor de referencia ($\mu\text{mol/L}$)	mg/dL
Recién nacido	120	<2.5
Infantes	62 \pm 18	0,7-1,3
Niños menores de 12 años	120 a 365	2 a 6
Adolescentes	60 \pm 13	0,8-1,2
Adultos	45-75	0,75-1,25

Tomado de Guía Práctica Clínica de Fenilcetonuria (PKU) MSP 2013. (35)

El diagnóstico de TMN del Ecuador se lo realiza en 4 fases:

1. Primera fase se toma la muestra en papel filtro, las pruebas de tamizaje son procesadas en el laboratorio del TMN, bajo la técnica de microelisa, entre la primera y segunda semana de vida, si el caso se evidencia positivo se considera caso elevado y pasa a segunda fase; si la prueba es negativa se considera caso negativo.
2. Segunda fase: si la segunda prueba presenta valores elevados se considera caso elevado dos, se notifica a las áreas salud entre 24 a 48 horas y si la prueba es negativa se considera caso negativo.
3. Tercera fase: se localiza al RN para tomar una nueva muestra para tamizaje en papel filtro, si se determina valores elevados se considera caso sospechoso.
4. Cuarta fase: se realiza exámenes confirmatorios en el exterior en sangre venosa de Phe y se envían las cartillas para la confirmación de PKU a la Clínica Universitaria de Hamburg- Eppendorf en Alemania. (35) (33) (37)

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la PKU es evitar el daño neurológico irreversible estabilizando los niveles de Phe en sangre dentro del intervalo de concentración terapéutica, capaz de sustentar un crecimiento, desarrollo, función mental adecuada y del mismo modo aporta una dieta nutricional completa. Es esencial iniciar el tratamiento de inmediato para evitar el catabolismo y elevación de niveles plasmáticos de fenilalanina. El tratamiento es para toda la vida. (37) (38)

El tratamiento nutricional debe iniciarse según los niveles de fenilalanina en sangre:

- Phe mayor a 6 mg/dl (360 μ mol/L): hay que suspender la leche materna o sucedánea de leche materna y administrar leche libre de Phe con cantidades adecuadas de nitrógeno, vitaminas, minerales y micronutrientes.
- Phe de 6 a 10 mg/dL en sangre: restricción de proteínas al 50%, leche materna o sucedáneos de leche materna 50% y leche libre de Phe (50%).
- Phe mayor a 10 mg/dl en sangre: suspender la leche materna o sucedánea de leche materna y administrar leche libre de Phe.

Hay que mantener la concentración plasmática de Phe en un nivel seguro de no más de 300 μ mol/L (5 mg/dl). Sin tratamiento dietético desde la etapa neonatal, la mayoría de las personas desarrollan retardo mental profundo.

El monitoreo seriado de niveles de Phe en sangre se debe realizar en forma semanal. Se recomienda determinar la Phe sanguínea con la siguiente frecuencia: en RN hasta los

doce meses controles semanales, 1-13 años quincenales, mayor a 13 años mensual, embarazadas 1 a 2 veces por semana.

La adhesión a este régimen estricto mejora si los pacientes con PKU tienen un sistema de apoyo social, una actitud positiva con respecto a los beneficios del tratamiento y la creencia de que la PKU es manejable en su vida diaria.

El Instituto Nacional de Salud de los EE.UU (NIH) recomienda mantener los niveles de Phe entre 2 y 6 mg/dl para la etapa neonatal hasta los 12 años de edad, después de esta edad se recomienda mantener los niveles entre 2 y 10 mg/dl. Sin embargo en niñas adolescentes se recomienda entre 2 y 6 mg/dl por tener la probabilidad de embarazo.

Los pacientes con PKU cuyo diagnóstico se establece de manera tardía y que desarrollaron clínica de la enfermedad como retraso del desarrollo, crisis convulsivas y trastornos conductuales, deben recibir tratamiento inmediato para tratar de atenuar la expresión del fenotipo.

Una vez confirmado el diagnóstico, el tratamiento debe tener la participación de un equipo multidisciplinario e integral que incluyen: Pediatras, Neurólogo, Psicólogo, Nutricionista, Genetista, personal de enfermería, Asistente Social. (17) (35) (30) (37)

Pronóstico

La interrupción de la dieta antes de los ocho años de edad puede determinar la disminución del coeficiente intelectual (CI) y durante la adolescencia o la adultez pueden presentar: problemas de atención, lentitud para pensar, problemas de conducta,

temblores (agitación incontrolable). La edad en el inicio del tratamiento y el nivel de CI están inversamente relacionados, incluso en las PKU que se tratan a tiempo. Los adultos con PKU que no siguen un régimen dietético tienen puntuaciones de CI estables, pero un peor desempeño en las medidas de atención y velocidad de procesamiento mental. (17) (35)

La evidencia sugiere que tener altos niveles de Phe en el plasma durante las dos primeras semanas de vida, puede afectar el desarrollo estructural del sistema visual. (17) (35)

La evolución del paciente con PKU tratado desde la primera semana de vida es generalmente excelente, con desarrollo normal, la evaluación de CI permite identificar que se mantenga en un rango de normalidad. (17) (37)

2.3.3 GALACTOSEMIA

La galactosemia un es un trastorno del metabolismo, secundario a la mutación de un gen, que desencadena la dificultad para la obtención y utilización de glucosa a partir de la galactosa. La galactosa es un monosacárido presente en varios alimentos y forma parte esencial de la dieta de los seres humanos. (17)

Definición

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva del metabolismo de los carbohidratos. Se produce bioquímicamente por la deficiencia de una de las tres enzimas encargadas de la conversión de galactosa de la dieta en glucosa: Galactocinasa

(GALK), la galactosa-1-fosfato uridililtransferasa (GALT) o la uridindifosfatogalactosa-4-epimerasa (GALE). El gen GALT se ha localizado en el cromosoma 9p13, gen GALK en el cromosoma 17q24 y el gen GALE se ha localizado en el cromosoma 1p36-p35. (17) (40) (41) (42) (43)

Situación epidemiológica

La galactosemia tiene una distribución mundial, su incidencia global está alrededor de 1/50.000. La galactosemia tipo I, presenta una incidencia de 1 en 30.000 a 60.000 en los RNV; la galactosemia tipo II es de 1 en 100.000 RNV, es más frecuentes en gitanos; la tipo III es muy rara, aunque la prevalencia difiere entre poblaciones, afecta ambos sexos y es menos frecuentes en afroamericanos y asiáticos. (17) (40) (42) (43) (44)

Etiología

En la especie humana se conoce tres ECM de la galactosa, cada uno debido a una mutación autosómica recesiva. (44) Ambos padres deben portar los genes defectuosos, (41) por lo tanto pueden transmitir a su hijo, presentando las iguales posibilidades que la PKU.

- El 25% de que los padres trasmitan el gen a su hijo haciendo que nazca con galactosemia
- El 50% de que el niño herede el gen anormal de uno de sus padres y el gen normal del otro, convirtiéndolo en portador.
- El 25% de que ambos padres transmitan al niño el gen normal y que este no tenga la enfermedad ni sea portador. (40)

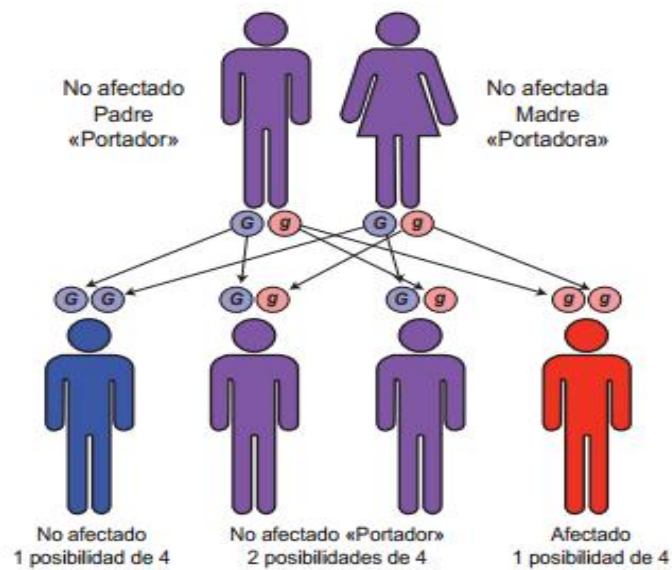


Figura 1. Modelo de herencia autosómico recesivo para la galactosemia

Grafico 2. Modelo de Herencia Autosómico recesivo para Galactosemia.

Tomado de Guía Práctica Clínica para Galactosemia. Ecuador 2013. (40)

Los heterocigotos (portadores) son asintomáticos y no tienen deficiencia para metabolizar la galactosa. Cada vez que dos portadores conciben un hijo, la probabilidad de que este reciba los dos cromosomas con el gen alterado es de un 25%. La probabilidad de que el niño sea sano, pero portador de la mutación es del 50% y finalmente, la probabilidad de que sea sano y no portador es del 25%. (40) El gen GALT se ha localizado en el cromosoma 9p13, gen GALK en el cromosoma 17q24y el gen GALE se ha localizado en el cromosoma 1p36-p35. (17)

Clínica

Existen tres tipos de galactosemia:

Tipo I: la más común y más severa es causada por la deficiencia de galactosa-1-fosfatouridiltransferasa (GALT). Existen dos formas:

- a. Galactosemia clásica, el defecto enzimático es total.
- b. Variante Duarte, el defecto enzimático es parcial. (17)

Tipo II. Deficiencia de galactocinasa (GALK/GALK).

Tipo III. Deficiencia de galactosa-4-fosfato epimerasa (GAL4Pe).

La galactosemia es una patología en la cual el organismo no puede metabolizar la galactosa presente en la leche de origen animal y de la leche materna. (40) (43)

La galactosemia clásica o Tipo 1 es la más frecuente de las galactosemias, el defecto enzimático es total y se produce por déficit de galactosa-1-fosfato-uridil transferasa, lo que lleva a una acumulación de galactosa-1-fosfato, galactosa, galactitol y compuestos galactosilados. Dicha acumulación permite el desarrollo de cataratas; existe además apoptosis celular que son los principales responsables del daño neurológico, hepático, renal, gonadal de los pacientes.

Los síntomas comienzan en los primeros días de vida, desarrollando dificultad para la alimentación posterior a la ingesta de leche. Los RN, lactantes o niños pueden presentar todos o algunos de los siguientes síntomas y signos: pérdida de peso, rechazo al

alimento, vómito, diarrea, letargia e hipotonía, posteriormente ictericia en piel y escleras, hepatomegalia, convulsiones, hipoglicemia, esplenomegalia, aminoaciduria, alteraciones de la coagulación, edema y ascitis, en días o semanas se presenta cataratas, luego se presenta daño renal y septicemia por Escherichia Coli, que junto al daño y la insuficiencia hepática se produce la muerte del niño por lo que se debe considerar a la galactosemia en el diagnóstico diferencial de sepsis en el RN. (17) (40) (42) (43) (44)

La galactosemia Tipo 2 por deficiencia de la enzima galactoquinasa, impide la fosforilación de galactosa a galactosa 1p. Toda la galactosa ingerida es transformada en galactitol o es excretada como galactosa. Este tipo de galactosemia presenta menos problemas que la galactosemia Tipo 1, siendo sus signos principales la galactosemia y galactosuria, además el galactitol se acumula en el cristalino produciendo edema y desnaturalización de la proteínas con la formación de cataratas bilaterales como síntoma característico sin compromiso de ningún otro órgano, aunque puede existir pseudo tumor cerebral. (17) (43)

La galactosemia Tipo 3 es producida por deficiencia de uridindifosfato galactosa 4 epimerasa. Existen dos formas clínicas de este trastorno metabólico, según el déficit de la epimerasa sea generalizado o no:

- La forma benigna el paciente no presenta manifestaciones clínicas, no hay hepatomegalia, cataratas, ni signos neurológicos, detectándose la enfermedad por tamizaje neonatal.
- En la forma grave el cuadro clínico y su evolución son similares a los de la forma clásica, presenta intolerancia a la galactosa, hepatomegalia, ictericia,

retraso mental, cataratas, proteinuria y la presencia de galactosa en la orina; los síntomas pueden incluir cataratas, retraso en el crecimiento, discapacidad intelectual, alteraciones hepática y renales. (40)

Diagnóstico

Diagnóstico prenatal

Es posible mediante la cuantificación de galactitol en líquido amniótico; valorando la actividad enzimática en vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados. (44)

Diagnóstico postnatal

La galactosemia puede ser detectada virtualmente en el 100% de los RN gracias al programa nacional de tamizaje; este utiliza una muestra de sangre obtenida de talón para analizar la actividad de la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT) y cuantificar la concentración eritrocitaria de gal-1-fosfato y galactosa.

El diagnóstico de la galactosemia Tipo 1 se confirma con los siguientes exámenes:

- Medición de la galactosa-1-fosfato y actividad de galactosa -1-fosfato uridiltransferasa en eritrocitos.
- Medición de galactitol en orina mayor de 78 mmol/mol es anormal.
- Espectrometría de masas y el estudio molecular. Es más rápido acortando el tiempo en el diagnóstico. (17) (40) (42)

En la galactosemia Tipo 2 el diagnóstico se confirma midiendo la actividad de galactoquinasa en glóbulos rojos, hígado o fibroblastos. (17) (43)

En la galactosemia Tipo 3 en la forma benigna, el diagnóstico se realiza al encontrar niveles sanguíneos de galactosa-1-fosfato en los eritrocitos. En la forma grave hay un déficit generalizado en la actividad de la epimerasa; en estos casos la actividad de esta enzima se mide en fibroblastos hematíes, leucocitos linfocitos y en todos los tejidos hay aumento de galactosa-1-fosfato y UDP-galactosa. (17) (43)

Tratamiento

Los pacientes lactantes cuya actividad enzimática GALT sea menor del 10% y cuya galactosa-1-fosfato eritrocitaria sea mayor de 10 mg/dL se deben establecer dietoterapia específica. El tratamiento es a base de soya.

El abordaje del tratamiento es multidisciplinario y hay que vigilar aspectos metabólicos, bioquímicos, clínicos y dietéticos. La dieta de galactosemia debe suplementarse con el aporte de vitaminas y minerales de acuerdo a la edad, con atención especial al aporte de calcio, ya que la ingesta inadecuada durante la infancia puede dar lugar a osteopenia, osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas en la edad adulta; por lo que a partir de los tres años, es preciso utilizar suplemento de calcio por vía oral.

En la galactosemia Tipo 1 el tratamiento consiste en eliminar la lactosa y galactosa de la alimentación en el paciente ante la menor sospecha incluso antes de confirmar el diagnóstico y administrar fórmula cuyas proteínas procedan de la soya y debe mantenerse toda la vida. (17) (44) En RN que presentan complicaciones se debe aplicar

terapias para tratar la sepsis, insuficiencia hepática, alteraciones de la coagulación e hiperbilirrubinemia. (17) (41) (44) A partir del año de vida se puede pasar de una fórmula a un preparado líquido de soya y debe evitarse todos los alimentos como legumbres, vísceras y carnes procesadas que contengan galactosa pero que satisfagan las necesidades energéticas, asegurar el crecimiento y madurez de órganos, los hidratos de carbono deben constituir del 50 a 55% de la energía recomendada. (41) (44)

En la galactosemia Tipo 2 el tratamiento consiste en establecer una dieta sin galactosa después del nacimiento, en cuanto se establece el diagnóstico. El tratamiento realizado precozmente evita la formación de cataratas. Hay que realizar controles del cristalino y así adecuar la dieta del paciente, los niños pueden tolerar pequeñas cantidades de galactosa proveniente de verduras y leguminosas, además se debe evaluar la galactosa y galactitol urinario, si están elevados hay que revisar la dieta o excluir alimentos de consumo limitado. (17) (43)

En la galactosemia Tipo 3 en su forma clásica son incapaces de sintetizar glucosa a partir de galactosa. No existe adecuados parámetros para recomendar ingesta de galactosa, por tal motivo el tratamiento es muy difícil. (17)

La terapia nutricional y dietética, requiere a la vez de la educación del paciente y de los padres y hay que incluir a los niños tan pronto como se pueda en el manejo dietético. Se debe derivar a los especialistas en Fonoaudiología para optimizar el aprendizaje y el tratamiento del lenguaje.

Las niñas deben ser controladas por Endocrinólogo y/o Ginecólogo para tratamiento de la insuficiencia ovárica. Para el tratamiento nutricional y dietético, se requiere remitir al

paciente a un nutricionista especialista en problemas metabólicos. En neonatos pretérmino de bajo peso se recomienda las fórmulas elementales con aminoácidos.

Se requiere consultar a un Oftalmólogo para detectar la presencia de cataratas. También es conveniente la consulta con un Genetista bioquímico que sea especialista en enfermedades metabólicas, para el diagnóstico, monitoreo y cuidado clínico de los pacientes. (17) (40) (42)

Pronóstico

En la galactosemia a pesar del diagnóstico precoz e inicio de tratamiento oportuno se ha descrito disminución del CI con la edad, ataxia en la adolescencia, retardo de crecimiento, amenorrea primaria o secundaria por hipogonadismo hipergonadotrófico, además se puede producir complicaciones a largo plazo como la densidad mineral ósea menor, resultante de la deficiencia alimentaria secundaria a la dieta restringida de galactosa. Sin tratamiento oportuno puede afectar la vida.

La total eliminación de la galactosa es muy difícil, porque son muchos los alimentos que la contienen, como ciertos lácteos, frutas y vegetales; además algunos alimentos contienen aditivos derivados de la leche por lo que se requiere una estricta información sobre la composición de los alimentos. La terapia nutricional debe adecuarse a la respuesta metabólica y las complicaciones que cada paciente presente. (42) (43) (44)

La insuficiencia ovárica primaria o prematura es la complicación a largo plazo más común experimentada por las niñas y mujeres con galactosemia clásica. Más del 80% y quizás más del 90% está afectados con ausencia de ciclos menstruales o infertilidad a

pesar del diagnóstico neonatal y el cuidado permanente con restricción dietética de la galactosa. (40) (43)

2.3.4 HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Se caracteriza por defectos enzimáticos que conlleva a una alteración en la síntesis de cortisol, andrógenos y aldosterona. Dependiendo del grado de deficiencia enzimática el cuadro clínico es amplio y diferente, se puede encontrar desde un trastorno de la diferenciación sexual evidente al nacimiento que puede estar o no asociado a un síndrome adrenogenital durante el periodo neonatal y hasta virilización en la etapa de adolescencia. (19) (45) (46) (47) (48)

Definición

Es un conjunto de trastornos hereditarios autosómicos recesivos caracterizados por la alteración en la biosíntesis de cortisol a nivel de las glándulas suprarrenales. El déficit de 21 hidroxilasa (21OH) representa entre el 90 y 95% de los casos de HSC que da lugar a un bloqueo en la síntesis de cortisol y déficit del mismo, con un aumento secundario de andrógenos circulantes. (19) (45) (46) (47) (48)

Situación epidemiológica

Es un trastorno frecuente en endocrinología pediátrica. En la HSC clásica denominada grave o congénita; la incidencia es de 1: 10.000 a 1 15.000. En la no clásica denominada tardía la incidencia aproximada es de 1/1.000. (19) (20) (45) (48) (49)

Etiología/Clínica

Las características clínicas dependen del grado deficitario de la enzima, (19) (45) existen 5 formas de HSC. (20) Se clasifican de acuerdo a su frecuencia:

1. Déficit de 21 hidroxilasa
2. Déficit de 11 β -hidroxilasa, segunda más frecuente
3. Déficit de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa
4. Déficit de 17 α -hidroxilasa
5. Déficit de la proteína StAR

El déficit de (21OH) es la más frecuente, presenta 2 características fundamentales, la insuficiencia suprarrenal y el hiperandrogenismo, que derivan directa o indirectamente de la incapacidad de transformar 17 hidroxiprogesterona (17OHP) en 11 desoxicortisol que produce déficit de secreción del cortisol y convertir progesterona en desoxicorticosterona, lo cual produce déficit de secreción de aldosterona. Además se produce acumulación de precursores como 17OHP, andrógenos (androstenediona, testosterona). (49) (52)

De acuerdo al punto de vista clínico se clasifica en:

1. Clásica denominada grave o congénita: el déficit enzimático es completo, las manifestaciones clínicas se manifiestan en etapa fetal, neonatal y en los primeros meses de vida. Los fetos se virilizan, nacen con genitales ambiguos y/o ausencia de palpación gonadal al momento de nacimiento. (19) (47) (48) (49)

A su vez se subdivide por la variabilidad genética en:

- Variedad perdedora de sal (PS): es la expresión más grave de la enfermedad. Presenta déficit enzimático severo, hay un compromiso a nivel de mineralocorticoides, es decir déficit de cortisol y aldosterona, existe trastorno en la diferenciación sexual, las niñas tienen ambigüedad genital secundaria al aumento de andrógenos en la vida uterina. Además presentan deshidrataciones severas con hiponatremia, hiperkalemia y shock, manifestaciones que pueden aparecer en las dos primeras semanas de vida y en ambos sexos. La insuficiencia renal es causa principal de morbimortalidad. (19) (20) (49)
- Variedad virilizante: la síntesis de cortisol está alterada, pero la secreción de aldosterona está conservada, lo que garantiza un adecuado equilibrio hidroelectrolítico y no hay crisis de pérdida salina. Hay virilización al nacimiento por exposición a andrógenos intrauterinos, o puede aparecer en los dos primeros años de vida, pero los niños y niñas con virilización leve. Suelen diagnosticarse tardíamente en la infancia y en niños el diagnóstico puede retrasarse varios años. Clínicamente se presenta como pseudo-pubertad precoz.

2. No clásica denominada tardía: el déficit es parcial, nacen con genitales normales, se manifiesta clínicamente en la infancia, adolescencia y pueden llegar sin diagnóstico hasta la edad adulta. Existe hiperandrogenismo de aparición posnatal, piel grasa con acné, aceleración del crecimiento y maduración ósea, pubarquia prematura. En niñas hay hipertrofia de clítoris, las mujeres en la adolescencia y etapa adulta pueden presentar calvicie, ovario poliquístico, irregularidades menstruales, infertilidad y en varones oligospermia, acné, infertilidad, son asintomáticos en su mayoría. (19) (20) (46) (47) (49)

Diagnóstico

Diagnóstico Prenatal

Los padres que tienen hijos afectados o son portadores, el diagnóstico se realiza mediante análisis de ADN de biopsia de vellosidades coriónicas y mediante amniocentesis. (49)

Diagnóstico Posnatal

Se basa en el diagnóstico clínico, se debe sospecharse de esta enfermedad en pacientes con genitales ambiguos y ausencia de palpación gonadal, pacientes con vómito y deshidratación y shock. El dosaje hormonal incluye determinaciones de 17 hidroxiprogesterona (17OHP), se consideran valor patológico mayor de 20 ng/mL (60 nmol/L). Cuando los valores se encuentran entre 10-20 ng/mL, se debe repetir la

muestra del talón o valorar extracción venosa para confirmar. Cuando los valores del screening sean superiores a 20 ng/mL, se debe confirmar el resultado mediante determinación sérica de 17-OHP, se debe recoger a partir de las 48 horas de vida, ya que antes se pueden producir falsos positivos. Es necesario tener en cuenta que durante los dos o tres primeros días de vida las cifras de este metabolito están elevadas también en los RN sanos de forma similar a los afectados por la enfermedad. Al tercer día, sin embargo, los niveles disminuyen en los niños sanos pero no en los enfermos. Los niños prematuros sanos suelen tener niveles altos de 17-OHP incluso después del tercer día de vida. (19) (49)

Diagnóstico genético

Todos los pacientes deberían tener un diagnóstico genético, además del clínico y hormonal. (20)

Tratamiento

Prenatal

El tratamiento prenatal consiste en la administración de dexametasona con el objetivo de frenar la producción de andrógenos suprarrenales fetales y así disminuir la ambigüedad genital. Se trata a pacientes con riesgo de tener una hija de sexo femenino y padecer HSC y /o hijo previo afectado. La dosis va de 20 ug/kg/día divididos en tres dosis y empezar antes de la séptima u octava semana de gestación. Si el genotipo indica que el sexo es varón se debe interrumpir el tratamiento. (46) (49)

Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides posnatal

Se deben tratar con glucocorticoides (GC), ya que así se suprime el exceso de secreción de ACTH. La hidrocortisona es el tratamiento más fisiológico, así se sustituye la deficiencia de cortisol y se reduce el exceso de esteroides sexuales de origen adrenal. En neonatos la dosis de hidrocortisona es 5mg /día dividido en tres dosis. En niños mayores la dosis de 10-15mg/m²/día dividido en dos dosis. El manejo de la dosis es variable en función de la edad y el estado puberal del paciente, siendo necesario incrementar la dosis hasta 20mg/m²/día durante la pubertad. (20) (52)

Tratamiento sustitutivo de mineralocorticoides

En pacientes con HSC perdedora de sal. Se usa mineralocorticoides, el 9 alfa fluorhidrocortisona a una dosis de 0.05-0,2 mg/ días divididos en 2-3 dosis durante el primer año de vida; extra sal entre 1 y 2 gr/ día los primeros meses de vida hasta el inicio de la alimentación de semisólidos. (20)

Crisis de sal

El tratamiento hidroelectrolítico en la crisis de sal es de acuerdo al valor del sodio, la recomendación de solución salina es a dosis de 20 ml por /kg en las primeras dos horas. (20)

Quirúrgico

Se debe realizar corrección plástica genital en niñas, preferentemente antes de los 18 meses de vida por el reconocimiento de los genitales externos en esta edad. (19)

Pronóstico

El buen control terapéutico y ajuste de la medicación, los controles periódicos y el seguimiento clínico durante la infancia son fundamentales para asegurar un crecimiento, desarrollo puberal normal y la ausencia de complicaciones a largo plazo. El paciente puede llevar una vida normal. (49)

2.4. ESTUDIOS DE EVALUACION DE DESEMPEÑO

2.4.1 ESTUDIOS NACIONALES

La Misión Solidaria Manuela Espejo en el año 2009 y 2010 realizó el primer estudio biopsicosocial clínico genético a nivel nacional encontrando 294166 personas con discapacidad, con una prevalencia de 2,43 x 100000 habitantes de los cuales el 24.46% tiene discapacidad intelectual, y el 75.54% presenta otro tipo de discapacidad. Del total de personas con discapacidad intelectual (68 687), el 48% es de causa prenatal. De este porcentaje el 28,45% es de origen genético, el 42,11% de los casos por etiología multifactorial, destacándose el HC y el 9,8% de los casos es de origen prenatal genético monogénico, por ejemplo los EIM (231 casos anuales). (26)

Con los resultados del estudio de la Misión solidaria Manuela Espejo, el 2 de diciembre del 2011 la Vicepresidencia de la República en conjunto con el MSP del Ecuador implementa y ejecutan el Programa Nacional de Tamizaje Neonatal con una inversión aproximada de 17 millones de dólares hasta el año 2014 (6 dólares por cada niño tamizado) y un ahorro de 10 millones de dólares al año. (26)

Morales López T. de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ), en agosto del 2011 realizó un estudio para determinar la prevalencia de EIM en neonatos e infantes tempranos que fueron remitidos a Génica Laboratorios en el período comprendido entre enero 2001 y diciembre 2010 en todo el Ecuador, con un universo de 2344. El estudio mostró una prevalencia general de EIM del 1.5%. De estos pacientes, 77.4% (1815) correspondieron al grupo que presentó sintomatología clínica. El 97.2% (35) de los EIM

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 (Enfermedad de orina de jarabe de arce, MSUD), seguido de PKU y Acidemias Orgánicas con el 13.9% (5 casos) el resto de patologías corresponden a otras aminoacidemias. Con estos resultados propuso un Modelo de Programa Nacional de Pesquisa Neonatal para EIM como una estrategia de Salud Pública para la prevención de discapacidades en el Ecuador. (50)

Uribe Guzmán, María Belén en el año 2012 realizó un estudio en la Pontificia Universidad Católica de Ecuador (PUCE), sobre análisis de ECM encontradas en neonatos que se realizaron el tamizaje neonatal en el Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas (IAEM) en el periodo 2007 al 2010 con un universo de apenas 10000 neonatos de los 315.985 partos que se produjeron en este periodo a nivel nacional, y que corresponden al 3.82% de la población de estudio. El tamaño muestral fue de 383 cartillas. Observó que el 9.9% presentó una alteración metabólica, mientras que el 90.1% tuvo un tamizaje neonatal normal. Además el HC se presentó en un 15.8% seguidas de PKU, Galactosemia, y Aciduria metilmalónica con un 13.2%; el 71% restante correspondió a otros tipos de patologías. (51)

Las Autoras Lcda. Lema Yuri y Morquecho Andrea llevaron a cabo un estudio en Ecuador sobre Impacto del Programa de TAMEN en madres con niños menores de un año en el Centro de Salud N° 1 de Ibarra en el año 2012, realizaron 206 encuestas en el periodo de 9 meses. Concluyeron que existe desconocimiento y falta de información para la toma de la muestra del examen del Programa de TAMEN. En 38,84% del 100% de madres encuestadas, conocen que la prueba del TMN es gratuito, sirve y ayuda a

detectar las cuatro enfermedades: HC, PKU, HSC y galactosemia y el 55,34% de las madres conocen que la prueba debe realizarse a partir del 4to día de nacido. Con los resultados de este estudio elaboración de la guía de la prueba de TMN como herramienta de trabajo diario en el Centro de Salud de Ibarra. (52)

Rodríguez Riofrío Vladimir efectuó el estudio que se tituló “Screening metabólico neonatal en los recién nacidos de la ciudad de Loja y Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora durante el período de enero-agosto del 2011”. En este estudio determinaron el nivel de conocimiento que tienen los padres sobre el TMN. En 192 encuestas aplicadas a madres embarazadas en etapa de puerperio; más del 77% desconocían sobre este programa. Adicionalmente 286 pruebas de screening metabólico neonatal de la Clínica Municipal de Loja desde el año 2009 hasta el 2012, detectaron que el 1.74% de resultados eran compatibles con PKU, déficit de biotinidasa, acidemia isovalérica y aciduria glutárica tipo I. (53)

Md. Mora Ayón Luis publicó un estudio como tesis en la Universidad Católica Santiago de Guayaquil sobre la frecuencia de ECM mediante el TMN en el Hospital Matilde Hidalgo de Procel de Guayaquil en el año 2013. Este estudio evidenció que la frecuencia de enfermedades metabólicas es alta 3:1.000 nacidos vivos, el HC fue el más frecuente con 3,16%, galactosemia 0,23%, PKU 0,46% e HSC 0,11%. El promedio de semanas de gestación fue de 38 semanas, la edad promedio a la que los pacientes acudieron a realizarse el tamizaje fue de 8 días. (54)

En el año 2013 en la Universidad Central del Ecuador los Econ. Gallegos Durán Andrea y Argotti Santacruz Rommel ante la ausencia de un plan estratégico en el Programa

Nacional de TMN, realizaron el diagnóstico situacional, enfoque, direccionamiento y el plan estratégico del Programa TAMEN del MSP del Ecuador para lograr la eficiencia y mejorar la calidad de los procesos. Se definieron indicadores para evaluar el desempeño como: porcentaje de niños tamizados, encuestas de satisfacción, niños tamizados por provincia, porcentaje de errores por mal registro de información en el sistema, tiempo de procesamiento de muestras, pero no se ha realizado objetivos y requisitos de calidad para el programa TAMEN. (55)

En la Universidad de Cuenca en el año 2014, las Lcdas. Bravo Brito Ma. José y col. realizaron una tesis acerca de “Conocimiento sobre el Programa del Tamizaje Metabólico neonatal en las madres que acudieron a consulta externa del hospital “Vicente Corral Moscoso en Cuenca”. Encontraron que el 55.3% de madres conocen el Programa de Tamizaje Neonatal y hay un desconocimiento del 83% acerca de las enfermedades que se detecta, así como se desconoce el tiempo que se entrega los resultados. (56)

En los trabajos de tesis descritos no hacen mención de evaluación de desempeño del Programa TAMEN del MSP del Ecuador, solo presentan estudios de prevalencia y características demográficas de niños tamizados y casos confirmados de ECM.

2.4.2 ESTUDIOS INTERNACIONALES

Los estudios internacionales en España, México, y Latinoamérica hacen mención de prevalencias de ECM de 1:500 a 1:1.500 NV, usando la técnica de espectrometrías de masas en tándem (2) (16) (57). Ciocca M. en el año 2010 considera que las ECM en

forma aislada tienen prevalencias muy bajas (1:4.000-1:300.000), consideradas en conjunto afectan a más de 1:2.500 y en regiones con alta frecuencia de consanguinidad o con grupos étnicos minoritarios las prevalencia se incrementa de 1:748 o 1:50. (3)

En el año 2013, en México, Gustavo Adolfo Rodríguez y col. realizaron un estudio denominado “Hipotiroidismo y tamiz neonatal como método de detección oportuna en Tabasco desde el año 1994 a 2012 en el Hospital de Dr. Rodolfo Nieto Padrón. En este estudio participaron diferentes colaboradores y se evidenció un aumento progresivo en la cobertura de TMN en los 15 años de estudio. Loera y Cols. reportaron una frecuencia de 1:1.951 como resultado del análisis del Programa de Detección del HC, mismo que abarcó el período de enero de 1989 a junio de 1995. Entre 1991 y 1992, en el mismo Hospital se estudiaron 48 niños de 0 a 14 años de edad con diagnóstico de HC, encontrando que el 91% de los diagnósticos clínicos se había realizado entre los 3 y 12 años de edad y que únicamente el restante 9% fueron diagnosticados antes de los 3 años. En 1995, amplía el programa el tamizaje neonatal. En 1999, el número de niños tamizados fue de 54.764 con una cobertura del 33.6% del total de nacidos vivos, con un incremento del 30% de cobertura en 6 años. En relación a los casos positivos de HC detectados desde 1993 a 1999 fue de 22 casos; con el tamiz neonatal ampliado implementado en el año 2007 fue posible detectar 67 ECM con una cobertura del 85% del total de nacidos vivos, y en el año 2008 se alcanzó el 100% de cobertura. En Tabasco en el año 2007, 1 de cada 715 RN padece de problema metabólico congénito, es más frecuente en mujeres, con promedio de inicio de tratamiento de 16 días de vida.

(24)

Otro estudio similar fue realizado en Nueva León México en el año 2008 por Marisol del Rosario Torres y Colaboradores desde marzo del 2002 a febrero del 2004 sobre TMN por espectrometría de masas en tándem. Se analizaron 42.264 muestras con 1.388 resultados anormales, de estas 1.231 segundas muestras presentaron 12% de resultado anormal, de este porcentaje en 102 pacientes fue posible detectar 7 con problemas metabólicos y 95 pacientes se consideraron falsos positivos. Esta muestra de estudio presentó una cobertura del 23% de 900.000 RNV, pero como se realizó solo a nivel de establecimientos de Salud Pública que representa un 20% de la población de RNV, se concluyó que la cobertura alcanzada fue del 100% con una frecuencia de 1:5.000 NV similar a Estados Unidos y Austria que presentaron 1:4.000-1:4.500 NV respectivamente, a diferencia de Arabia Saudita que presenta prevalencia altas de ECM 1:1.381 NV. (57)

El Ministerio Salud Pública del Perú estableció en octubre del 2013 el programa de TMN para la detección de HC, HSC, PKU y galactosemia, con la obtención de 2.290 muestras y detección de 1 caso positivo. Desde marzo de 2004 hasta la actualidad el programa asignó enfermeras a tiempo completo para realizar el tamizaje a todos los RNV obteniendo una cobertura de 98.8%. Para la detección de HC desde el año 2006 se tamiza obligatoriamente al 100% de RNV al alta o máximo a las 60 horas de vida. Además se recomiendan que por cada 100.000 nacidos vivos deba existir un centro para el procesamiento de muestra por la complejidad y para disminuir el tiempo de obtención de resultados. (49)

Edeén Galán Rodas en su estudio “Tamizaje Neonatal en el Perú” ¿Hacia dónde vamos? Hace referencia de una de las coberturas más altas que se produjo en Costa Rica con el

98,9% de niños tamizados. El Programa Nacional de Tamizaje Neonatal y de Alto Riesgo (PNT) se creó en 1990, para la detección de HC, PKU y la enfermedad de la orina del jarabe de arce; en 2002, se agregó el tamizaje para dos enfermedades más: la galactosemia y HSC; en el 2004 hasta el 2005, se realizó un screening para un total de 24 enfermedades detectadas con una inversión de 18 dólares por cada RNV. (25)

En este mismo estudio se hace mención de los establecimientos de Salud del Ministerio de Salud Pública del Perú (MINSA) con implementación del TMN a nivel nacional con cobertura del 100% de RN, para HC, HSC, PKU y galactosemia, con 476. 287 neonatos tamizados a junio 2012. (25)

En el Departamento de Medicina, Hospital Universitario de la Universidad Federal de Sergipe Brasil, Antonio Ramalho RO y col. realizaron un estudio sobre “Evaluación de la eficiencia y los resultados de la detección y el manejo de la PKU en el estado de Sergipe, Brasil”. Analizaron pruebas de fenilalanina en papel filtro a 43.449 recién nacidos entre enero de 2007 a junio de 2008. La cobertura de cribado neonatal para PKU fue de 78,93%. La edad de los niños fue de 10 ± 7 días de vida. La incidencia de la Hiperfenilalaninemia fue de 1:43.449, y de PKU fue de 1: 8.690 (5 casos). El tratamiento de PKU comenzó a los 51 ± 12 días de vida. (56)

El Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad del Gobierno de España el 22 de noviembre del 2013, estableció objetivos y requisitos de calidad del programa de cribado neonatal de ECM del Sistema Nacional de Salud, con el objetivo de diagnosticar oportunamente las ECM e iniciar el tratamiento lo más temprano posible (antes de los 15 días de vida) y evitar o minimizar los daños en el RN.

Las etapas claves para establecer los objetivos y requisitos de calidad son:

- Toma de muestra
- Transporte de la muestra
- Recepción de la muestra, análisis y obtención de resultados por parte del laboratorio de cribado neonatal
- Derivación urgente de los casos detectados a la unidad clínica de seguimiento
- Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos recibidos en la Unidad clínica de seguimiento
- Coordinación y evaluación del programa desde la estructura de salud pública.

Cada una de estas claves tienen objetivos de calidad: participación, tiempo de toma de muestra, calidad de la muestra, trazabilidad, requisitos para el cumplimiento de los objetivos de los diferentes indicadores y fueron clasificados como nivel óptimo y nivel aceptable. (58)

3. JUSTIFICACION

El tamizaje neonatal es un Programa ejecutado por el MSP del Ecuador. Este programa está dirigido a la detección oportuna de algunos estados genéticos: HSC, HC, galactosemia, PKU; enfermedades de alto riesgo sanitario en los RN portadores de estas enfermedades. Se lo hace a través de la utilización de pruebas, para la identificación y tratamiento temprano de estas enfermedades para reducir o evitar alteraciones neurológicas, morbimortalidad y discapacidades asociadas.

La implementación del tamizaje neonatal, se inició en los EE. UU en 1963. Sin embargo, el primer país que crea un programa de tamizaje para HC fue Canadá en 1973, seguido por EE. UU en 1975. Los países como Japón, Alemania y Costa Rica manejan los programas de tamizaje más completos en el mundo. En Latinoamérica, Costa Rica, Brasil, Cuba, Chile, y Uruguay cuentan con programas nacionales. México, Argentina, Venezuela, Panamá, Ecuador y Colombia, los han implementado en forma parcial desde 1976.

Los programas de cribado en países europeos como: Dinamarca, Portugal, Austria, Bélgica, Holanda, Polonia, Italia, Alemania, España se realiza como parte de prevención de Salud Pública aplicando los criterios del cribado para los EIM y cribado genético.

En el Ecuador no se ha realizado hasta el momento estudios de evaluación de desempeño del programa TAMEN del MSP del Ecuador.

El propósito de este estudio está encaminado a determinar la efectividad del Programa TAMEN del MSP del Ecuador, mediante el análisis de las bases de datos de niños tamizados, base de datos de casos confirmados, base de datos de muestras mal tomadas y el consolidado de positivos para primera y segunda prueba.

El impacto en la sociedad radica en la demostración y análisis de los resultados del estudio a través de tasas e indicadores de prevalencia, cobertura, oportunidad y características demográficas de los neonatos tamizados y con trastornos endocrino metabólico, además de evaluar la sensibilidad y especificidad de la prueba de TMN para la concientización de la problemática obtenida justificando y proyectando la universalidad de este programa de Salud en todos los RNV de la población ecuatoriana en las redes de salud pública y privada.

Los resultados obtenidos de este estudio buscan aportar el fortalecimiento del diagnóstico oportuno de ECM, prevención de morbimortalidad neonatal y secuelas neurológicas.

El informe del estudio será entregado al Programa de TAMEN del MSP, para mejoramiento continuo, que beneficiara directamente a todos los neonatos, padres y personal de salud de los ecuatorianos.

4. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el desempeño de TMN en la detección oportuna de las ECM en el Ecuador en el año?

¿Cuál es la prevalencia por tipo de trastorno y la distribución por características del niño y la madre de los trastornos metabólicos detectados en forma temprana desde enero a noviembre del 2014?

5. HIPÓTESIS

El Programa Nacional TAMEN del MSP del Ecuador alcanza coberturas superiores al 80%, pero con problemas de oportunidad.

La prevalencia de ECM en RNV del Ecuador en el período comprendido desde enero a noviembre del año 2014 es mayor para HC.

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el desempeño del TMN, medir la prevalencia por patología y describir la distribución por características del niño y la madre de los trastornos metabólicos detectados en forma temprana desde enero a noviembre del 2014.

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la cobertura, la oportunidad, calidad de datos y la subnotificación de datos del TMN por provincia y por Áreas de Salud en el Ecuador desde enero a noviembre del año 2014.
2. Estimar las prevalencias de ECM por tipo de enfermedad por provincias y Áreas de Salud de toma de muestras ajustadas por esfuerzo de tamizaje.
3. Describir las características demográficas de los casos confirmados de ECM sujetos a tamizaje en RN y de sus madres.
4. Evaluar las características operacionales de las pruebas de tamizaje utilizadas.
5. Evaluar la calidad de toma de primera muestra.

7. METODOLOGÍA

7.1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables	Definición Conceptual	Dimensión	Indicador	Escala/ Categorías
Cobertura de tamizaje metabólico neonatal	Es el número de niños tamizados vs niños nacidos vivos estimados		Porcentaje de niños tamizados /niños nacidos vivos x 100	Cuantitativa Optimo 100%
Lugar de tamizaje neonatal	Provincia y área de salud de toma de muestras	- Provincia -Área de salud	Lugar de toma de muestra	Cualitativa
Oportunidad de Tamizaje Metabólico Neonatal	Tiempo entre la fecha de recién nacido y fecha de la toma de la muestra	Fecha de nacimiento	Día/Mes / Año	Cuantitativa
		Fecha de la toma de muestra	Día/Mes / Año	Cuantitativa
		Tiempo entre toma de muestra y edad del paciente	Tiempo en días	Cuantitativa 0-4 días temprano 4-8 días óptimo 8-28días alargado
Tipo de enfermedad	Enfermedades congénito metabólicas Conocidos como EIM, son consecuencia de alteraciones bioquímicas de origen génico en la estructura o función de una proteína.	PKU	Ultramicroelisa:	Cualitativa <u>Primera prueba tamizaje</u> -Elevado - Negativo <u>Segunda prueba tamizaje</u> -Sospechoso -Negativo
			Fenilalanina en sangre (prueba confirmatoria)	<u>Tercera prueba tamizaje</u> -Confirmado Fenilalanina 20-139 umol/l
		Galactosemia	Ultramicroelisa	Cualitativa <u>Primera prueba tamizaje</u> -Elevado -Negativo <u>Segunda prueba tamizaje</u> -Sospechoso -Negativo
Galactosa total en sangre	<u>Tercera prueba tamizaje</u> Confirmado			

				*GALT galactosa 1 fosfato uridiltransferasa <5% y galactosa 1-fosfato 3.5-100 U/gHb GALK Y GALE: GALT galactosa 1 fosfato uridiltransferasa 10-50%
	<p>Endocrinopatías: Toda enfermedad que afecta las glándulas endocrinas.</p> <p>Trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol: Desórdenes hereditarios autosómico recesivos de la esteroidogénesis suprarrenal que provocan una disminución en la biosíntesis de cortisol que causa un incremento compensatorio de la secreción de la hormona corticotrópica.</p>	HC	Ultramicroelisa 2 pruebas (elevado-sospechoso)	Cualitativa <u>Primera prueba tamizaje</u> - Elevado - Negativo <u>Segunda prueba tamizaje</u> -Sospechoso -Negativo
			TSH, T4, en sangre (prueba confirmatoria)	<u>Tercera prueba tamizaje</u> -Confirmado TSH 0-15 uU/ml T4<0.6ng/dl
		HSC	Ultramicroelisa 2 pruebas (elevado-sospechoso)	Cualitativa <u>Primera prueba tamizaje</u> - Elevado - Negativo <u>Segunda prueba tamizaje</u> - Sospechoso - Negativo
			ACTH, Cortisol, 17OH, NA y K en sangre (prueba confirmatoria)	<u>Tercera prueba tamizaje</u> - Confirmado 17OH 0 – 30 nmol/l
Sexo biológico	Cualquier característica de la población neonatal que pueda ser medida o contada, es susceptible al análisis demográfico		Caracteres sexuales secundarios	Nominal Hombre Mujer indeterminado
Edad neonato al tamizaje			Días	
Lugar de nacimiento neonato			Provincias Ciudad Unidades de Salud	

Características Demográficas de la madre	Cualquier característica de la población de la madre que pueda ser medida o contada es susceptible al análisis demográfico.	Edad	Años cumplidos al momento de la prueba	Cuantitativa - Adolescente: 10- 20 años - Joven: 21– 35 años - Añosa: 35 - 59 años
		Lugar de residencia	- Provincias - Cantón - Ciudad	
Características operacional del tamizaje neonatal	Cualquier proceso que pretende determinar en un paciente la presencia de cierta condición patológica, no susceptible de ser observada directamente.	S	$\% = a/(a+c) \times 100$	
		E	$\% = d/(b+d) \times 100$	
		Vpp	$= a/(a+b)$	
		Vpn	$= d/(c+d)$	
		RV+	$P(T+/Enf)/P(T+N^{\circ} Enf)$	
		RV-	$P(T-/Enf)/P(T-N^{\circ} Enf)$	
		ÍJ	$IJ=S+E-1=S-(1-E)$	
Prevalencia	$\% = (a+c)/N \times 100$			

*Galactosemia clásica: deficiencia de galactosa -1- fosfatouridiltransferasa (GALT).

** Galactosemia tipo II: deficiencia de galactoquinasa (GALK).

*** Galactosemia tipo III: deficiencia de uridindifosfato galactosa 4'-epimerasa (GALE)

S: sensibilidad

E: especificidad

Vpp: valor predictivo positivo

Vpn: valor predictivo negativo

a: verdaderos positivos

b: falsos positivos

c: falsos negativos

d: verdadero negativos

N: población/universo

RV+: razón de verosimilitud para resultados positivos

RV- : razón de verosimilitud para resultados negativos

P: Probabilidad

Enf: enfermo

No Enf: no enfermo

T+: Test positivo

T-: Test negativo

IJ: índice de Youden, es diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos.

7.2 UNIVERSO Y MUESTRA

El universo constituye todos los RNV y la población de estudio son los RN desde los 4 a 28 días de vida que se realizaron la prueba del talón a nivel nacional desde enero a noviembre del 2014.

Para este estudio se utilizaron las bases de datos obtenidos de los archivos estadísticos del Programa TAMEN-MSP de todos los neonatos tamizados desde enero a noviembre del 2014 a nivel nacional. Las bases de datos fueron proporcionados por el laboratorio de TAMEN ubicado en la ciudad de Quito. El estudio se realizó en este período porque desde enero de 2014 el tamizaje fue obligatorio en la red de salud pública y privada.

7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión para el estudio fueron:

- Todos los neonatos que se realizaron la prueba del talón desde los 4 - 28 días de vida.
- Todos los neonatos que se realizaron el TMN del MSP del Ecuador a nivel nacional desde enero a noviembre del 2014.
- Neonatos sanos y patológicos.
- Cualquier sexo.

Los criterios de exclusión para el estudio fueron:

- Niños mayores de 1 mes.

- Niños incluidos en la base de datos de casos positivos, no tamizados del programa TAMEN. (Menores que tienen el diagnóstico clínico de ECM y que no se realizaron la prueba de papel filtro).

7.4. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional de corte transversal de archivos estadísticos, exploratorio, utilizando el método Wuildin Kleins, construcción de caso.

7.5. FUENTES DE INFORMACION

Se tomaron los datos de cuatro fuentes:

7.5.1. BASE DE DATOS DE RECIÉN NACIDOS TAMIZADOS

La información que se recolecta a partir de los formularios de registro (tarjetas de papel filtro) son digitadas en cada área de Salud en un programa de digitación en línea. Los formularios de autorización para la toma de muestra y registro se presentan en el Anexo 1. Los procedimientos de toma de muestra, sitios anatómicos de toma de muestra, insumos para la recolección, tiempo de toma según características del RN y llenado de formularios se describen en los Anexo 2 al 7.

Estos datos fueron proporcionados por el Programa TAMEN en una base de datos en el programa Excel y contiene las siguientes variables: provincia, área de salud y unidad operativa de tamizaje, identificación de la muestra, identificación del niño, fecha de nacimiento del niño tamizado, fecha de toma de la muestra, fecha de ingreso de datos TAMEN, peso al nacer, edad gestacional, tipo de alimentación, fecha de toma de la

muestra y tipo de toma de muestra (talón-cordón).

7.5.2. BASE DE DATOS DE CASOS CONFIRMADOS

El programa TAMEN entregó una base de datos de los casos confirmados con las siguientes variables:

- Cedula de identidad de la madre
- Identificación de la muestra
- Tipo de patología
- Categoría diagnóstica: incluido, detectado
- Lugar de tamizaje: provincia, área e institución
- Edad de niños confirmados
- Sexo biológico de recién nacidos confirmados
- Edad de la madre
- Lugar de nacimiento de la madre (provincia / cantón / parroquia)
- Lugar de residencia de la madre.
- Ciudad de residencia del caso confirmado
- Tratamiento (si-no)
- Medicina recibida por el RN para tratamiento de ECM,
- Gramaje del medicamento
- Fecha de última entrega
- Nombre del médico tratante
- Hospital de referencia

- Estado: fallecido (si-no)

Esta base de datos fue completada con información de la Base de Datos de RN tamizados particularmente para completar la siguiente información:

Para poder realizar el análisis bivariado de factores asociados a las ECM se identificaron los casos positivos en la base de datos de RN tamizados y se completó la información faltante: peso, fecha de nacimiento del RN, fecha de nacimiento de la madre, edad gestacional. Del total de 61 casos confirmados solo se pudieron aparear 28 casos tamizados, porque no se encontró información de los casos confirmados restantes. (33 casos)

7.5.3. BASE DE DATOS DE MUESTRAS MAL TOMADAS

Consolidado mensual del año 2014 con la siguiente información: Provincia, número de muestra, número de muestras mal tomadas, porcentaje de muestras mal tomadas, número de tamizados.

7.5.4. CONSOLIDADO DE POSITIVOS PARA PRIMERA Y SEGUNDA PRUEBA

El Programa TAMEN entregó un consolidado con los siguientes datos: (Tabla 5)

Tabla 5. Consolidado de casos positivos para primera y segunda prueba de TAMEN-MSP. Enero a noviembre 2014

AÑO 2014	ELEVADO	SOSPECHOSO
HSC	8961	4324
HC	168	63
Galactosemia	569	269
PKU	20	5

Fuente: TAMEN-MSP Ecuador 2014

Con estos datos se calculó los indicadores operacionales diagnósticos para primera prueba de tamizaje, asumiendo que la sensibilidad de la prueba es de 100%.

7.5. PROCESAMIENTO DE LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Con la información obtenida se calcularon los siguientes indicadores:

7.5.1. PREVALENCIA DE ECM

Para el cálculo de prevalencia se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Prevalencia ECM} = (\text{Número de casos confirmados} / \text{Numero de RN vivos estimados}) \times 100.000$$

El número de casos confirmados total y por provincias se obtuvo de la base de datos de confirmados.

El número de RNV estimados para el año 2014 total y por provincias se estimó a partir

del número de RN vivos reportados por el INEC en el Anuario de Estadísticas Vitales del 2010 y la tasa de crecimiento anual de la población.

7.5.2. COBERTURA, OPORTUNIDAD Y SUBNOTIFICACION

Cobertura

Para el cálculo de la cobertura se utilizó la siguiente fórmula:

Cobertura de tamizados = (Número de casos tamizados / Numero de RN vivos estimados) x 100

El número de casos tamizados total, por provincias, por regiones (sierra, costa, amazonía e insular) y por nivel de Unidad de Salud (hospitales o área de Salud) se obtuvo de la base de datos de RN tamizados.

El número de RN vivos estimados para el año 2014 total, por provincias, por regiones (sierra, costa, amazonía e insular) y por nivel de Unidad de Salud (Hospitales o área de Salud) fue el mismo que se utilizó para calcular la prevalencia (INEC).

Oportunidad

Se calcularon tres indicadores de oportunidad: oportunidad de la toma de muestra, oportunidad del registro.

Oportunidad de la toma

Para el cálculo de la oportunidad de la toma se utilizó la siguiente fórmula:

Oportunidad de la toma = Fecha de Muestra - Fecha de Nacimiento

Se utilizó el programa Excel que calculó la diferencia en días.

Se categorizó la oportunidad de toma de muestra de la siguiente manera:

- Temprano <4 días de vida
- A tiempo 4-7 días de vida
- Cordón fuera de rango 3-576 días de vida
- Cordón en el rango 0-24hs vida
- Tardío aceptable 8-30 días de vida
- Tardío extremo 31-365 días de vida
- Tardío fuera de rango > 365 días de vida
- No clasificado por edad gestacional: no datos
- Valor negativo menor a 0 (dato erróneo)

Oportunidad del registro

Para el cálculo de la oportunidad del registro de la información se utilizó la siguiente fórmula:

Oportunidad de la toma = (Fecha de registro – Fecha de Nacimiento del RN)

Se utilizó el programa Excel que calculó la diferencia en días.

Se categorizó la oportunidad de registro de la siguiente manera:

- 0 a 2 días

- 3 a 7 días
- 8 a 30 días
- 31 a 360 días
- Datos erróneos

Subnotificación

Para el cálculo del porcentaje de subnotificación se utilizó la siguiente fórmula:

Porcentaje de Subnotificación = $\frac{\text{Número de RN tamizados} - \text{Número de RN tamizados reportados en el concentrado mensual}}{\text{Número de RN tamizados reportados en el concentrado mensual}} \times 100$.

El numerador se obtuvo de la base de datos detallada de tamizados total y por provincias y el denominador del concentrado mensual de muestras mal tomadas que reporta también el total de muestras realizadas.

Se utilizó el programa Excel que calculó la diferencia en porcentaje.

7.5.3 CARACTERÍSTICAS OPERACIONALES DE LAS PRUEBAS DE TAMIZAJE

Con el consolidado entregado por el Programa TAMEN se diseñó una tabla de 2 x 2 para el total de ECM que se presenta a continuación. (Tabla 6)

Tabla 6. Tabla 2x2 para el total de ECM. Ecuador. Enero a noviembre 2014.

Primera Prueba	Estándar de Referencia		Total
	Positivos	Negativos	
Positivos	61 (VP)	9657 (FP)	9718
Negativos	0 (FN)	216204 (VN)	216204
Total	61	225861	225922

Elaborado por: Autores

Fuente: Base datos TAMEN-MSP y casos positivos

Se tamizaron un total de 222922, de los cuales se confirmaron 61. Asumiendo que la primera prueba de tamizaje tiene una sensibilidad de 100% se estimó los Verdaderos Positivos (VP), los Falsos Positivos (FP), los Falsos Negativos (FN) y los Verdaderos Negativos (VN).

7.5.4 CALIDAD DE DATOS Y MUESTRAS MAL TOMADAS

Se calcularon dos indicadores:

Calidad de datos

Para identificar valores fuera de rango superiores o inferiores se utilizaron los datos no corregidos de la base de datos de RN tamizados. Se utilizaron las siguientes categorías:

Según peso al nacer

Peso fuera de rango superior: Mayor a 5000gr.

Peso fuera de rango inferior: Menor a 500gr.

Según edad gestacional:

Edad gestacional en rango superior: mayor a 42 semanas de gestación.

Edad gestacional en rango inferior: menor a 21 semanas de gestación.

Para el cálculo de calidad de datos se utilizaron las siguientes fórmulas:

Calidad de datos según peso al nacer = (Número de niños tamizados con valores en rango superior e inferior / Numero de RN tamizados) x 100

Calidad de datos según edad gestacional = (Número de niños tamizados con edad gestacional en rango superior e inferior / Numero de RN tamizados) x 100

El número de casos obtenidos por peso al nacer y edad gestacional fuera de rango superior e inferior se obtuvo de la base de datos de RN tamizados.

Muestras mal tomadas

Para el cálculo del porcentaje de muestras mal tomadas se utilizó la siguiente fórmula:

Muestras mal tomadas = (Número de muestras mal tomadas / Número de muestras tomadas) x 100

El número de casos obtenidos de muestras mal tomadas por provincias se obtuvo de la base de datos del consolidado mensual de muestras mal tomadas.

7.6. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

7.6.1. LIMPIEZA DE BASE DE DATOS

Se utilizó la base de datos obtenidos de fuentes secundarias, para recolección y análisis de datos.

La Base de datos de RN tamizados se obtuvo en formato Excel, se registraron datos erróneos y datos vacíos de las variables fecha de nacimiento, fecha de toma de muestra edad gestacional, peso al nacer e identificación de la madre de los niños tamizados.

Para la oportunidad de toma de muestra se corrigieron las fechas que presentaban años y meses discrepantes entre la fecha de nacimiento y toma de muestra.

Para la cobertura por áreas de salud fue necesario corregir y agrupar las provincias de tamizaje y áreas de salud tomando como referencia los datos de lugar de la Unidad operativa de Salud donde se realizó el tamizaje.

Las edades gestacionales se corrigieron en función del peso al nacer y viceversa.

La Base de datos de casos confirmados se obtuvo en formato Excel, se registraron datos vacíos y erróneos de las variables identificación de la madre, código de muestra, fecha y lugar de nacimiento del niño y de la madre y lugar de toma de la muestra.

Para el análisis de características demográficas de casos positivos fue necesario ingresar en el sistema TAMEN (201.219.3.112), en el icono de consulta de ciudadanía para la confirmación de datos.

7.6.2. TÉCNICA DE ANÁLISIS

El procesamiento de datos se realizó en los programas Epi Info 7, SPSS v. 19 y Epidat 3.1.

En EpiInfo se realizó el análisis descriptivo univariado y bivariado. En el análisis univariado para variables cualitativas se calcularon porcentajes y para variables cuantitativas media y desviación estándar (DE) y mediana y RIQ.

Para el análisis bivariado para evaluar factores de riesgo asociados a ECM se utilizó: OR para asociaciones de variables cualitativas con cualitativas con IC95% y como prueba de significación estadística el Chi2. Para variables cualitativas con cuantitativas se utilizó diferencia de promedios, y como pruebas de significación estadística ANOVA Kruskal Wallis (no paramétrico) e IC 95% de la diferencia de medias.

Para el análisis multivariado se utilizó el programa SPSS con licencia de la PUCE. Se realizó una regresión logística con modelaje paso a paso. Se incluyeron en el modelo todas las variables que presentaron valores de p menores a 0,20. Se consideró como estadísticamente significativa a las asociaciones que presentaron valores de $p < 0,05$.

Para el análisis de las características operacionales de las pruebas diagnósticas del proyecto Nacional de TMN, se utilizó el programa EPIDAT en la opción pruebas diagnósticas y se calcularon los siguientes indicadores con sus respectivos intervalos de confianza:

Sensibilidad (%)
Especificidad (%)
Índice de validez (%)
Valor predictivo + (%)
Valor predictivo - (%)
Prevalencia (%)
Índice de Youden
Razón de verosimilitud +
Razón de verosimilitud -

8. ASPECTOS BIOÉTICOS

8.1. PRINCIPIO DE BENEFICIENCIA

El presente trabajo está encaminado a evaluar el desempeño del Programa TAMEN del MSP del Ecuador desde enero a noviembre del año 2014, determinando la prevalencia, la cobertura, la oportunidad, las características demográficas, y las características operacionales de los neonatos con trastornos endocrinos metabólicos detectados en forma temprana. El beneficio será directamente para los pacientes, los profesionales de salud, el personal que se encuentran involucrados en el Programa del TAMEN del MSP del Ecuador y para las autoras como aporte investigativo y para concientización de la problemática de las ECM en el Ecuador a través de estos indicadores y proyectar la importancia de la universalidad de este programa en el Ecuador en instituciones públicas y privadas, fortaleciendo el diagnóstico oportuno para prevención de morbimortalidad neonatal y secuelas neurológicas.

Considerando que el estudio se obtuvo de fuente secundaria, no produce ningún daño y molestias a los involucrados de la muestra, la información obtenida de las bases de datos se mantendrá bajo confidencialidad por parte de las autoras y directores de tesis. El presente trabajo está exento de aprobación del comité de bioética ya que el estudio fue desarrollado por fuente secundaria que no involucró sujetos humanos.

El Programa Nacional de TMN entregó la información necesaria precautelando la confidencialidad de la información de las familias y los niños a quienes se les realizó la toma de muestra de tamizaje neonatal a través de documento de confidencialidad

firmado por parte de las autoras.

La información del Programa TAMEN para el presente estudio es confidencial y se manejó a través de codificación y de numeración de la muestra seleccionada, se ingresó y manejó la información a través de resultados de datos estadísticos.

La información y resultados se expusieron en la disertación del trabajo final de tesis de las investigadoras.

9. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

9.1. RECURSOS NECESARIOS

9.1.1. RECURSOS HUMANOS

El equipo de investigación estuvo conformado por las Autoras de la tesis, el Asesor Metodológico y el Director Académico, quienes son docentes de la PUCE y se contó con la colaboración y participación del equipo del Programa de TAMEN del Ecuador.

9.1.2. RECURSOS MATERIALES

La fuente de información secundaria se obtuvo de la recolección de datos del Programa de TAMEN del MSP del Ecuador. Las Autoras suministraron los documentos, anexos impresos y papelería para la recolección de los datos, así como los computadores y memorias flash para el análisis de datos y realización del informe final. Los libros médicos, revistas médicas y otros documentos científicos fueron facilitados por la Biblioteca de la PUCE.

9.1.3. PRESUPUESTO

Los gastos de movilización, internet, papelería e informe final fueron financiados por las Autoras.

RUBRO	COSTO
Papelería	\$300
Internet	\$200
Movilización	\$600
Informe final	\$400
Total	\$1500

9.2. CRONOGRAMA

MES/N° SEMANAS	NOVIEMBRE				DICIEMBRE				ENERO				FEBRERO				MARZO				ABRIL				MAYO				JUNIO			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Diseño de formulación de protocolo	■	■	■	■																												
Prueba de instrumentos					■	■	■	■																								
Solicitud de información									■	■	■	■																				
Procesamiento de datos													■	■	■	■																
Análisis de datos																	■	■	■	■	■	■	■	■								
Elaboración del primer borrador																									■	■	■	■				
Elaboración del reporte final																													■	■	■	■

10. RESULTADOS

Entre el mes de enero a noviembre del año 2014, se analizaron 225.922 muestras tamizadas a nivel nacional en el Ecuador.

10.1. PREVALENCIA

Se encontró una prevalencia de ECM de 17,53 por 100.000 Nacidos Vivos (Anexo 8).

De las cuatro patologías estudiadas el HC presenta la prevalencia más alta (12,07 x 100.000 NV), seguido de PKU (2,59 x 100.000 NV), HSC (2.01 x 100.000 NV) y Galactosemia (0.86 X 100.000 NV).

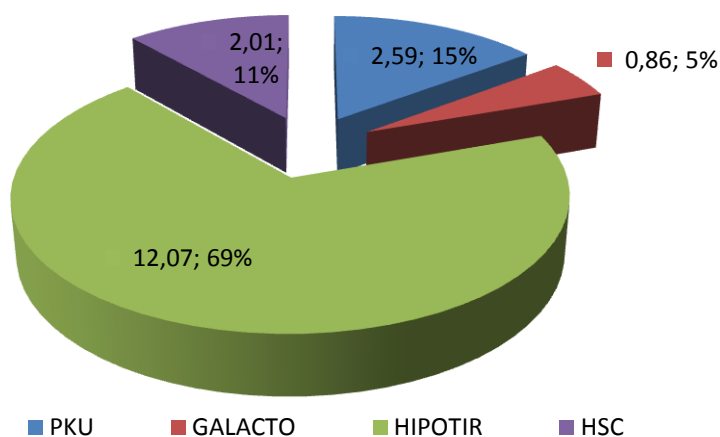


Gráfico 3. Prevalencia de ECM. Tasas por 100.000 NV. Ecuador, enero a noviembre del 2014.

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TAMEN Ecuador 2014

La prevalencia más alta de las ECM presentó la amazonía (25.98 x 100.000 NV) seguida de la sierra (20.42 X 100.000 NV). Esta mayor prevalencia esta dado fundamentalmente por HC que presentó mayor prevalencia en la amazonía y con prevalencias similares en sierra y costa. En relación a PKU la prevalencia fue mucho mayor en la sierra que en la costa, la galactosemia presentó mayor prevalencia en la costa y en segundo lugar la región insular, tanto la PKU como la galactosemia no reportaron casos en la amazonía ni región insular. Llama la atención que la HSC solo presentó casos en la sierra comparado con la costa, amazonía y la región insular que no registraron casos. (Tabla 7)

Tabla 7. Prevalencia de ECM por regiones del Ecuador. Tasas por 100.000 NV, enero a noviembre del 2014.

REGION	Costa	Sierra	Amazonia	Insular
ECM	13.53	20.42	25.98	0.00
HC	10.71	10.89	25.98	0.00
PKU	1.69	4.08	0.00	0.00
Galactosemia	1.13	0.68	0.00	0.00
HSC	0	4.77	0	0

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TMN Ecuador 2014

10.2. COBERTURAS, OPORTUNIDAD Y SUBNOTIFICACION DE TAMIZAJE

10.2.1. COBERTURA

La cobertura nacional del TMN fue de 64.92%. La mayor cobertura presentó la provincia de Santo Domingo de los Tsáchilas (88.49%), seguida de Tungurahua (70.98%) y en tercer lugar la Provincia de Guayas (70.28%). Provincias como Azuay,

Carchi, Chimborazo, El Oro, Esmeraldas, Imbabura, Loja, Pichincha y Santa Elena presentaron coberturas de tamizaje entre 60 al 80%; el resto de provincias presentaron coberturas por debajo del 60%, entre las más bajas Morona Santiago y Galápagos.

(Grafico 4)

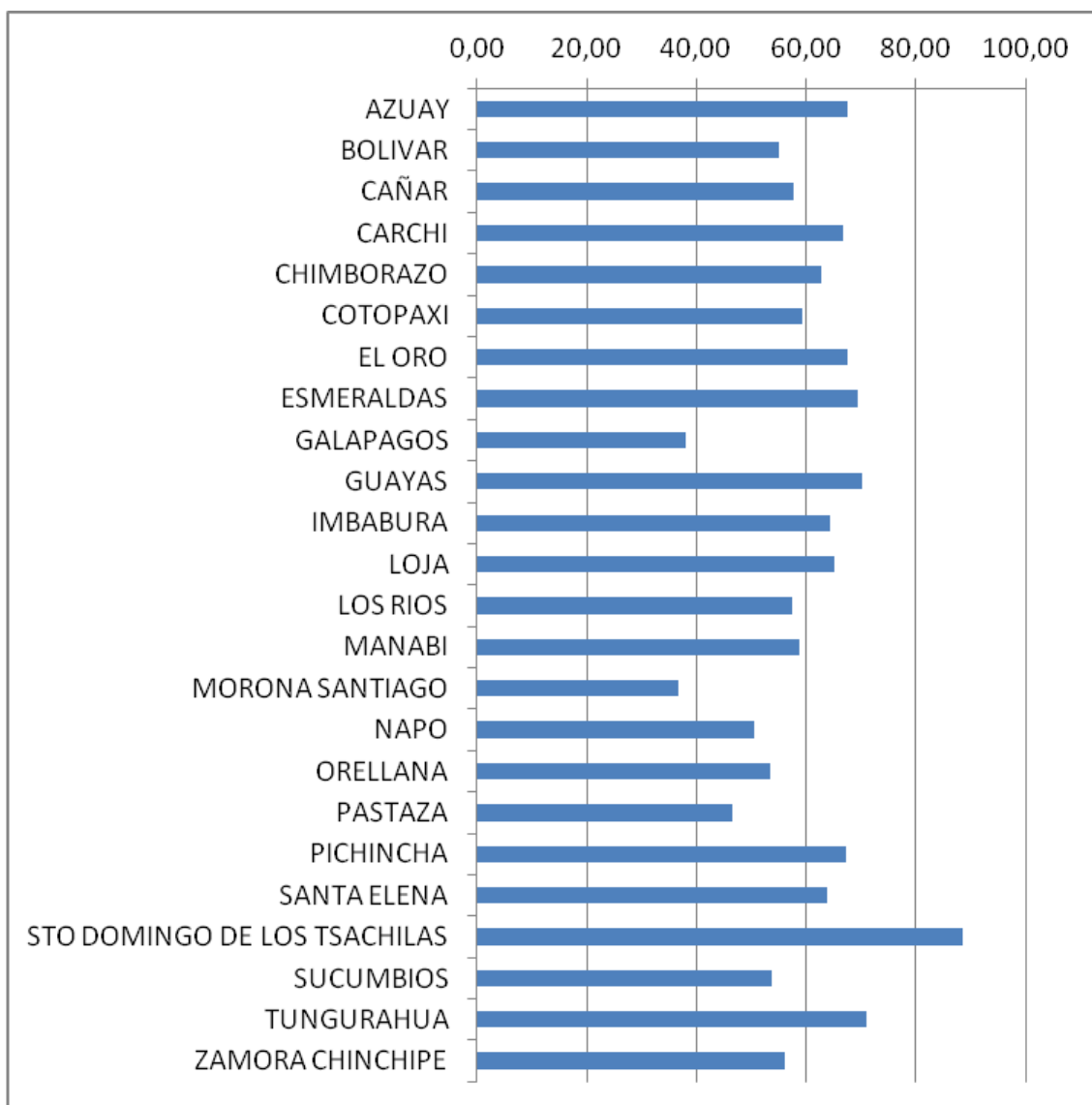


Grafico 4. Coberturas de TMN por Provincias del Ecuador, enero a noviembre del 2014.

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TAMEN-MSP Ecuador 2014

Agrupando por regiones se evidencia que la región costa presenta una mayor tasa de cobertura (80.80%), seguida de la región amazónica (55,37%) y sierra (53,11%) y región insular con la más baja tasa de cobertura. (Tabla 8)

Tabla 8. Porcentaje y Tasas de Coberturas de TMN por Regiones del Ecuador, enero a noviembre del 2014.

REGION (n=225922)	No	%	Tasas Cobertura %
Sierra	94198	41.69	53,11
Costa	118694	52.54	80,80
Oriente	12788	5.66	55,37
Insular	242	0.11	38,05

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TAMEN-MSP Ecuador 2014

Cerca del 21% de áreas de salud superan el 80% de cobertura de niños tamizados; un tercio de áreas de salud tuvieron cobertura entre el 60 a 79% y el resto de áreas tuvieron coberturas debajo del 60%. (Tabla 9)

Tabla 9. Número de Áreas de Salud por Rango de Coberturas de TMN. Ecuador, enero a noviembre del 2014.

RANGO DE COBERTURA	No Áreas	%
10 A 19%	3	1,79%
20 A 39%	8	4,76%
40 A 59%	65	38,69%
60 A 79%	57	33,93%
80 A 100%	22	13,10%
>100%	13	7,74%
Total	168	100,00%

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TMN Ecuador 2014

Analizando la contribución de los lugares de tamizaje, la mayoría se tamizaron en primer y según nivel de atención en salud y un bajo porcentaje de niños se tamizaron en hospitales. (Tabla 10).

Tabla 10. Coberturas de TMN por Áreas de Salud y Hospitales del Ecuador, enero a noviembre del 2014.

LUGAR	Nº	%	IC 95%
Áreas	211092	93,44%	93,33-93,54%
Hospital	14830	6,56%	6,46% -6,67%
Total	225922	100,00%	----

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TMN Ecuador 2014

10.2.2 OPORTUNIDAD

Más de la mitad de los niños se tamizaron a tiempo (52.3%), un porcentaje considerable se realizó la toma de muestra de 8 a 30 días de vida (41.16%), y un bajo porcentaje de niños, se realizó la toma de muestra antes de los 4 días y más de 31 días de vida.

Existe un porcentaje pequeño de niños (1068) que se les tomo la muestra en cordón umbilical, de estos 664 niños (0.29 %) corresponden a una toma de muestra de 0 a 24 horas de vida y los demás 352 niños (0.16%) se hicieron la toma de muestra de 3 a 576 días. (Tabla 11)

Se observa que cerca del 70% de niños fueron registrados en el sistema a tiempo, el 22.7% lo hicieron dentro de 3 a 7 días. Los demás niños tamizados fueron registrados en un bajo porcentaje en forma tardía mayor a 8 días. (Tabla 11)

Tabla 11. Oportunidad de la toma de muestra desde la fecha de nacimiento de los RN tamizados hasta el registro de datos de los niños tamizados en el Programa TAMEN. Ecuador, enero a noviembre del 2014.

VARIABLE	No	%
Oportunidad de la muestra (n= 225922)		
Temprano <4 días de vida	4298	1.90
A tiempo 4-7 días de vida	118108	52.28
Cordón fuera de rango 3-576 días de vida	352	0.16
Cordón en el rango 0-24hs vida	664	0.29
Tardío aceptable 8-30 días de vida.	92996	41.16
Tardío extremo 31-365 días de vida	9165	4.06
Tardío fuera de rango > 365 días de vida	201	0.09
No clasificado por edad gestacional: no datos	70	0.03
Valor negativo menor a 0	68	0.03
Oportunidad de registro (n= 225922)		
0 a 2 días	157346	69.60
3 a 7 días	51199	22.70
8 a 30 días	15768	7.00
31 a 360 días	1591	0.70
Datos erróneos	18	0.00

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TMN Ecuador 2014

10.2.3. SUBNOTIFICACIÓN

En el cálculo de subnotificación se encontró que existía un bajo porcentaje de niños tamizados (6.44%) que no se registran en la base de datos de niños tamizados. Las provincias con mayor porcentaje de subnotificación fueron Zamora Chinchipe (21,91%), en segundo lugar Bolívar (12,57%) y en tercer lugar la provincia de Morona Santiago (10,75%). El resto de provincias tuvieron una subnotificación de niños tamizados por debajo del 10%. (Tabla 12)

Tabla 12. Porcentaje de casos subnotificados del registro de datos de los niños tamizados del Programa TAMEN. Ecuador, enero a noviembre del 2014.

PROVINCIA	Concentrado mensual	Registro tamizados	Subnotificación	
	Nº	Nº	Nº registrados	%
Azuay	13459	12505	954	7.09
Bolívar	2653	2330	323	12.17
Cañar	4030	3678	352	8.74
Carchi	2641	2407	234	8.86
Chimborazo	7105	6635	470	6.61
Cotopaxi	6720	6297	423	6.30
El Oro	10483	9600	883	8.42
Esmeraldas	8701	8018	683	7.85
Galápagos	244	242	2	0.88
Guayas	58245	55101	3144	5.40
Imbabura	6918	6555	363	5.25
Loja	7439	6998	441	5.93
Los Ríos	12083	11295	788	6.52
Manabí	22349	20745	1604	7.18
Morona Santiago	2402	2144	258	10.75
Napo	2172	2000	172	7.91
Orellana	2712	2442	270	9.96
Pastaza	1552	1430	122	7.88
Pichincha	40805	38853	1952	4.78
Santa Elena	5901	5578	323	5.47
Santo Domingo	8891	8357	534	6.01
Sucumbíos	3041	2958	83	2.73
Tungurahua	8598	7940	658	7.65
Zamora Chinchipe	2323	1814	509	21.91
Total	241467	225922	15545	6.44

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TMN Ecuador 2014

10.3. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS TAMIZADOS

En relación al tipo de alimentación que recibieron los niños tamizados, cerca del 80% recibió alimentación con leche materna, seguido de alimentación mixta (19.82%) y otros con un porcentaje bajo recibieron leche de fórmula parenteral, leche de vaca, etc.

Según la edad gestacional, se observó que la mayoría de los niños tamizados fueron RN a término (93.41%), los demás corresponden a porcentajes bajos de RN pretermino, posttermino y datos no registrados de edad gestacional.

En lo relacionado al peso al nacer, la mayoría de los niños tamizados, fueron de peso normal (75.93%) y de peso elevado (16.1%), el porcentaje restante corresponde a prematuros y pesos fuera de rango. (Tabla 13)

Tabla 13. Tipo de alimentación, edad gestacional y peso al nacer de los niños tamizados del Programa Nacional TAMEN. Ecuador, enero a noviembre del 2014.

VARIABLE	N°	%
Alimentación (n=225922)		
Fórmula	3156	1.40
Leche de vaca	111	0.05
Materna	177190	78.61
Mixta	44665	19.82
Otra	64	0.03
Parenteral	211	0.09
No dato	525	0.23
Edad gestacional (n=225922)		
Rn posttermino	1489	0,66
Rn a término	211033	93,41
34 a 36 SG	10871	4,81
32 a 33 SG	1475	0,65
28 a 31SG	884	0,39
21 a 27 SG	100	0,04
No dato	70	0,03
Peso al nacer (n=225922)		
Peso normal	171548	75,93
Bajo peso	16596	7,35
Muy bajo peso	945	0,42
Extremo bajo peso	174	0,08
Peso elevado	36355	16,10
Peso fuera rango inferior	55	0,02
Peso fuera rango superior	249	0,11

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TMN Ecuador 2014

10.4. CARACTERISTICAS DE CASOS POSITIVOS

Desde enero a noviembre del año 2014, se analizaron 225.922 muestras tamizadas a nivel nacional en el Ecuador. Se confirmaron 61 casos positivos con ECM; de estos 61 casos, solo 28 casos fueron registrados en la base de datos de niños tamizados.

El mayor porcentaje de casos fue de HC (68.85%), seguido de PKU (14.75%), HSC (11.48%) y finalmente Galactosemia (4.92%).

De los 61 casos positivos registrados de ECM, el 83.6%, fueron casos detectados mediante la prueba del tamizaje neonatal, mientras que el 16.39% fueron casos incluidos en la base de datos de los casos positivos y corresponden a niños que no se realizaron la prueba del talón. (Tabla 14)

Tabla 14. Frecuencia, porcentaje de las ECM y clasificación de casos positivos del Programa TAMEN. Ecuador, enero a noviembre del 2014.

VARIABLE	Nº	%
Patología (n=61)		
PKU	9	14.75
Galactosemia	3	4.92
HSC	7	11.48
HC	42	68.85
Clasificación (n=61)		
Caso detectado	51	83.61
Caso Incluido	10	16.39

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TMN Ecuador 2014

La mayoría de las madres de niños con ECM corresponden a madres jóvenes (67,27 %), seguidos por madres adolescentes y un bajo porcentaje se presentaron en niños con madres añosas. El promedio de edad de la madre fue de 24 años, la mediana de 21 años.

Según la provincia de nacimiento de la madre de niños positivos corresponde a la Provincia de Pichincha (13.11%), seguido de la provincia del Guayas (11.48%) y El Oro (9.84%), el resto de provincias se encuentran por debajo del 7%. La mayoría de las madres son oriundas de la región sierra, seguido de la región costa, y en un bajo porcentaje para la región amazónica. (Tabla 15)

Tabla 15. Edad, provincia y región de nacimiento de la madre de los niños positivos para ECM del Programa Nacional TAMEN. Ecuador, enero a noviembre del 2014.

VARIABLE	Nº	%
Edad (n=55)		
Adolescentes	16	29.09
Jóvenes	37	67.27
Añosas	2	3.64
Promedio (DE)	24 años (6,1775)	
Mediana (RIQ)	21 años (19-28 años)	
Provincia (n=61)		
Azuay	4	6,56
Chimborazo	4	6,56
Cotopaxi	3	4,92
El Oro	6	9,84
Esmeraldas	1	1,64
Guayas	7	11,48
Imbabura	3	4,92
Loja	4	6,56
Los Ríos	3	4,92
Manabí	4	6,56
Morona Santiago	3	4,92
Napo	2	3,28
Pichincha	8	13,11
Santa Elena	1	1,64
Santo Domingo	2	3,28
Sucumbíos	1	1,64
Tungurahua	4	6,56
No dato	1	1,64
REGIONES (n=61)		
Costa	22	36,07
Sierra	32	52,46
Oriente	6	9,84
No dato	1	1,64

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TAMEN- MSP. Ecuador 2014

En la descripción de sexo observamos que el mayor porcentaje de casos positivos corresponde al sexo femenino. La mayoría de los niños recibió leche materna, menos de la cuarta parte recibió alimentación mixta y un porcentaje menor al 5% recibió fórmula exclusiva. Se evidenció que la mayoría de niños fueron de peso normal al nacer, seguidos en un porcentaje menor al 20% de niños con peso elevado al nacer y bajo peso al nacer (11.48%). El peso promedio fue de 2909 gr. y la mediana fue de 3120 gr. (Tabla 16)

Tabla 16. Sexo, tipo de alimentación, edad gestacional y peso al nacer de los niños positivos para ECM del Programa Nacional TAMEN. Ecuador, enero a noviembre del 2014.

VARIABLE	N°	%
Sexo (n=61)		
Femenino	33	54.10
Masculino	23	37.70
No dato	5	8.20
Alimentación (n=61)		
Fórmula	3	4.92
Materna	41	67.21
Mixta	12	19.67
No dato	5	8.20
Peso al nacer (n=61)		
Elevado	11	18.03
Normal	38	62.30
Bajo peso	7	11.48
No dato	5	8.20
Promedio (DE)	2909gr (494,3)	
Mediana (RIQ)	3120gr (2875gr-3490gr)	

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TMN Ecuador 2014

En lo correspondiente al lugar de nacimiento de los casos positivos, el mayor porcentaje se registró en la provincia del Guayas, seguido de El Oro y en tercer lugar la provincia del Pichincha, el resto de provincias tienen un porcentaje menor al 7%. Las regiones de mayor frecuencia fueron la costa y sierra con porcentajes casi similares, seguidos del oriente, la región insular no presentó casos. La mayoría fueron detectados a través de

tamizaje en primer y segundo nivel de atención en salud (80.33%), los demás casos en unidades hospitalarias. (Tabla 17)

Tabla 17. Provincia de nacimiento, región de origen y lugar de detección de los niños positivos para ECM del Programa Nacional TAMEN. Ecuador, enero a noviembre del 2014.

VARIABLE	Nº	%
Provincia (n=61)		
Azuay	4	6,56
Chimborazo	4	6,56
Cotopaxi	3	4,92
El Oro	6	9,84
Esmeraldas	1	1,64
Guayas	10	16,39
Imbabura	1	1,64
Loja	4	6,56
Los Ríos	2	3,28
Manabí	4	6,56
Morona Santiago	3	4,92
Napo	2	3,28
Pichincha	5	8,20
Santa Elena	1	1,64
Santo Domingo	2	3,28
Sucumbios	1	1,64
Tungurahua	3	4,92
No dato	5	8,20
Región (n=61)		
Costa	24	39.34
Sierra	26	42.62
Oriente	6	9.84
No dato	5	8.20
Lugar de detección (n=61)		
Área de salud	49	80.33
Hospital	7	11.48
No dato	5	8.20

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TMN Ecuador 2014

10.5. FACTORES DE RIESGO DE ECM

Para el total de ECM se encontró mayor riesgo en la amazonía ecuatoriana en relación a costa, sierra y región insular con una diferencia estadísticamente significativa (Valor p 0.017). Esta diferencia estadísticamente significativa también se encuentra en HSC.

En relación a PKU, galactosemia e HC no presentaron una diferencia estadísticamente significativa en relación a las regiones del Ecuador. Sin embargo para PKU solo la costa presenta casos y para galactosemia solo la sierra presenta casos. (Tabla 18)

Tabla 18. Riesgo de ECM a nivel nacional por regiones y por patologías. Ecuador, enero a noviembre del 2014.

VARIABLE	POSITIVO	%	NEGATIVO	%	Valor p
ECM (n=225922)					
Sierra (n=102555)	15	0,015	102540	99,99	0,017
Costa (n=110337)	8	0,007	110329	99,99	
Oriente (n=12788)	5	0,039	12783	99,96	
Insular (n=242)	0	0,000	242	100,00	
PKU (n=225922)					
Sierra (n=102555)	0	0,0000	102555	100,00	0,55
Costa (n=110337)	2	0,0018	110335	99,99	
Oriente (n=12788)	0	0,0000	12788	100,00	
Insular (n=242)	0	0,0000	242	100,00	
Galactosemia (n=225922)					
Sierra (n=102555)	1	0.0009	10255	99.99	0.75
Costa (n=110337)	0	0.0000	110337	100,00	
Oriente (n=12788)	0	0,0000	12788	100,00	
Insular (n=242)	0	0,0000	242	100,00	
HSC (n=225922)					
Sierra (n=102555)	6	0.0058	102549	99,99	<0.0001
Costa (n=110337)	0	0,0000	110337	100,00	
Oriente (n=12788)	5	0.0390	12783	99,96	
Insular (n=242)	0	0.0000	242	100,00	
HC (n=225922)					
Sierra (n=102555)	8	0.0078	102547	99,99	0.72
Costa (n=110337)	6	0.0054	110331	99,99	
Oriente (n=12788)	0	0.0000	12788	100,00	
Insular (n=242)	0	0.0000	242	100,00	

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TAMEN Ecuador 2014

No se encontró riesgo de ECM según el peso al nacer. (Tabla 19)

Tabla 19. Riesgo de ECM según peso al nacer. Ecuador, enero a noviembre del 2014.

VARIABLE	POSITIVO	%	NEGATIVO	%	Valor p
PESO AL NACER POR PATOLOGIAS					
PKU (n=225922)					
Peso normal (n=171548)	2	0,0011	171546	99,99	0.99
Bajo peso (n=16596)	0	0,0000	16596	100,00	
Muy bajo peso (n=945)	0	0,0000	945	100,00	
Extremo bajo peso (n=174)	0	0,0000	174	100,00	
Peso elevado (n=36355)	0	0,0000	36355	100,00	
Peso fuera rango inferior (n=55)	0	0,0000	55	100,00	
Peso fuera rango superior (n=249)	0	0,0000	249	100,00	
Galactosemia(n=225922)					
Peso normal (n=171548)	1	0,0005	171547	99,99	0.99
Bajo peso (n=16596)	0	0,0000	16596	100,00	
Muy bajo peso (n=945)	0	0,0000	945	100,00	
Extremo bajo peso (n=174)	0	0,0000	174	100,00	
Peso elevado (n=36355)	0	0,0000	36355	100,00	
Peso fuera rango inferior (n=55)	0	0,0000	55	100,00	
Peso fuera rango superior (n=249)	0	0,0000	249	100,00	
HSC (n=225922)					
Peso normal (n=171548)	4	0,0023	171544	99,99	0.36
Bajo peso (n=16596)	2	0,0120	16594	100,00	
Muy bajo peso (n=945)	0	0,0000	945	100,00	
Extremo bajo peso (n=174)	0	0,0000	174	100,00	
Peso elevado (n=36355)	0	0,0000	36355	100,00	
Peso fuera rango inferior (n=55)	0	0,0000	55	100,00	
Peso fuera rango superior (n=249)	0	0,0000	249	100,00	
HC (n=225922)					
Peso normal (n=171548)	11	0,0064	171537	99,99	0.67
Bajo peso (n=16596)	2	0,0120	16594	100,00	
Muy bajo peso (n=945)	0	0,0000	945	100,00	
Extremo bajo peso (n=174)	0	0,0000	174	100,00	
Peso elevado (n=36355)	6	0,0165	36349	100,00	
Peso fuera rango inferior (n=55)	0	0,0000	55	100,00	
Peso fuera rango superior (n=249)	0	0,0000	249	100,00	

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TAMEN-MSP Ecuador 2014

En la HSC se observó que la mayoría de pacientes fueron prematuros moderado y a término con una diferencia estadísticamente significativa (Valor p =0.0005). (Tabla 20)

Tabla 20. Riesgo de ECM según edad gestacional. Ecuador, enero a noviembre del 2014.

VARIABLE	POSITIVO	%	NEGATIVO	%	Valor p
EDAD GESTACIONAL					
PKU (n=225922)					
A termino (n=211033)	2	0,0009	211008	99,99	0.99
34 a 36 SG. (n=10871)	0	0,0000	10870	99,99	
32 a 33 SG (n=1475)	0	0,0000	1474	99,93	
28 a 31 SG (n=884)	0	0,0000	884	100,00	
21 a 27 SG (n=100)	0	0,0000	100	100,00	
Postermينو (n=1489)	0	0,0000	1488	99,93	
No dato (n=70)	0	0,0000	70	100,00	
GALACTOSEMIA (n=225922)					
A termino (n=211033)	1	0,0005	211008	99,99	1
34 a 36 SG. (n=10871)	0	0,0000	10870	99,99	
32 a 33 SG (n=1475)	0	0,0000	1474	99,93	
28 a 31 SG (n=884)	0	0,0000	884	100,00	
21 a 27 SG (n=100)	0	0,0000	100	100,00	
Postermينو (n=1489)	0	0,0000	1488	99,93	
No dato (n=70)	0	0,0000	70	100,00	
HSC (n=225922)					
A termino (n=211033)	5	0,0024	211008	99,99	0,0005
34 a 36 SG. (n=10871)	0	0,0000	10870	99,99	
32 a 33 SG (n=1475)	1	0,0678	1474	99,93	
28 a 31 SG (n=884)	0	0,0000	884	100,00	
21 a 27 SG (n=100)	0	0,0000	100	100,00	
Postermينو (n=1489)	0	0,0000	1488	99,93	
No dato (n=70)	0	0,0000	70	100,00	
HC(n=225922)					
A termino (n=211033)	17	0,0081	211008	99,99	0.38
34 a 36 SG. (n=10871)	1	0,0092	10870	99,99	
32 a 33 SG (n=1475)	0	0,0000	1474	99,93	
28 a 31 SG (n=884)	0	0,0000	884	100,00	
21 a 27 SG (n=100)	0	0,0000	100	100,00	
Postermينو (n=1489)	1	0,0672	1488	99,93	
No dato (n=70)	0	0,0000	70	100,00	

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TMN Ecuador 2014

Se observó que la mayoría de los niños con HC fueron alimentados con leche mixta con una diferencia estadísticamente significativa. (Valor p 0.0018), lo cual carece de importancia. (Tabla 21)

Tabla 21. Riesgo de ECM según el tipo de alimentación. Ecuador, enero a noviembre del 2014.

VARIABLE	POSITIVO	%	NEGATIVO	%	Valor p
ALIMENTACION					
PKU (n=225922)					
Fórmula Neonatal (n=3156)	0	0,0000	3156	100,00	0.97
Leche De Vaca (n=111)	0	0,0000	111	100,00	
Materna (n=177190)	1	0,0005	177169	99,99	
Mixta (n=44665)	1	0,0022	44659	99,99	
Otra (n=64)	0	0,0000	64	100,00	
Parenteral (n=211)	0	0,0000	211	100,00	
No dato (n=525)	0	0,0000	524	99,81	
GALACTOSEMIA (n=225922)					
Fórmula Neonatal (n=3156)	0	0,0000	3156	100,00	0.66
Leche De Vaca (n=111)	0	0,0000	111	100,00	
Materna (n=177190)	0	0,0000	177169	99,99	
Mixta (n=44665)	1	0,0022	44659	99,99	
Otra (n=64)	0	0,0000	64	100,00	
Parenteral (n=211)	0	0,0000	211	100,00	
No dato (n=525)	0	0,0000	524	99,81	
HSC (n=225922)					
Fórmula Neonatal (n=3156)	0	0,0000	3156	100,00	0.94
Leche De Vaca (n=111)	0	0,0000	111	100,00	
Materna (n=177190)	6	0,0034	177169	99,99	
Mixta (n=44665)	0	0,0000	44659	99,99	
Otra (n=64)	0	0,0000	64	100,00	
Parenteral (n=211)	0	0,0000	211	100,00	
No dato (n=525)	0	0,0000	524	99,81	
HC (n=225922)					
Fórmula Neonatal (n=3156)	0	0,0000	3156	100,00	0.0018
Leche De Vaca (n=111)	0	0,0000	111	100,00	
Materna (n=177190)	14	0,0079	177169	99,99	
Mixta (n=44665)	4	0,0090	44659	99,99	
Otra (n=64)	0	0,0000	64	100,00	
Parenteral (n=211)	0	0,0000	211	100,00	
No dato (n=525)	1	0,1905	524	99,81	

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TAMEN-MSP. Ecuador 2014

10.6. CARACTERÍSTICAS OPERACIONALES DE LAS PRUEBAS DE TAMIZAJE

Para calcular las características operacionales de la primera prueba, se asume que esta tenía 100% de sensibilidad. Con estos datos se calculó una especificidad del 95.7%, con un valor predictivo positivo bajo de 0,63% y un índice de Youden de 0,96%, lo que indica que es una buena prueba para excluir ECM. La razón de verosimilitud fue positiva (23,39). (Tabla 22)

Tabla 22. Características operacionales para la primera prueba de tamizaje para detección de ECM del Programa TAMEN. Ecuador, enero a noviembre del 2014.

INDICADORES	VALOR	IC (95%)
Sensibilidad (%)	100	99,18- 100
Especificidad (%)	95,72	95,64- 95,81
Índice de validez (%)	95,73	95,64-95,81
Valor predictivo + (%)	0,63	0,47-0,79
Valor predictivo - (%)	100	100
Prevalencia (%)	0,03	0,02-0,03
Índice de Youden	0,96	0,96-0,96
Razón de verosimilitud +	23,39	22,94-23,85
Razón de verosimilitud -	0,000002	-

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TMN Ecuador 2014

10.7. CALIDAD DE LOS DATOS

Existe un porcentaje bajo de datos fuera de rango en peso al nacer no corregidos, que no superan entre los dos el 0.7%.

Según la edad gestacional no corregida, no superan entre los dos el 0.10%. (Tabla 23)

Tabla 23. Porcentaje de niños tamizados del Programa TAMEN según el peso al nacer, edad gestacional no corregidos. Ecuador, enero a noviembre del año 2014.

VARIABLE	N°	%
Peso al nacer (n=225922)		
Peso normal	170762	75,58
Bajo peso	16456	7,28
Muy bajo peso	919	0,41
Extremo bajo	176	0,08
Peso elevado	36092	16,00
Peso fuera rango inferior	913	0,40
Peso fuera de rango superior	604	0,27
Edad gestacional (n=225922)		
Rn posttermino	1489	0,66
Rn a término	210782	93,30
Pretermino leve 34a36sg	10853	4,80
Pretermino moderado 32a33sg	1475	0,65
Rn pretermino severo 28a31sg	884	0,39
Rn inmaduro 21a27sg	100	0,04
Dato fuera de rango superior	170	0,08
Dato fuera rango inferior	39	0,02
No dato	130	0,06

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TMN Ecuador 2014

El porcentaje nacional de muestras mal tomadas es relativamente bajo (0.57%). Se registró un mayor porcentaje de muestras mal tomadas en provincias de la región amazónica como Morona Santiago, Pastaza y Zamora Chinchipe (4.58%), el resto de provincias obtuvieron porcentajes menores al 1% de muestras mal tomadas. (Tabla 24)

Tabla 24. Porcentaje muestras mal tomadas de la prueba del talón por provincias. Ecuador, enero a noviembre del 2014.

PROVINCIA	MAL TOMADAS		MUESTRAS TOMADAS		% MALTOMADAS
	Nº	%	Nº	%	
Azuay	76	5.06	14774	5.57	0.51
Bolívar	19	1.26	2912	1.10	0.65
Cañar	38	2.53	4424	1.67	0.86
Carchi	8	0.53	2899	1.09	0.28
Chimborazo	31	2.06	7799	2.94	0.40
Cotopaxi	34	2.26	7377	2.78	0.46
El Oro	47	3.13	11507	4.34	0.41
Esmeraldas	58	3.86	9551	3.60	0.61
Galápagos	1	0.07	268	0.10	0.37
Guayas	384	25.55	63935	24.12	0.60
Imbabura	22	1.46	7594	2.87	0.29
Loja	25	1.66	8166	3.08	0.31
Los Ríos	36	2.40	13263	5.00	0.27
Manabí	128	8.52	24532	9.26	0.52
Morona Santiago	46	3.06	2637	0.99	1.74
Napo	15	1.00	2384	0.90	0.63
Orellana	20	1.33	2977	1.12	0.67
Pastaza	23	1.53	1704	0.64	1.35
Pichincha	308	20.49	44791	16.90	0.69
Santa Elena	26	1.73	6477	2.44	0.40
Santo Domingo	50	3.33	9760	3.68	0.51
Sucumbíos	15	1.00	3338	1.26	0.45
Tungurahua	55	3.66	9438	3.56	0.58
Zamora Chinchipe	38	2.53	2550	0.96	1.49
Total	1503	100.00	265057	100.00	0.57

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TMN Ecuador 2014.

11. DISCUSION

En el presente estudio se revisaron un total 225.922 muestras de paciente tamizados a nivel nacional desde el mes de enero a noviembre del año 2014. Se registraron 61 casos positivos de ECM. De estos 61 casos, solo 28 casos fueron registrados en la base de datos de niños tamizados. El 83.6%, fueron casos detectados mediante la prueba del tamizaje neonatal, mientras que el 16.39% fueron casos incluidos en la base de datos de los casos positivos y corresponden a niños que no se realizaron la prueba del talón, la mayoría de los cuales se diagnosticaron después del año de edad, lo que explica porque en el Ecuador el TAMEN se inició en el año 2011 con bajas cobertura y recién en el 2014 es obligatorio. Es necesario que los médicos clínicos sean capacitados para la detección de niños y adolescentes con ECM dentro de los primeros quince días de vida del RN, para reducir el retardo mental ya que pasado el año de edad el daño neurológico es irreversible y no es posible reducir la progresión del déficit intelectual, la discapacidad para todas la ECM y la mortalidad en especial para los niños que padecen de galactosemia y fenilcetonuria. (17) (31) (35) (40) (58)

Se encontró una prevalencia nacional de ECM de 17,53 por 100.000 NV. No hay resultados similares en estudios internacionales de prevalencia de las cuatro patologías de ECM del programa TAMEN con la técnica de fluorimetría. Los estudios internacionales en España, México, y Latinoamérica hacen mención de prevalencias de ECM de 1:500 a 1:800 NV (200 por 100.000 NV y 125 por 100.000 NV, respectivamente) usando la técnica de espectrometrías de masas en tándem. (2) (16) (31)

En Costa Rica en el año 2011 se determinó una prevalencia de ECM con la técnica de espectrometrías de masas en tándem de 1:2704 (36,9 por 100.000 NV). (59) Prevalencia más alta en relación a la de nuestro estudio, considerando que Costa Rica maneja su programa de TMN en forma universal en todos los servicios de salud pública y privada.

Estudios similares a nivel nacional fueron realizados por Morales López T. de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ). En agosto del 2011 se efectuó un estudio para determinar la prevalencia de EIM en neonatos e infantes tempranos que fueron remitidos a Génica Laboratorios en el período comprendido entre enero 2001 y diciembre 2010 en todo el Ecuador. El estudio mostró una prevalencia de EIM del 1.5%.(1535,8 por 100.000 NV e infantes). (50)

La Misión Solidaria Manuela Espejo en el año 2009 y 2010 realizó el primer estudio biopsicosocial clínico genético a nivel nacional encontrando 294.166 personas con discapacidad, con una prevalencia de 2,43 x 100.000 habitantes. (26)

Probablemente la causa por la que las prevalencias son altas a nivel nacional e internacional en comparación con nuestro estudio, es por la aplicación de la técnica de espectrometrías de masas en tándem que permite el diagnóstico múltiple y rápido de diversos errores innatos del metabolismo.

De las cuatro patologías estudiadas el HC presenta la prevalencia más alta (12,07 x 100.000 NV), seguido de PKU (2,59 x 100.000 NV), HSC (2.01 x 100.000 NV) y Galactosemia (0.86 X 100.000 NV).

Manuel Saborío Rocaford realizó un estudio titulado “La experiencia de Costa Rica con el Tamizaje neonatal extendido. Determinó la prevalencia comparativa en Costa Rica y a nivel mundial en el año 2009. Para HC la prevalencia en Costa Rica fue de 1:3.671 (27.24 por 100.000 NV) y a nivel mundial 1:4000 (25 por 100.000 NV); para PKU la prevalencia en Costa Rica fue de 1:53.155 (1,88 POR 100.000 NV) y a nivel mundial 1:15.000(6,6 por 100.000 NV ; para Galactosemia 1:23.413 (4,27 por 100.000 NV) y a nivel mundial 1:60.000 (1,66 por 100.000 NV) y para HSC la prevalencia en Costa Rica fue de 1:7.113 (14 por 100.000 NV) y a nivel mundial 1:1.000 (10 por 100.000 NV). En comparación con nuestro estudio son prevalencias relativamente altas para HC, galactosemia e HSC y con tasas similares para PKU. (59)

Un estudio realizado por García Gastelum M. en Sinaloa (México) en el año 2006 determinó que la prevalencia de HC es de 1 en 1.146 RN (87.26:100.000 NV) (60), cinco veces más alta que la encontrada en el presente estudio.

Ciocca M. en el año 2010 considera que las ECM en forma aislada tienen prevalencias muy bajas (1:4.000-1:300.000). Refiere que en conjunto las ECM afectan a más de 1:2.500 y en regiones con alta frecuencia de consanguinidad o con grupos étnicos minoritarios las prevalencia se incrementa de 1:748 o 1:50 (133,6 por 100.000 NV-2.000 por 100.000 NV).

El relación a la frecuencia, en correspondencia a las tasas de prevalencia el mayor porcentaje de casos fue de HC (68.85%), seguido de PKU (14.75%), HSC (11.48%) y finalmente Galactosemia (4.92%).

Uribe Guzmán, María en el año 2012 realizó un estudio de análisis de ECM encontradas en neonatos que se realizaron el tamizaje neonatal en el IAEM durante el período 01-01-2007 hasta 31-12-2010 en la ciudad de Quito. Encontrando frecuencias similares al presente estudio, se observó que el HC se presentó en mayor porcentaje (15.8%) seguidas de PKU y Galactosemia con un 13.2% y alteración adrenogenital (10.5%), el resto de patologías correspondían al 60.5%. (51)

Según la distribución geográfica en nuestro país se observó que la mayoría de los casos confirmatorios de HC se encuentra en la región amazónica. Vela y colaboradores realizaron un estudio de la frecuencia de ECM en México en el período de 1970-2008 en donde se determinó que hay grandes variaciones del número de casos de una misma enfermedad en un país o región, es atribuible a la diversidad genética del ser humano y de la complejidad de su extensión poblacional. (10)

La alta prevalencia de HC en la amazonía puede atribuirse al consumo de bociogénicos en la alimentación de la madre durante la gestación y a la malnutrición proteico-energética. (61). Los países de África, Asia y Latinoamérica como Bolivia, Ecuador y Colombia tienen niveles relativos altos de bocio endémico y cretinismo según el estudio realizado por Dunn y Vann Dess Haar en 1990. La yuca, el nabo, la col, el repollo, la semilla de mostaza son considerados alimentos bociogénicos; particularmente la yuca produce una sabia que contiene el glicósido cianogénico llamado linamarina que se convierte al ser cortada, se activa el proceso de biosíntesis eliminando cianuro, componente altamente tóxico que produce bloqueo de la capacidad de transporte de oxígeno en los glóbulos rojos, se acumula en los tejidos y otra parte se volatiliza, este componente no se elimina totalmente al hervir, procesar con vapor y al hornear y al ser

ingerida produce tiocinato que son antinutrientes es decir que afectan en forma adversa la absorción y utilización adecuada de yodo. La falta de yodo en la dieta hace que cada vez sea más difícil la producción de tiroxina produciendo bocio endémico por la ingesta de estos alimentos con predominio en mujeres durante la pubertad y el embarazo, además se inhibe el transporte activo del yodo en la placenta y en las glándulas mamarias, por lo que está se puede considerar una causante de HC. (62) (63)

Es importante resaltar que el Ecuador fue un país con deficiencia de yodo en la alimentación en la región andina y no se identificaron casos en la amazonía. Esta deficiencia de yodo fue corregida con la estrategia de yodación de la sal desde el año 2007 por parte del MSP en el Programa del Control de Desórdenes por Deficiencia de yodo (DDI), que determinó la reducción del hipotiroidismo y bocio endémico. (64) (65)

El Programa que se ejecuta por parte del MSP realiza evaluaciones continuas sobre el de consumo de sal yodada por parte de la población sobre todo del área rural. Actualmente el consumo de sal yodada es de 99%; sin embargo la población muy dispersa de la región costa, amazonía y región andina que se encuentran alejadas de sitios de expendio de productos de consumo humano son las de más alto riesgo, (64) (65) por lo que debería investigarse los factores de riesgo de HC en las diferentes regiones del Ecuador según las hipótesis planteadas en la frase anterior.

La cobertura nacional del TMN en el Ecuador (64,92%) no alcanzó en el 2014 las coberturas mínimas recomendadas a nivel internacional. El grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del sistema de información sobre cribado neonatal del gobierno de España en el año 2013 estableció objetivos y requisitos de

calidad de programa de cribado neonatal para cobertura poblacional, determinando que el nivel óptimo de cobertura debe ser mayor o igual 99.5% y nivel aceptable mayor o igual al 99%. Por lo que se concluye que en nuestro país la cobertura no fue óptima, ni aceptable. (58)

La mayoría de las provincias llegaron a una cobertura que esta entre el 60-80% .Según la Ministra Vance del MSP del Ecuador, el Programa TAMEN alcanzó para el año 2013 una cobertura de 75% (184.000 mil niños) de lo planificado (245.000), (66) por lo que debería hacerse un esfuerzo para incrementar el porcentaje de niños tamizados.

Costa Rica en el año 2007 reportó una cobertura del 98.9% y el 2011 una cobertura de 98.8 % considerándose una de las más alta a nivel mundial. (25) (59) En un estudio descriptivo y retrospectivo realizado en el municipio de Minas de Matahambre (Cuba) del 2008 al 2012, mediante el tamizaje neonatal se estudió un total de 1822 RN, alcanzando una cobertura del 99,3 %. Estas altas coberturas se explican porque en estos dos países hay universalidad de acceso a los servicios de salud. En el Ecuador el porcentaje de partos atendidos en instituciones de salud según la última Encuesta Demográfica y de Salud Materno Infantil (ENDEMAIN) durante el periodo 1999 al año 2004, llega al 78.5% por lo que para alcanzar la coberturas óptimas se debe realizar una búsqueda activa de embarazadas y RN, ya que todavía hay una brecha de 21.5% de población que tiene pobre acceso a los servicios de salud, especialmente en las áreas rurales en toda la región amazónica, Bolívar, Chimborazo, Cotopaxi y Esmeraldas. (67)

Analizando la contribución de los lugares de tamizaje, la mayoría (80%) se tamizaron en áreas de salud (primer y según nivel de atención en salud) y un bajo porcentaje de

niños se tamizaron en hospitales, datos similares a Costa Rica en el año 2012 donde se tamizaron en primer y segundo nivel de atención el 75% de niños. El porcentaje restante fueron tamizados en centros privados y servicios de neonatología. No se encontraron más estudios comparativos al programa de TAMEN ya que la ejecución del TMN en la mayoría de los países se lo realiza dentro de las 24 a 48h de vida probablemente en unidades hospitalarias por la técnica de espectrometría de masas en tándem y por el tiempo de estancia de la madre. Por lo que se debería de hacer monitoreo de coberturas por área de salud cada mes y crear indicadores de nivel de aceptabilidad y de optimización de estos datos según los resultados obtenidos en el programa de TAMEN del MSP del Ecuador. (59) (68).

En relación con la edad al momento de la toma de las muestras es importante destacar que en el programa de TMN del Ecuador el 52.3% de neonatos fueron tamizados entre el 4to y 7mo día de vida. En estudios similares el tiempo ideal para la toma de la muestra fluctúa entre 48 horas y 5to. día de vida, 24 horas luego de iniciada la alimentación enteral. En consideración que en algunas EIM (PKU y galactosemia) necesitan que el RN experimente antes una exposición a la alimentación enteral. (35) Esta discrepancia se explica porque en países desarrollados como España que cuentan con tecnología especializada como la espectrometría en masas en tándem se detectan los EIM dentro de las 24 horas de vida del neonato; al contrario en el Ecuador el laboratorio de TMN utiliza la técnica de fluorimetría por lo tanto no es accesible obtener resultados de tamizaje durante las 24 horas de vida del RN. (6)

En nuestro estudio hay un porcentaje pequeño de niños (1.068) que se les tomó la muestra en cordón umbilical, de estos 664 niños (0.29 %) corresponden a una toma de

muestra de forma oportuna (24 horas de vida) y los demás 352 niños (0.16%) se hicieron la toma de muestra tardíamente (3 a 576 días), lo que puede explicarse por errores en el registro de datos, ya que probablemente corresponde a toma de muestra de talón y no a toma de muestra de cordón umbilical.

No hay una justificación del porque se considera el tiempo de la toma de muestra en el Programa TAMEN en el Ecuador entre el 4to. a 7mo. día de vida del RN, la mayoría de los estudios respaldan la toma de muestra dentro de las 48 horas a 5 días de vida. (32) (69) Tres razones pueden explicar por qué se definió este tiempo de toma de muestra en Ecuador: la primera la tecnología utilizada ya explicada anteriormente, la segunda por razones fisiológicas, ya que el HC es la única patología que se puede tomar en la primera media hora a través del cordón umbilical, pasada este tiempo los niveles de secreción de tiotropina se incrementan entre 60 minutos y las 72 horas de vida del neonato, lo que podría dar un falso positivo (3) (60) y finalmente por razones de factibilidad, ya que las altas de las madres y RN suelen ser tempranas (menos de 48 horas) por lo que se derivan a las diferentes áreas de salud dentro de las 48h a 72h de vida del RN. No se encontró ningún estudio similar en países de Latinoamérica que respalden este tiempo.

En relación al tiempo transcurrido entre la toma de muestra y el registro en el sistema TAMEN cerca del 70% fueron registrados en las primeras 48 horas considerado por el TMN Ecuador tiempo óptimo. Este es un indicador indirecto de oportunidad ya que no se reporta en el sistema de información la fecha de inicio del tratamiento. Según estudios similares para el registro de muestras el nivel óptimo es mayor o igual al 99% de muestras recibidas en máximo 3 días y nivel aceptable es mayor o igual al 95% de

las muestras recibidas en un máximo de 3 días. (58) Es evidente que en el Ecuador no se cumple esta recomendación por lo que debe corregirse este problema y además la fecha de inicio de tratamiento en el sistema de información, que sería un indicador más preciso.

En lo referente a la subnotificación se observó que había un bajo porcentaje de niños tamizados (6.44%) que no se registran en la base de datos del Sistema TAMEN por error en el registro de datos, probablemente por capacitación inadecuada del personal que ingresa los datos al sistema TAMEN o por falta de filtros que identifique errores de datos en el programa durante el ingreso de datos.

La mayoría de las madres de niños con ECM corresponden a madres jóvenes (20-35 años) (67,27 %), seguidos por madres adolescentes (promedio de edad de la madre 24 años). Este es un indicador indirecto ya que se correlaciona con la mayor frecuencia de partos en el Ecuador que se producen en este grupo de edad (68% -156.308 partos) en el año 2011 por lo que este grupo en mención será de mayor riesgo para presentar ECM y otro tipo de patologías.

En la descripción de sexo y peso de los casos positivos para ECM observamos que el mayor porcentaje corresponde al sexo femenino y fueron de peso normal al nacer, con un peso promedio de 2909 gr .estos datos son similares al estudio realizado por Vela y col. en Tabasco en el año 2007 en donde se confirma que las ECM se presentaron más en el sexo femenino. (24)

La mayoría de los niños recibió leche materna (67.21%) este hallazgo es importante porque quiere decir que en el Ecuador el estilo de vida de dar leche materna predomina

sobre los otros tipos de alimentación. Sin embargo en los casos de Galactosemia y fenilcetonuria se debe restringir la ingesta de leche materna una vez detectado el caso con clínica o confirmatorio de laboratorio dentro de los primeros quince días para evitar el daño neurológico irreversible e inclusive la muerte del neonato. (60)

Con respecto al lugar de nacimiento de los casos positivos, el mayor porcentaje se registró en la costa (Guayas y Oro) seguido de la región sierra (Pichincha), este dato está en relación con el mayor número de población y es directamente proporcional.

A pesar de que el mayor número de casos positivos se registró en la costa y sierra con porcentajes casi similares, hay mayor riesgo de ECM en la amazonia ecuatoriana en relación a costa sierra y región insular con una diferencia estadísticamente significativa. Este mayor riesgo se presenta por que la prevalencia de HC e HSC es mayor en la amazonía. Por lo que debería realizarse en el Ecuador estudios a profundidad para determinar las causas de mayor prevalencia y aumentar la cobertura en la región amazónica.

En la HSC se observó que la mayoría de pacientes fueron prematuros moderado con una diferencia estadísticamente significativa. Esta relación se explica en el estudio de MSc. Dra. Tania Mayvel Espinosa Reyes donde hace referencia que la prematuridad se ha correlacionado con el aumento de la 17OHP en sangre y planteado que la edad gestacional es el mejor predictor de las concentraciones plasmáticas de este metabolito. (70)

Los prematuros, especialmente los menores de 31 semanas, tienen concentraciones muy elevadas de 17-OHP sin alteración en la biosíntesis de esteroides, que se debe a una

expresión retardada de la enzima 11-beta-hidroxi-lasa, disminución de en la actividad de la 3-beta-hidroxiesteroideshidrogenasa y de la depuración hepática asociada. (71) Por ello, se deben obtener muestras pasadas las 48 horas de vida y repetirlas dentro de los 15 días por que los resultados pueden generar falsos positivos antes de las 48 horas. (72)

No se encontró riesgos por peso al nacer, tipo de alimentación y edad gestación para el desarrollo de ECM.

Con respecto al análisis de características operacionales, se hizo una estimación de indicadores operativos de la prueba del tamizaje, asumiendo una sensibilidad del 100% para la primera prueba se obtuvo una especificidad de 95,7% con un valor predictivo positivo (VPP) bajo de 0,63% y un índice de Youden de 0,96%. Las razones de verosimilitud positiva y negativa son muy fuertes, pero debido a la prevalencia baja el VPP es menor al 1%.

Por lo que se puede concluir es posiblemente una prueba muy buena para excluir, pero requiere varias veces la prueba para alcanzar niveles de probabilidad más altas que justifiquen realizar pruebas de confirmación que tienen un costo alto. Según el MSP el costo por niño tamizado es de 6 dólares

En relación a calidad de dato, existe un porcentaje bajo de datos fuera de rango en peso al nacer (0.7%) y edad gestacional (0.10%). Para corregir este problema es necesario poner filtros en el ingreso de datos.

El porcentaje nacional de muestras mal tomadas es relativamente bajo (0.57%), se registró un mayor porcentaje de muestras mal tomadas en provincias de la región

amazónica como Morona Santiago, Pastaza y Zamora Chinchipe (4.58%), el resto de provincias obtuvieron un porcentaje menor al 1% de muestras mal tomadas. Según los objetivos de calidad del 2013 de la Comisión de Salud Pública del Gobierno de España, el resultado alcanzado en Ecuador estaría dentro de un nivel aceptable menor al 2% de muestras no válidas. (58) (59)

12. CONCLUSIONES

1. En la presente investigación se concluyó que el Programa de TMN del Ecuador en el año 2014 fue de gran beneficio al relacionar su costo beneficio. El Programa contribuyó a la detección oportuna de cuatro ECM: HC, PKU, HSC y Galactosemia; encontrándose una prevalencia muy baja de ECM de 17,53 por 100.000 NV; con baja cobertura de niños tamizados a nivel nacional, se podría atribuir que el TMN en el Ecuador es un Programa de 4 años de ejecución que se ha venido implementado por el MSP y que no se estableció como obligatoriedad sino hasta el año 2014 tanto en instituciones públicas y privadas aumentando la cobertura en forma progresiva, además el plan estratégico del programa no contiene objetivos, indicadores y estándares de calidad para cumplimiento de la misión y visión del TMN. Por lo que no se cumplió la hipótesis del estudio en relación a cumplir un nivel óptimo de cobertura.
2. En relación a la oportunidad de la toma de muestra, podemos concluir que más de 50% de niños tamizados, se realizó la toma dentro de 4 a 7 días de vida, lo óptimo sería alcanzar mayor del 90% de niños tamizados por la importancia de detectar a tiempo las ECM y dar tratamiento a corto plazo dentro de los primeros 15 días y evitar secuelas neurológicas y discapacidad. Aunque no está como objetivo del tamizaje que la toma de muestra se realice en cordón umbilical observamos en nuestro estudio que hay un pequeño porcentaje de niños que se realizó la toma de muestra en cordón, atribuyéndose a niños que tal vez tengan dificultad en acceso a primer nivel de atención por distribución geográfica de su

domicilio, sin embargo no hay registro que respalde esta toma.

3. Las madres de niños con ECM correspondieron a madres jóvenes en 67,27% correlacionado con el mayor número de partos que se producen en este grupo de edad según el INEC en el año 2011.
4. Se evidenció mayor número de casos de ECM e HSC en la amazonía ecuatoriana con una diferencia estadísticamente significativa y mayor prevalencia y casos de HC en la región amazónica.
5. El presente estudio tuvo limitaciones por la calidad de datos y la estructura de la bases de datos del TAMEN, que no permitieron que los 61 casos confirmados se pueden parrear con la base de datos de niños tamizados porque no se diseñaron como bases de datos relacionadas.

13. RECOMENDACIONES

- El programa de TMN a nivel nacional debe ir de la mano con la información previa a todas las madres que se realizan el control prenatal para concientización de la importancia del programa en mención. En los casos de las madres que no tengan acceso a servicios de salud, por dificultad de traslado a las diferentes regiones del Ecuador, debe implementarse una estrategia de búsqueda activa casa a casa de mujeres embarazadas y RN para aumentar la cobertura.
- Recomendamos que se implemente protocolos en el Programa TAMEN del MSP del Ecuador con tomas de tiempo, objetivos, indicadores y estándares de calidad, para la realización del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de todos los casos positivos con ECM.
- Promover campañas de información hacia la colectividad de la importancia del tamizaje metabólico, establecer la universalidad y obligatoriedad de la realización del TMN, con el fin que los padres de los RN concienticen la ejecución de la prueba y se incremente la cobertura en la población Ecuatoriana en un 100%.
- Se sugiere a las entidades gubernamentales disponer de un presupuesto a largo plazo para la continuación del programa, considerando que el costo beneficio es mayor para los niños tamizados y niños con ECM detectados oportunamente en relación a un niño con discapacidad no diagnosticado.

- El MSP del Ecuador y/o el Programa del Pie Derecho debería implementar un adecuado programa nacional de registro de niños tamizados y casos positivos que permitan detectar errores por medio de filtros, con el fin de recolectar datos exactos y llevar una adecuada estadística, de esta manera se facilite realizar estudios más amplios sobre tamizaje a nivel del Ecuador, considerando que la base de datos que fue analizada para la presente tesis presentó datos erróneos en bajo porcentaje atribuidos al software que no permitió eliminar datos mal ingresadas y fueron tomados como válidos, al momento de la tabulación.
- Aunque en el presente estudio se determinó un porcentaje aceptable de muestras mal tomadas, se debería detectar las provincias que inciden en mayores errores y ejecutar un plan para capacitación inmediata a los diferentes niveles de salud.
- En un futuro el Ecuador debería implementar la realización de espectrometría de masas en tándem para el Programa TAMEN, previo a un estudio comparativo de riesgo, costo y beneficio con la técnica de fluorimetría vs espectrometría, con la finalidad de detectar mayor número de ECM dentro de las 72h del RN y garantizar un diagnóstico y tratamiento oportuno.
- En los lugares donde el consumo de yuca es elevado y exista mayor prevalencia de HC, debe de hacerse hincapié en la necesidad de reducir la toxicidad de alimentos a base de yuca enseñando a prepararla de manera que se libere la

mayor parte del ácido hidrocianico (cianuro) y desarrollando subespecies de yuca que contengan concentraciones mínimas de linamarina.

- Por el alto riesgo de ECM e HSC en la región amazónica sería recomendable hacer seguimiento y estudios más profundos, especialmente en detección de portadores genéticos; además determinar los factores de riesgo causante de estas patologías y establecer un plan de contingencia para prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno.
- Se sugiere realizar estudios de seguimiento y oportunidad de tratamiento de los pacientes con ECM
- Considerando la alta prevalencia de HC y el alto riesgo de HSC en la región amazónica, debe disponerse en todo el país los medicamentos, fórmulas e insumos necesarios para el tratamiento de los casos detectados. Hay escases de hidrocortisona y fluorhidrocortisona.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Ruiz Pons, Santana M, Vega, C. Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. *Acta Pediatr Esp.* 1998; 56(39-52).
2. Sánchez M, Legarda T, Dalmau S. Errores innatos del metabolismo. *Bol Pediatr.* 2007;47(111-115).
3. Ciocca M, Waisburg H, Bay L. Sociedad Argentina de Pediatría. Buenos Aires: 1a edición, 2010; 92.
4. Ibarra González I, Fernández Lainez C, Belmont Martínez L, Guillén López S, Monroy Santoyo S, Vela M. Characterization of inborn errors of intermediary metabolism in mexican patients. *An Pediatr (Barc).*2014;80(5).
5. Raimann E. Diagnóstico de errores innatos del metabolismo. *Rev Chil Pediatr.*2008;79(92-95).
6. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t. N° 2006/07.
7. Dehesa M. Hipotiroidismo y bocio. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;(19):150-165.
8. Grob L, Martínez A. Hipotiroidismo congénito un diagnóstico que no debemos olvidar. *Rev Chil Pediatr* 2012; 83 (5): 482-491.
9. Labarta JI, Arriba A, Ferrández Á. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;(1):117-28.
10. Ramírez C, Ibarrale I, Vera M, Martinez L, Fernandez C. Frecuencia de

enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex* 2009;30(3):156-62.

11. Mendéz V, et al. Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito: supervisión del déficit de yodo en la provincia de Misiones. *Rev Argent de Endocrinol y Metabol* 2007;44(1):18-24.
12. Matilde G, López C, Parrilla FJ, Martínez AL. Screening neonatal. *Asoc Pediatr Esp.* 2008.
13. Pollitt R. El cribado selectivo de los errores innatos del metabolismo en pacientes clínicos utilizando la espectrometría de masas en tándem en China: Un informe de cuatro años. *Soc para el Estud errores innatos del Metab.* 2007;30(4):507-514.
14. Huang X, et al. Screening for inborn errors of metabolism in high-risk children : a 3- year pilot study in Zhejiang Province,China.Huang. *BMC Pediatrics* 2012,12:18.
15. Ministerio de Salud Publica del Ecuador."Proyecto de Tamizaje Metabolico Neonatal ",[en linea].Noviembre 2014.Disponible en la Web: www.salud.gob.ec/proyecto-de-tamizaje-metabolico-neonatal.
16. Sanjurjo P. Los errores congénitos del metabolismo como enfermedades raras con un planteamiento global específico. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2008; 31 (Supl. 2): 55-73.
17. Colombo C, Cornejo, E Raimann B. Errores Innatos en el Metabolismo Del Niño. TERCERA ED. (Universitaria ES, ed.). Santiago de Chile; 2003:134-139.
18. Ortiz T, Laverde G. Hipotiroidismo congénito una responsabilidad de todos.

CCPA.2001;3(2):19-27.

19. Warman M, Rivarola A. Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) Déficit de la enzima 21-Hidroxilasa. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;(3): 405-13.
20. Labart J, Bello E, Ferrández A. Hiperplasia suprarrenal congénita : diagnóstico, tratamiento y evolución a largo plazo. *Endocrinol Nutr* 2004;51(6):359-73.
21. Barba JR. Tamiz neonatal : Una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clin*. Julio-Septiembre, 2004;51(3):130-144. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2004/pt043b.pdf>.
22. Lu de Lama R. Tamizaje (Screening) Neonatal del Hipotiroidismo Congenito y Enfermedades Metabólicas.
23. Quesada JM. Programa de Tamizaje Neonatal. 2014. <http://www.imp.gob.pe/contenidoPagina.php?idSector=180&idEstructura=180&idPagina=214>.
24. Vela M, et al. "Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México." *Boletín médico del Hospital Infantil de México* 66.5 (2009): 431-439.
25. Rodas E, Dueñas M, Obando S, Saborio M. Tamizaje Neonatal en el Perú: ¿hacia dónde vamos? *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2013; 30(4):714-28.
26. Vicepresidencia de la República del Ecuador ." El tamizaje neonatal aspira prevenir 251 casos de discapacidad intelectual al año", [en línea]. Diciembre 2011, Diciembre 2014. Disponible en la Web:

<https://www.vicepresidencia.gob.ec/el-tamizaje-neonatal-aspira-prevenir-251-casos-de-discapacidad-intelectual-al-ano/>.

27. Arrién J, Ceballos E Pérez M, López M, Falcón D, Muñiz M, Monzón M. El programa de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos en la provincia Matanzas: 1988-2008.
28. Mayayo E, Labarta JI, Gil M. Enfermedad tiroidea. *An Pediatr Contin.* 2006;4(6):361-74
29. Topete L, Ramirez S, Macias G, Troyo R, Ramos I, Elizondo E, et al. Incidencia de hipotiroidismo y niveles séricos de la tirotrópina en neonatos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(2).
30. Becerra C. Hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en el niño. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 Supl (1): 96-102.
31. Rodríguez-Leon GA, García-Rodríguez JF, Sala-Beltrán J, Castillo Orueta ML, Rodríguez-Santiago GA. Hipotiroidismo congénito y tamiz neonatal como método de detección oportuna en Tabasco. (Experiencia 1994-2012). *Salud en Tabasco* 2013;19:19-22. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48727474005>. Fecha de consulta: 13 de febrero de 2015.
32. Hidalgo L. Efectividad del sistema de práctica preprofesional en la formación docente de la Carrera de Comercio Exterior de la Facultad de Filosofía y propuesta de Reingeniería [Tesis]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil. Unidad de Postgrado, Investigación y desarrollo; 2013.
33. Guerrón A. Entrevista sobre el programa de diagnóstico y tratamiento de tamizaje metabólico neonatal MSP Ecuador. 2014. ERA 34

34. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo Congenito (HC): Guía de Practica Clínica (GPC).Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de , Normatización , 1° Edición, Quito, Ecuador,2014.Disponible en : <http://salud.msp.gob.ec>.
35. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria. Guía de práctica clínica (PKU). 1.a ed. Quito: Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de Normatización, 2013. Disponible en: <http://salud.gob.ec>.
36. Martínez-Pardo, M., A. Bélanger-Quintana, M. J. García Muñoz, L. Desviat, B. Pérez, and M. Fenilcetonuria Ugarte. "Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias." *An Esp Pediatr* 114 (1998): 3-8.
37. Martinez L, et al. Evaluación bioquímica de la fenilcetonuria (PKU): del diagnóstico al tratamiento. *Acta Pediatr Mex.*2012:296-300.
38. Mac Leod E, Ney D. Tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. *Ann Nestlé [Esp]* 2010;68:60–7143.
39. Guía de Referencia. Rápida. Tratamiento Nutricional *del* paciente pediátrico y adolescente con Fenilcetonuria. GPC. Guía de Práctica Clínica.
40. Ministerio de Salud Pública. Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia. Guía de Práctica Clínica (GPC). Primera edición Quito: Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de Normatización; 2013. Disponible en línea en: <http://salud.gob.ec>
41. Article O. The Prevalence and Clinical Study of Galactosemia Disease in a Pilot Screening Program of Neonates , Southern Iran. 2011;40(4):99-104.

42. Guía de Referencia. Rápida. Tratamiento Nutricional *del* paciente pediátrico y adolescente *con* Galactosemia. GPC. Guía de Práctica Clínica.
43. Ponton RA. Errores congénitos del metabolismo: galactosemia. *Journal: Invenio*. 2003;6:113-120.
44. Baldellou A, Briones P, Ruiz M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. :153-178.
45. Briceño A. Hiperplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío. *Revista medica de Costa Rica y Centroamerica LXXI (610) 371 - 374*, 2014.
46. Huynh T, MCGOWN I, COWLEY D, et al. The Clinical and Biochemical Spectrum of Congenital Adrenal Hyperplasia Secondary to 21-Hydroxylase Deficiency. *Clin Biochem Rev*. 2009;30(May):75-86.
47. Alonso M, Begoña E. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012; 3 (Suppl) // doi:10.3266/Pulso.ed.RevEspEP2012.vol3.SupplCongSEEP.
48. Galbe J. Cribado neonatal de metabolopatías. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11:471-84
49. Meza M, Guillen M, Paoli M. Manejo de la hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2014; 12(1): 41-51.
50. Morales T. 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 [Tesis]. Quito: Universidad San Francisco de Quito, Colegio de Postgrados;2011.
51. Uribe Guzmán, María Belén (2012). Estudio de análisis de enfermedades metabólicas congénitas encontradas en neonatos que se realizaron el

tamizaje neonatal en el Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas durante el período 01-01-2007 hasta 31-12-2010. Facultad de Medicina. PUCE. Quito. 110 p.

52. Lema P, Morquecho A. Impacto del Programa de Tamizaje Metabólico Neonatal en madres con niños menores de 1 mes de edad que asisten a la consulta médica en el Centro de Salud N° 1 de la ciudad de Ibarra en el periodo de enero a septiembre 2012 [Tesis].Ibarra: Universidad Técnica del Norte. Facultad Ciencias de la Salud; 2013.
53. Rodríguez D. Screening metabólico ampliado en los recién nacidos de la ciudad de Loja durante el periodo de enero-Agosto del 2011 [Tesis].Loja: Universidad Técnica Particular de Loja; 2013.
54. Mora L. Frecuencia de enfermedades metabólicas diagnosticadas mediante tamizaje neonatal en el Hospital Matilde Hidalgo de Procel durante el período enero 2013 - diciembre 2013[Tesis]. Guayaquil: Universidad Católica Santiago de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas; 2013.
55. Gallegos A. Propuesta para la elaboración de un Plan Estratégico para el Proyecto Nacional de Tamizaje Neonatal de la Dirección de discapacidades del Ministerio de Salud Pública del Ecuador [Tesis].Quito: Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Económicas; 2013.
56. Bravo M, Cabrera M, Carchi M. Conocimiento sobre el Programa del Tamizaje Metabólico Neonatal en las madres que acuden a Consulta Externa del Hospital Vicente Corral Moscoso Cuenca 2014[Tesis]. Cuenca: Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Médicas Escuela de Enfermería; 2015.

57. Torres-Sepúlveda MR, Martínez-de Villarreal LE, Esmer C, González-Alanís R, Ruiz-Herrera C, Sánchez-Peña A, Mendoza-Cruz JA, Villarreal-Pérez JZ. Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México. *Salud Publica Mex* 2008;50:200-206
58. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud.2013
59. Programa Nacional de Tamizaje Neonatal, Costa Rica. La experiencia de Costa Rica con el Tamizaje Neonatal Expandido. Mayo 2011
60. GARCÍA-GASTÉLUM, M., ALEJO-ARMENTA, L. N., & DAUTT-LEYVA, J. G. Prevalencia de Hipotiroidismo Congénito en Sinaloa Dentro del Programa de Tamiz Neonatal.
61. Fierro R. Contribución Ecuatoriana *al* Control *del* Bocio Endémico. *Acta Andina* 1994 3(1): 73-80. 2.
62. FAO. 1979. Human nutrition in tropical Africa, por M.C. Latham. Roma.
63. Toxicidad de la yuca y tiroides: aspectos de investigación y salud: trabajos de un seminario celebrado en Ottawa, Canada, mayo 31-junio 2, 1982. Ottawa, Ont., IDRC, 1984. 152 p. : il.
64. Ministerio de Salud Pública. Programa de Control de los Desórdenes por Deficiencia de Yodo (DDI).Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/programa-de-control-de-los-desordenes-por-deficiencia-de-yodo-ddi/#content>.

65. Garrido A. Evaluación Integral del Proyecto de Vigilancia de desórdenes por deficiencia de yodo en el Cantón Colta, Provincia de Chimborazo [Tesis]. Quito: Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Económicas; 2014.
66. Ministerio de Salud Pública. Asamblea Nacional: Ministra Vance participa en jornadas a favor de las personas con discapacidad. 2013. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/asamblea-nacional-ministra-vance-participa-en-jornadas-a-favor-de-las-personas-con-discapacidad/>.
67. González D, Corral J. Informe de la consultoría preparada por CHS para UNFPA/Ecuador. Dirección Nacional de Normalización del SNS Subproceso de Salud Intercultural, MSP. “*Definición del Rol de las Parteras en el Sistema Nacional de Salud del Ecuador*”. Marzo 2010.
68. OPS/OMS. Perfil del Sistema de Salud Costa Rica. Monitoreo de Análisis de los procesos de cambio y reforma. Septiembre, 2009.
69. Servicio Madrileño de Salud. Dirección General de Atención Especializada. Protocolo de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino- Metabólicas. 2014.
70. Reyes T, Benítez M, Martínez F, Reyes E, Domínguez E. Influencia de factores perinatales en la pesquisa neonatal de hiperplasia adrenal congénita en Ciudad de La Habana y La Habana. Nov 2011.
71. Tamizaje, diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa. México: Secretaría de Salud; 2014
72. GEBARA, Enrique et al. Hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal en varones durante el período neonatal. ¿Es posible adelantarse a la


emergencia metabólica?: Can we anticipate to metabolic emergency? *Arch. argent. Pediatr.*[online]. 2009, vol.107, n.4 [citado 2015-06-04], pp. 369-373.

73. Ministerio de Salud Publica. "Con pie derecho la huella del futuro",[en línea]. Octubre 2012, Diciembre 2014.Disponible en la Web: <http://es.slideshare.net/linabravo/capacitacin-tmn-2011-santa-elena-1>.

74. Vela M, Ibarra I, Fernandez C, Belmont L. Fundamentos teórico-prácticos para la toma correcta de la muestra de sangre del talón para el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex* 2012;33(6):273-278.

15. ANEXOS


ANEXO 1. FORMULARIOS DE REGISTRO

<p>TARJETA DE PAPEL FILTRO</p> <p>Consta 3 partes:</p> <p>Papel filtro con 6 círculos para recolectar la muestra.</p> <p>Área central para recolección de datos</p> <p>Talonario de consulta del resultado con firma y fecha del responsable. (VER ANEXO 3)</p>	 <p>PROYECTO NACIONAL DE TAMIZAJE NEONATAL - FICHA DE RECOLECCIÓN DE MUESTRAS</p> <p>Centro de Recolección <input type="checkbox"/> Hospital de Especializado <input type="checkbox"/> Hospital General <input type="checkbox"/> Centro de Salud <input type="checkbox"/> Privado <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/></p> <p>Presión que toma la muestra <input type="checkbox"/> Ubicación Geográfica <input type="checkbox"/></p> <p>Datos del Niño o Niña</p> <p>Nombre: _____ Segundo Apellido: _____ Nombre: _____</p> <p>Sexo: <input type="radio"/> M <input type="radio"/> F <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> S</p> <p>Fecha de Nacimiento: _____ Peso al Nacer: [] kg. Tiempo de Gestación: [] semanas</p> <p>Donde Nació: _____</p> <p>Alimentación: <input type="radio"/> Materna <input type="radio"/> Fórmula Neonatal <input type="radio"/> Mista <input type="radio"/> Lente de Vaca <input type="radio"/> Pastoreado <input type="radio"/> Otro</p> <p>Fecha de toma de Muestra: [] / [] / []</p> <p>Tipo de Muestra: <input type="radio"/> Pinocera <input type="radio"/> Piel. Tratamiento: <input type="radio"/> Germicida <input type="radio"/> Hospitalizado <input type="radio"/> Transfiriendo <input type="radio"/> Repetición</p> <p>Datos de la Madre</p> <p>Primer Apellido: _____ Segundo Apellido: _____ Nombre: _____</p> <p>Fecha de Nacimiento: _____ Ciudad: <input type="checkbox"/> Pastoreo: <input type="checkbox"/> Otro: []</p> <p>Nombre: _____ Calle: _____ Mall: _____ Provincia: _____ Cantón: _____ Ciudad: _____</p> <p>Ubicación Exacta: _____</p> <p>Observaciones: _____</p>
<p>FORMULARIO DE AUTORIZACION</p> <p>Debe ser llenado previamente por la madre, padre o el representante legal del menor previa a la toma de la muestra.</p>	<p>Quito,..... Yo,.....</p> <p>.....con C.C.:..... entiendo y autorizo</p> <p>a que se le realice la valoración en sangre..... para detectar</p> <p>Hipotiroidismo, Galactosemia, Fenilcetonuria e Hiperplasia Suprarrenal a mi</p> <p>hijo/a..... Nombre:..... Firma:.....</p>

Elaborado por: Autores

Fuente: TAMEN- MSP Ecuador 2014

ANEXO 2. INSUMOS Y MATERIALES PARA LA RECOLECCIÓN DE MUESTRA DEL TMN

INSUMOS Y MATERIALES	
<ul style="list-style-type: none"> • Algodón • Lanceta • Recipientes para corto punzantes • Tarjeta de papel filtro • Torre de secado • Esparadrapo 	 <p>Se muestran imágenes de los materiales necesarios: un frasco de alcohol, un frasco de solución de lavado de manos, un paquete de guantes desechables, un paquete de algodón, un paquete de lancetas, un paquete de recipientes para corto punzantes, un paquete de tarjetas de papel filtro, un paquete de esparadrapo y un paquete de torre de secado.</p>

Elaborado por: Autores

Fuente: TAMEN- MSP Ecuador 2014 (55)

ANEXO 3. SECCIONES DEL ÁREA CENTRAL DE LA TARJETA DE PAPEL FILTRO DEL TAMEN- MSP.

ÁREA CENTRAL DE LA TARJETA DE PAPEL FILTRO DEL TMN			
PRIMERA SECCION	SEGUNDA SECCION	TERCERA SECCION	CUARTA SECCION
<ul style="list-style-type: none"> • Código • Centro de recolección: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hospital Especializado ○ Hospital General ○ Centro de Salud ○ Privado ○ Otro • Nombre de Unidad • Persona que toma la muestra • Teléfono • Ubicación Geográfica 	<ul style="list-style-type: none"> • Datos del niño o niña: <ul style="list-style-type: none"> ○ Primer Apellido ○ Segundo Apellido ○ Nombres ○ Fecha de Nacimiento ○ Sexo ○ Historia Clínica ○ Donde nació ○ Peso al nacer en gramos ○ Tiempo de gestación en semanas ○ Fecha de toma de muestra (día/mes/año) ○ Alimentación (materna, fórmula, mixta, leche de vaca, parenteral, otra) ○ Tipo de muestra (Primera,Pcte.Tratamiento, Gemelar, Hospitalizado, Transfundido, Repetición). 	<ul style="list-style-type: none"> • Datos de la Madre: <ul style="list-style-type: none"> ○ Primer Apellido ○ Segundo Apellido ○ Nombres ○ Fecha de nacimiento ○ Cédula, pasaporte, otros ○ Teléfono, celular, mail ○ Provincia, cantón, ciudad, ubicación exacta. 	<ul style="list-style-type: none"> • Observaciones

Elaborado por: Autores

Fuente: Tarjeta papel filtro TAMEN-MSP Ecuador 2014

ANEXO 4. CARACTERÍSTICAS DEL RN PARA EL TIEMPO DE LA TOMA DE MUESTRA

CARACTERÍSTICAS DEL RN	TIEMPO DE TOMA DE MUESTRA
RN a término con AEG	Desde las 48 horas vida con alimentación enteral.
Preterminos <35 semanas	A los 7 días de vida y confirmación a los 15 días de vida
Alimentación parenteral	48-72h de suspender esta alimentación
Uso de corticoides	48h-72h de retirada la medicación
Transfusión sanguínea	3 días luego de la transfusión

Elaborado por: Autores (32) (69)

ANEXO 5. CRITERIOS DE ERROR DE LA TOMA DE MUESTRA





CRITERIOS DE ERROR DE TOMA DE MUESTRA		
1	Muestra insuficiente	La cantidad de la muestra es insuficiente. La gota es muy pequeña y no se puede ponchar
2	Tiempo de secado insuficiente	La muestra no tuvo el tiempo suficiente de secado. La muestra está rayada, desgastada, diluida o contaminada
3	Muestra sobresaturada	Dos gotas de sangre se unen o se coloca más de una gota en el mismo círculo
4	Muestra coagulada	La gota de sangre se coagula antes de llegar al papel filtro
5	Inconsistencia de tiempo	La muestra es de talón y se realizó antes de las 96 horas de vida del recién nacido, o la fecha de nacimiento es igual a la de la toma

Toda muestra mal tomada debe ser repetida inmediatamente!

Elaborado por: Autores

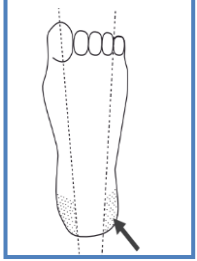

Fuente: Guía de Práctica Clínica (GPC/PKU) 2013. (35) (40)

ANEXO 6. TECNICA DE RECOLECCIÓN Y PROCESO DE TOMA DE MUESTRA DEL TMN

RECOLECCION DE TOMA DE MUESTRA DEL TMN	
<ul style="list-style-type: none"> • Llenar correctamente la cartilla. • Lavarse las manos más uso de guantes. • Toma de la muestra cartilla con papel filtro para registro de datos y recolección de la muestra. • Recomendar medidas de analgesia no farmacológica como soluciones de sacarosa, un chupón y /o leche materna, cuidado canguro 10 min antes de procedimiento. • La toma de la muestra se la realiza a partir de las primeras 96 horas de vida del RN; no alimentar al RN alimentado por vía enteral o parental al menos una hora antes de la muestra. • En los prematuros de menos de 35 semanas de edad gestacional, la toma de la muestra debe realizarse al séptimo día de vida para disminuir los falsos negativos y repetirse una segunda muestra a los 15 días. • Cuando el RN llegue fuera del tiempo ideal, se tomará la muestra de igual manera, incluso hasta el primer año de vida. • La toma se la realiza de cualquiera de los dos talones del RN. El RN debe colocarse de forma vertical durante todo el procedimiento y de preferencia apoyado al pecho de quién lo sostenga. • Colóquese frente al RN, con el talón del mismo a la altura de sus ojos. • Sostenga el talón del RN entre el índice y el pulgar de la mano izquierda. • Caliente el talón del RN mediante frotación leve o con una compresa tibia. • Limpie con alcohol la zona de punción, retirando el exceso de alcohol con un algodón seco, no sople el área de la muestra, no utilice alcohol yodado. • Retire la lanceta del empaque estéril y aplíquela perpendicularmente al pie, (preferible utilizar lancetas automáticas) en la zona de punción, presione el botón de liberación de la lanceta y mantenga ligera presión durante tres segundos. • Sostenga el pie sin presionar, elimine la primera gota que aparece con una torunda seca de algodón, deje caer una gota en cada circunferencia de papel filtro de la cartilla desde unos 3 mm de altura y e impregnar por completo el círculo. Cuidar que la piel no toque la tarjeta. Presionar con el algodón seco el lugar de la punción y colocar el esparadrapo. • Toda muestra mal tomada o dañada por cualquier circunstancia y en cualquier nivel de su procesamiento debe repetirse en el mismo lugar en que fue tomada. • A cada tarjeta se le asigna un número para identificación se sube la información de cada tarjeta a la base de datos • Coloque las cartillas en las ranuras de la torre de secado, alternativamente en dirección opuesta, en un área ventilada sin exceso de luz, sin exceso de humedad y a temperatura ambiente (entre 18 y 25° C), durante dos horas, procurar no tocar con los dedos los círculos, no apilar. • Una vez seca, se introduce en el sobre, en bolsa cerrada con desecante y después en un sobre manila, rotulado, se entrega al correo para su envío inmediato al laboratorio de tamiz. Previa verificación del contenido de la cartilla. • Clasificación de la muestras en bien y mal tomadas. • Procesamiento de la muestra y resultados mediante la técnica de fluorometría. 	     

Elaborado por: Autores (24) (32) (35) (40) (69) (73) (74)

ANEXO 7. SITIOS ANATÓMICOS PARA LA OBTENCION DE LA MUESTRA PARA EL TMN.

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA PARA EL TMN	
<ol style="list-style-type: none">1) La punción debe hacerse en la porción más lateral de la superficie plantar del talón.2) No debe exceder de 2.4 mm de profundidad.3) No debe hacerse en la curvatura posterior del talón.4) No debe hacerse en sitios previamente puncionados, eritematoso o inflamados pues se consideran potencialmente infectados5) No realizar la punción en el área central del arco del pie.6) No realizar la punción en otras zonas como dedos, porque la distancia entre la piel y el hueso es mínima, ni lóbulo de la oreja porque puede provocar sangrado excesivo.7) Otra alternativa es la venopunción en la región dorsal de la mano; es menos dolorosa, más efectiva para la toma de muestra (estudios deficientes para recomendación)	 

Elaborado por: Autores (24) (32) (69) (74)

ANEXO 8. PREVALENCIA DE ECM POR PROVINCIAS. ECUADOR, ENERO A NOVIEMBRE 2014.

PROVINCIAS	ECM	PKU	GAL	HC	HSC
Azuay	21,58	5,40	0,00	16,19	0,00
Bolívar	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Cañar	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Carchi	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Chimborazo	37,78	9,45	9,45	9,45	9,45
Cotopaxi	28,21	0,00	0,00	18,80	9,40
El Oro	42,23	7,04	0,00	35,19	0,00
Esmeraldas	8,67	0,00	0,00	8,67	0,00
Galápagos	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Guayas	8,93	0,00	1,28	7,65	0,00
Imbabura	29,41	0,00	0,00	19,60	9,80
Loja	37,25	0,00	0,00	27,93	9,31
Los Ríos	15,26	5,09	0,00	10,17	0,00
Manabí	11,31	2,83	0,00	8,48	0,00
Morona Santiago	51,46	0,00	0,00	51,46	0,00
Napo	50,51	0,00	0,00	50,51	0,00
Orellana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Pastaza	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Pichincha	13,85	5,20	0,00	3,46	5,20
Santa Elena	11,43	0,00	0,00	11,43	0,00
Santo Domingo	21,18	0,00	10,59	10,59	0,00
Sucumbíos	18,16	0,00	0,00	18,16	0,00
Tungurahua	35,76	8,94	0,00	26,82	0,00
Zamora Chinchipe	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	17,53	2,59	0,86	12,07	2,01

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TAMEN- MSP Ecuador 2014

ANEXO 9. COBERTURA DE TAMIZAJE POR PROVINCIAS. ECUADOR, ENERO A NOVIEMBRE 2014.

PROVINCIAS	No	%	POBLACIÓN	TASA
Azuay	12505	5,54	18,532	67.48
Bolívar	2330	1,03	4,228	55.10
Cañar	3678	1,63	6,363	57.80
Carchi	2407	1,07	3,608	66.71
Chimborazo	6635	2,94	10,586	62.68
Cotopaxi	6297	2,79	10,636	59.20
El Oro	9600	4,25	14,209	67.56
Esmeraldas	8018	3,55	11,534	69.52
Galápagos	242	0,11	636	38.07
Guayas	55101	24,39	78,406	70.28
Imbabura	6555	2,90	10,202	64.25
Loja	6998	3,10	10,740	65.16
Los Ríos	11295	5,00	19,663	57.44
Manabí	20745	9,18	35,365	58.66
Morona Santiago	2144	0,95	5,830	36.77
Napo	2000	0,89	3,960	50.51
Orellana	2442	1,08	4,565	53.50
Pastaza	1430	0,63	3,079	46.44
Pichincha	38853	17,20	57,741	67.29
Santa Elena	5578	2,47	8,749	63.76
Santo Domingo	8357	3,70	9,444	88.49
Sucumbíos	2958	1,31	5,505	53.73
Tungurahua	7940	3,51	11,187	70.98
Zamora Chinchipe	1814	0,80	3,235	56.08
Total	225922	100,00	348,003	64.92

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TAMEN-MSP Ecuador 2014

ANEXO 10. OPORTUNIDAD DE TAMIZAJE SEGUN TOMA DE MUESTRA. ECUADOR, ENERO A NOVIEMBRE 2014.

TALON	Nº	%
NO (CORDON)	1068	0.47
SI	224854	99.53
TOTAL	225922	100.00

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TAMEN-MSP Ecuador 2014

ANEXO 11. CASOS POSITIVOS CON ECM POR PROVINCIAS Y PATOLOGIAS. ECUADOR, ENERO A NOVIEMBRE 2014.

PROVINCIAS	Nº	NV 2014	TOTAL CASOS	PKU	GAL	HC	HSC
Azuay	12505	18.532	4	1		3	
Bolívar	2330	4.228	0				
Cañar	3678	6.363	0				
Carchi	2407	3.608	0				
Chimborazo	6635	10.586	4	1	1	1	1
Cotopaxi	6297	10.636	3			2	1
El Oro	9600	14.209	6	1		5	
Esmeraldas	8018	11.534	1			1	
Galápagos	242	636	0				
Guayas	55101	78.406	7		1	6	
Imbabura	6555	10.202	3			2	1
Loja	6998	10.740	4			3	1
Los Ríos	11295	19.663	3	1		2	
Manabí	20745	35.365	4	1		3	
Morona Santiago	2144	5.830	3			3	
Napo	2000	3.960	2			2	
Orellana	2442	4.565	0				
Pastaza	1430	3.079	0				
Pichincha	38853	57.741	8	3		2	3
Santa Elena	5578	8.749	1			1	
Santo Domingo	8357	9.444	2		1	1	
Sucumbíos	2958	5.505	1			1	
Tungurahua	7940	11.187	4	1		3	
Zamora	1814	3.235	0				
Total	225922	333.116	61	9	3	42	7

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TAMEN-MSP Ecuador 2014

ANEXO 12. CASOS POSITIVOS CON ECM ENCONTRADOS EN LA BASE DE DATOS DE NIÑOS TAMIZADOS POR PROVINCIAS Y PATOLOGIAS. ECUADOR, ENERO A NOVIEMBRE 2014.

PROVINCIAS	DIAGNÓSTICO					TOTAL
	PKU	GAL	HSC	HC	NEGATIVO	
Azuay	0	0	0	0	12505	12505
Bolívar	0	0	0	0	2330	2330
Cañar	0	0	0	0	3678	3678
Carchi	0	0	0	0	2407	2407
Chimborazo	0	0	1	1	6633	6635
Imbabura	0	0	1	0	6554	6555
Pichincha	0	0	2	2	38849	38853
Tungurahua	0	0	0	3	7937	7940
Santo Domingo	0	1	0	0	8356	8357
Loja	0	0	1	1	6996	6998
Cotopaxi	0	0	1	1	6295	6297
Guayas	0	0	0	1	55100	55101
El Oro	0	0	0	0	9600	9600
Esmeraldas	0	0	0	0	8018	8018
Los Ríos	1	0	0	2	11292	11295
Santa Elena	0	0	0	0	5578	5578
Manabí	1	0	0	3	20741	20745
Morona Santiago	0	0	0	3	2141	2144
Napo	0	0	0	2	1998	2000
Orellana	0	0	0	0	2442	2442
Pastaza	0	0	0	0	1430	1430
Sucumbios	0	0	0	0	2958	2958
Zamora Chinchipe	0	0	0	0	1814	1814
Galápagos	0	0	0	0	242	242
Total	2	1	6	19	225894	225922

Elaborado por: Autores

Fuente: Base de datos TAMEN- MSP Ecuador 2014