

*Nafarroako
Unibertsitate
Publikoa*



Universidad
Pública de
Navarra

Programa de Cribado Neonatal en Colombia: un Diseño de Abordaje desde los Errores Congénitos del Metabolismo

Ana María Urueña Serrano

Universidad Pública de Navarra
Facultad Ciencias de la Salud
Master en Salud Pública
Navarra – Pamplona
2018

Programa de Cribado Neonatal en Colombia: un Diseño de Abordaje desde los Errores Congénitos del Metabolismo

Ana María Urueña Serrano

Trabajo de Fin de Máster presentado como requisito parcial para optar al título de:
Máster en Salud Pública

Director

Doctor en Medicina, Manuel Fermín García Cenoz

Codirectora

Doctora en Química Médica, Esther Vicente Cemboráin

Universidad Pública de Navarra
Facultad Ciencias de la Salud
Master en Salud Pública
Navarra – Pamplona
2018

Resumen

El presente trabajo propone un Programa de Cribado Neonatal (PCN) en Colombia a partir de la identificación de los Errores Congénitos del Metabolismo (ECM) basado en el modelo español. La propuesta ha sido construida a partir de la información del registro de nacidos vivos del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) y del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) en Colombia; así como información del Instituto Nacional de Estadística en España (INE) y de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). El documento se divide en tres secciones: (1) justificación teórica que da origen al desarrollo constante de los PCN y sus matices en los sistemas sanitarios; (2) descripción de la propuesta del PCN para Colombia basada en el modelo español para la implementación sistemática de la detección precoz en los recién nacidos como actividad de rutina dirigida a detectar enfermedades en fase presintomática; y finalmente (3) las consideraciones bioéticas identificadas como un reto para los países en vía de desarrollo que adopten un PCN en su sistema de salud.

Palabras clave: Cribado Neonatal, Errores Congénitos del Metabolismo, Enfermedades Raras, salud pública.

Identificador DeCS: D015997, D008661, D035583, D011634

Abstract

The present work propose a Newborn Screening Program (NSP) in Colombia on the basis of the identification of Inborn Errors of Metabolism according to the spanish model. The proposal is founded on the records of live births of the National Administrative Department of Statistics (DANE) and the Public Healthcare Monitoring System (SIVIGILA) in Colombia; as well as information of the National Institute of Statistics (INE) and the Spanish Association of Newborns Screening (AECNE). The document is divided in three sections: (1) theoretical justification which drives the continuous development of the NSP and its nuances in the healthcare systems; (2) description of the proposal of the NSP in Colombia according to the Spanish model for the systematic implementation of screening test in newborns as a routine exercise focused on the detection of diseases in early stages; and finally (3) the Bioethical considerations identified as a challenge to the developing countries which adopt a NSP in their healthcare systems.

Key words: Neonatal Screening, Inborn Errors of Metabolism, Rare Diseases, Public Health.

DeCS Identifier: D015997, D008661, D035583, D011634

Contenido

Pág.

1. Marco Teórico	1
1.1 Introducción.....	1
1.2 ¿Qué son las Enfermedades raras?	3
1.3 Definición y clasificación de los Errores Congénitos del Metabolismo.....	5
1.4 El Cribado Neonatal Como Actividad Esencial de la Salud Pública.....	9
1.4.1 Definición de los Programas de Cribado	9
1.4.2 Principios Clásicos del Cribado Neonatal.....	11
1.4.3 Antecedentes y Epidemiología	12
1.4.4 Pruebas de detección inicial y de diagnóstico de los ECM.....	18
2. Planteamiento del problema y justificación.....	20
2.1. ¿Por qué es importante un programa de Cribado Neonatal en Colombia.....	20
3. Objetivos	22
3.1 Objetivo General	22
3.2 Objetivos Específicos	22
4. Metodología y Fuentes de Información	23
4.1 Diseño del estudio	23
5. Resultados	25
5.1 Revisión Histórica de la Política “Tamizaje Neonatal” en Colombia	25
5.2 Panorama Actual de los PCN en España: HTC y PKU.....	38
5.3 Propuesta de implementación de un PCN en Colombia.....	44
6. Discusión	61
6.1 Consideraciones Bioéticas.....	61
7. Conclusiones	63
8. Bibliografía	65
 ANEXOS	
Lista de figuras	69
Lista de tablas.....	70
Lista de Abreviaturas	71

1. Marco Teórico

1.1 Introducción

Los programas de cribado neonatal (PCN) son políticas públicas que dependen de la evolución paulatina de la ciencia en función de la tecnología, de las cuales los países desarrollados, e incluso aquellos en vía de desarrollo, hacen uso de dichas tecnologías con el propósito de hacer una detección precoz y realizar un tratamiento oportuno; programas que a través del tiempo se han convertido en costo-efectivos para los sistemas de salud del mundo, previniendo así de manera ética y sistemática el azar biológico característico de los errores congénitos del metabolismo (ECM) propios de las clasificadas como Enfermedades Raras (EERR) que podrían llegar a ser discapacitantes o mortales.

Los ECM son alteraciones genéticas relativamente infrecuentes con una amplia diversidad, ligados a la relación genotipo–fenotipo del azar biológico y bioquímico que presentamos al nacer los seres humanos. En la literatura existen más de 500 entidades de ECM descritas que pertenecen al denominado conjunto amplio de las EERR;(1) razón por la cual, la detección precoz de determinadas enfermedades metabólicas durante el periodo neonatal ha demostrado que puede mejorar la calidad de vida del niño y su familia y/o la supervivencia de los niños propiamente dicha; la identificación temprana como prevención secundaria, permite el tratamiento oportuno de los niños afectados. Y a pesar que, los PCN dieron inicio durante los años 70(1), específicamente en la detección precoz de fenilcetonuria (PKU) e hipotiroidismo congénito (HPC), y que hoy la Organización Mundial de la Salud (OMS) en conjunto con la comunidad científica, brindan apoyo constante para su desarrollo e implementación teniendo en cuenta unos criterios mínimos, con el propósito de cumplir, especialmente en las naciones en vía de desarrollo, los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM); éstos programas, en dichos países continúan experimentando problemas financieros, educativos y logísticos importantes para su implementación, que en muchos casos algunos de estos trastornos no se incluyen por razones políticas en lugar de por razones de salud pública.(2)

Las EERR diagnosticadas en la edad pediátrica repercuten de forma directa, tanto en el niño como en su familia; figura que finalmente se convierte en la mayoría de los casos en sus cuidadores principales, seguidos de la sociedad y del Estado quién tiene que desarrollar programas socio-sanitarios y educativos específicos de apoyo a estos enfermos. (3)

La prevención y control de enfermedades identificadas por *screening* llamados defectos del nacimiento, sean de origen metabólico o no, incluidos en los sistemas de salud públicos; han demostrado arrojar resultados positivos y costo-efectivos a través de estudios de rentabilidad social en cuanto al diagnóstico y tratamiento oportuno. Razón por la cual, el presente trabajo pretende abordar los PCN como actividad esencial de la salud pública de manera inductiva (y viceversa), a través de la perspectiva de las EERR de algunos ECM.

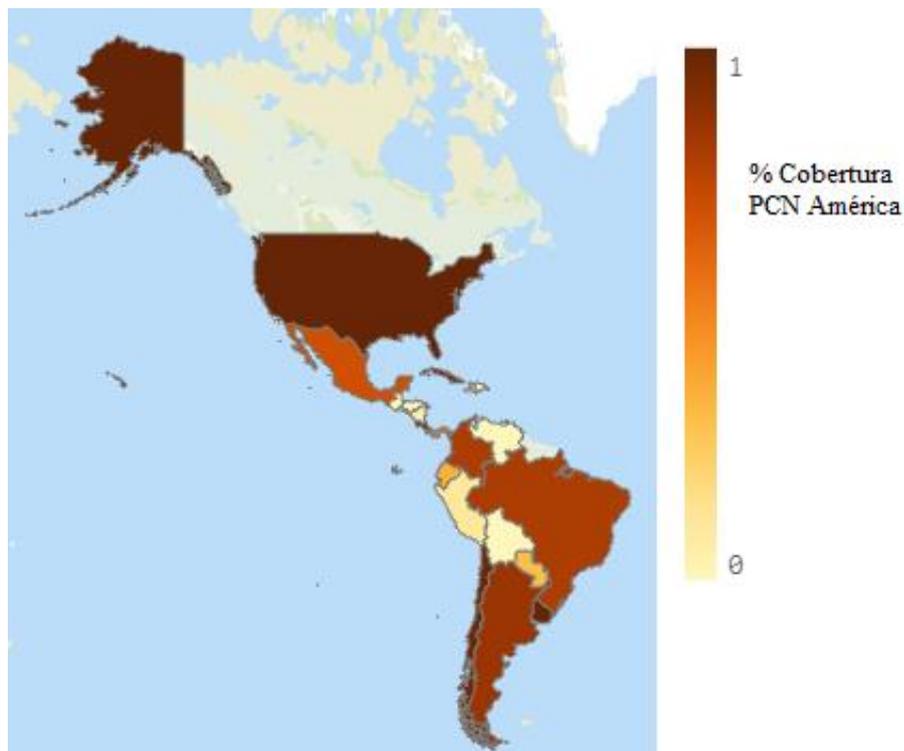


Figura 1. Porcentaje de cobertura de Programas de Cribado Neonatal en América. *Fuente: Elaboración propia basado en Pesquisa Neonatal, Instituto de Seguridad Social del Uruguay, y Derbis Campos 2010.*

1.2 ¿Qué son las Enfermedades raras?

Según el portal de información de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos (Orphanet)(4), las enfermedades raras (EERR), también llamadas enfermedades huérfanas por presentarse en un pequeño porcentaje de personas; son enfermedades de baja incidencia en la población; y que para ser consideradas como raras, cada enfermedad específica sólo puede afectar a un número limitado de personas. Concretamente, cuando afecta a menos de 5 de cada 10.000 habitantes. En Europa esto significa que afecta a 1 de cada 2000; es decir a 27 millones de europeos, a 3 millones de Españoles y a 42 millones de personas en Iberoamérica.; sin embargo, según la OMS las patologías poco frecuentes afectan a un gran número de personas, existen cerca de 7.000 enfermedades raras que afectan al 7% de la población mundial(5), razón por la cual cualquier persona puede sufrir una patología poco frecuente en cualquier etapa de la vida.

Las EERR según Cruz y Bosch, son sinónimos de enfermedad minoritaria, enfermedad poco común o huérfana de medicación. El concepto actual lleva a la connotación de ser una enfermedad crónica mal conocida, o con nula o difícil terapéutica. La mayoría de las EERR son genéticas y están presentes en toda la vida de una persona, incluso si los síntomas no aparecen inmediatamente. Si bien casi todas las enfermedades genéticas son enfermedades raras, no todas las enfermedades raras son enfermedades genéticas, pero los ECM por lo general, sí.

Asociada a la definición de EERR, se encuentra el concepto de medicamentos huérfanos, que son aquellos dirigidos a tratar estas afecciones poco frecuentes; que se definen como un grupo de fármacos que no son desarrollados por la industria por razones económicas pero que podrían responder a necesidades de salud pública, que según Orphanet(4) pueden distinguirse tres casos:

- **Productos dirigidos a tratar enfermedades raras:** Estos productos son desarrollados para tratar a pacientes que sufren afecciones muy graves que no tengan tratamiento satisfactorio.

- **Productos retirados del mercado por razones económicas o terapéuticas:** Son afecciones que no tienen un tratamiento satisfactorio disponible.
- **Productos que no han sido desarrollados:** O bien porque derivan de un proceso de investigación que no permite que se patenten, o bien porque afectan a mercados importantes que, sin embargo, son insolventes.

Consideraciones en la edad pediátrica

Es importante mencionar la alta frecuencia con que las EERR “hacen debut” en la edad pediátrica; muchas de éstas enfermedades pueden ser crónicas discapacitantes o limitantes con su consecuente repercusión en el entorno familiar(6), razón por la cual se hace necesario desarrollar sistemas específicos y multidisciplinarios de atención, de educación a la familia y a la sociedad en general; lo que explica, finalmente, porque éstas enfermedades son tan susceptibles y pertinentes de revisión, y que representan un capítulo muy importante de la patología pediátrica.

Sin embargo, la mayoría de los ECM son patologías poco frecuentes desde el punto de vista individual, pero en su conjunto afectan a un gran número de infantes de las que surgen diferentes grupos de enfermedades que dan origen a una amplia diversidad, y en consecuencia a una vasta variabilidad y dificultad para el diagnóstico; razón por la cual el pediatra general juega un papel clave en las etapas diagnóstico-terapéuticas, pues la problemática que plantean las EERR es muy diversa, especialmente por el apoyo metodológico de laboratorios especializados y capacitados para éste tipo de patologías en particular.(7)

Aspectos sociales en el niño con enfermedad rara

La sospecha clínica inicial de enfermedades metabólicas y/o endocrinas hacen parte de un grupo específico de EERR en la edad pediátrica que a pesar de su compleja clasificación, podrían agruparse por algunas características comunes con respecto a su

etiopatogenia y su tratamiento. Sin embargo, los retrasos en el diagnóstico pediátrico por lo particular que resultan éste tipo de enfermedades de baja frecuencia junto con su abrumadora diversidad, son posiblemente el resultado de las dificultades provenientes de las organizaciones asistenciales de los sistemas de salud del mundo. El ámbito de las EERR sufre un déficit de conocimientos médicos y científicos; ya que no todos ellos cuentan con la suficiente capacidad diagnóstica, calidad asistencial, tecnológica y de recursos idóneos para atender a estos pacientes; sumada a la enseñanza médica no orientada a la identificación de las enfermedades de baja prevalencia, pues su expresividad clínica suele ser un poco compleja: afectaciones al sistema nervioso central, afectaciones renales, afectaciones hepáticas, gastrointestinales, endocrinas, glicémicas, etcétera(6), que podrían enmascarse por diagnósticos de síndromes constitucionales al momento de la consulta médica. Y aunque éstos servicios de atención en salud podrían de diferentes formas contribuir al diagnóstico y tratamiento de los niños con EERR; el impacto social generado por la limitación evidente (cognitiva, motora, trastornos del habla, etcétera) puede provocar en el niño y su familia una crisis paranormativa que los deja en evidente grado de vulnerabilidad; razón por la cual dichas situaciones deben ser intervenidas bajo la figura de la interdisciplinariedad.

1.3_Definición y clasificación de los Errores Congénitos del Metabolismo:

Según el portal de EERR de Orphanet el término “Errores congénitos del metabolismo” no caracterizan a una enfermedad, sino a un conjunto de enfermedades diversas e infrecuentes(4) con variantes de formas clásicas descritas y aproximaciones en la relación genotipo–fenotipo. No sin mencionar que éstas, son afecciones genéticas individuales pero colectivamente numerosas.

En éste apartado, dada su complejidad y a que surgen diferentes grupos de enfermedades que por su variabilidad originan cierto grado de diversidad, hace que resulte compleja su clasificación; pero que desde el punto de vista práctico se pueden dividir en: clínico, fisiológico (según su vía metabólica), y según su etiología

hereditaria; ya que los ECM representan, en su raíz inicial, alteraciones genéticas. Pero que sin embargo, dicha variabilidad, no solo proviene del grado de afectación del gen sino del tipo y función de la proteína cuya síntesis queda alterada como se muestra en la figura _(7)

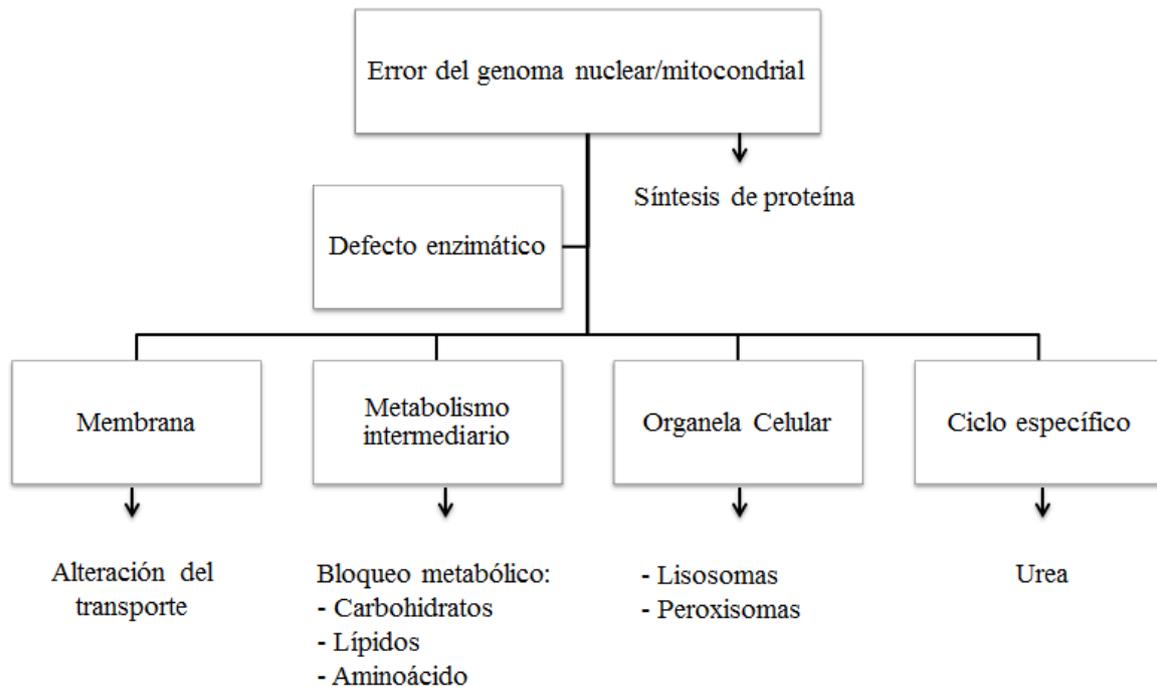


Figura 2. Errores congénitos del metabolismo, clasificación según su etiología hereditaria. Fuente: P. Sanjurjo, A. Baldellou. (2001)

Desde el punto de vista fisiológico según Sanjurjo, estos errores se presentan gracias a dos fenómenos principalmente, el primero por acumulación del sustrato debido a la dificultad para metabolizarse y/o a fenómenos por defecto del producto que deja de elaborarse por alteración enzimática, teniendo en cuenta que sí:

1. La alteración del gen determina el defecto de una *enzima de la membrana celular*, originando una pérdida renal, intestinal o combinada de sustancias.
2. La alteración del gen determina el defecto de *síntesis de una enzima de una organela* (lisosoma, peroxisoma), originando acumulo intracelular de sustancias; que pueden o no ser detectados en líquidos orgánicos como plasma u orina.

3. El defecto de la *enzima está situado en la vía de activación de una vitamina* (coenzima) originando problemas metabólicos que muy posiblemente podrían solucionarse con dosis muy elevadas de vitamina correspondiente.

4. La alteración *corresponde a la proteína de un receptor*, originando un aumento circulante de las sustancias dependientes de ese receptor (como en la hipercolesterolemia familiar).

Esquemáticamente así:

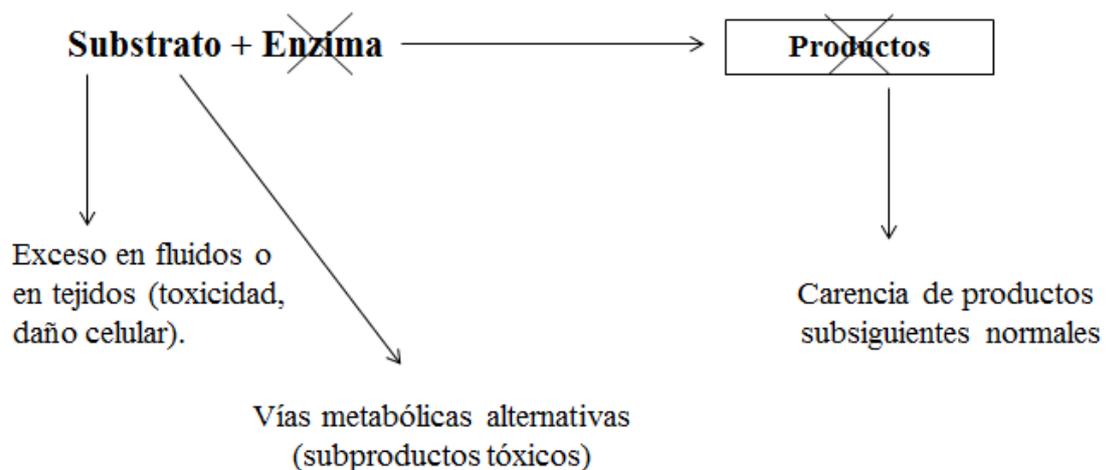


Figura 3. Mutación genética que altera el correcto funcionamiento de la célula, según su fisiopatología. Fuente: A, Pérez et. Al.

Las descripciones anteriores explican el origen del error genético expresado fisiopatológicamente en una alteración metabólica, dando origen a una serie de signos y síntomas que podrían dar pistas clínicas sobre los factores desencadenantes como el déficit o acumulación de determinados nutrientes y/o la presencia de enfermedad en determinadas condiciones de dieta.

La organización y clasificación clínica de los ECM según Saudubray se explica en tres columnas, como se muestra en la figura a continuación:

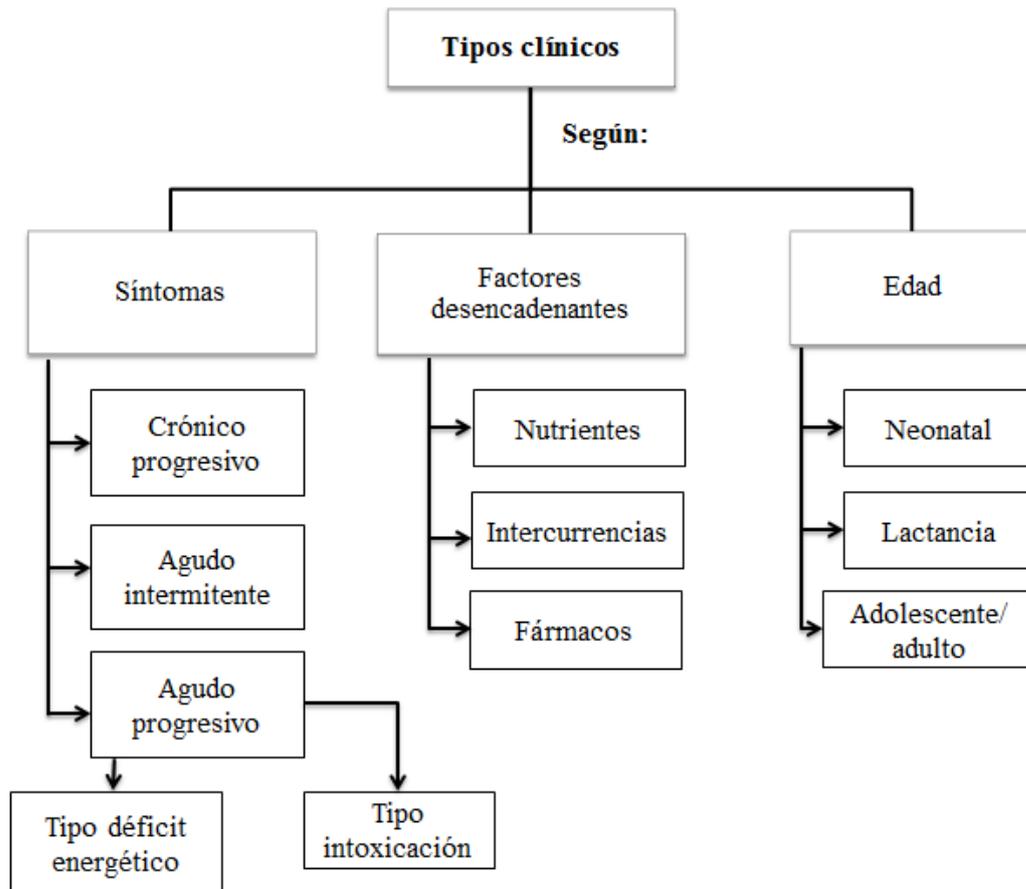


Figura 4. Errores congénitos del metabolismo, clasificación según ordenación clínica. *Fuente:* P. Sanjurjo, A. Baldellou. (2001)

Adicional a la clasificación anterior, Saudubray hace una la clasificación clínica sencilla en la que se distinguen 5 grupos y que incluye las características fisiopatológicas:

Grupos clínicos (modificado de Saudubray)	
A: Con alteraciones bioquímicas de «expresión aguda»	
Grupo I:	Tipo «intoxicación»: cuadro neurológico + intoxicación
Subgrupo Ia:	Sin deshidratación ni cetoacidosis grave: MSUD
Subgrupo Ib:	Con deshidratación y cetoacidosis: MMA, PA, IVA
Subgrupo Ic:	Con hiperamonemia: ciclo de la urea
Grupo II:	«Déficit energético»: cuadro neurológico y muscular
Subgrupo IIa:	Con disfunción hepática: trastornos de la β -oxidación
Subgrupo IIb:	Con hipotonía/polipnea: acidosis: acidosis láctica
Grupo III:	Hepatomegalia/hipoglucemia
Subgrupo IIIa:	«pura»: glucogenosis
Subgrupo IIIb:	Con ictericia/insuficiencia hepática: galactosemia/fructosemia/tirosinemia
B: Sin alteraciones bioquímicas de «expresión aguda»	
Grupo IV:	Predominio de convulsiones: NKH, SO, enzimas peroxisómicas
Grupo V:	Tesaurismosis: enzimas lisosómicas y peroxisómicas

Figura 5. Errores congénitos del metabolismo neonatal, clasificación según ordenación clínica.

Fuente: P. Sanjurjo, A. Baldellou. (2001)

El subtipo A como menciona Sanjurjo, “sería aquel que cursa con alteraciones bioquímicas que generan desbalance agudo: acidosis, hipoglucemia, hiperamonemias, y que pueden y deben ser determinadas de forma urgente en cualquier laboratorio hospitalario. En donde el subtipo A englobaría los tres primeros tipos: I tipo intoxicación, II déficit energético, y III síndrome hipoglucemia. Y los subtipos IV y V en el que principalmente el IV predominan las convulsiones y en el V las enfermedades peroxisómicas y lisosómicas.” (7)

1.4. El Cribado Neonatal como Actividad Esencial de la Salud Pública

1.4.1 Definición de los Programas de Cribado

El concepto de *Screening* fue definido por la Comisión Americana de Enfermedades Crónicas de Estados Unidos en el año 1951 como “la identificación presuntiva de

enfermedades o defectos no reconocidos mediante pruebas, exámenes u otros procedimientos que pueden aplicarse rápidamente para distinguir a las personas en aparente buen estado de salud que probablemente tengan una enfermedad de las que no la tengan”. El objetivo del uso de un test de screening no es diagnóstico, sino como una de las actividades de prevención secundaria que pretenden detectar precozmente un determinado trastorno o enfermedad(8) en su periodo de latencia, presintomático o subclínico, y siempre con el fin de mejorar su pronóstico; es decir, el de brindar un tratamiento oportuno.

En lo que respecta a la definición de “cribado”, muchos de los programas implementados en todo el mundo utilizan diversos términos para hacer referencia al anglicismo: *screening*; como lo son: pesquisa, selección, escrutinio y cribado propiamente dicho; pero en el castellano ningún término ha llegado a ser generalizado en la medicina.(9) Incluso en Colombia, la iniciativa legislativa del programa de cribado se titula: “Programa de Tamizaje Neonatal” resaltando que la palabra “Tamizaje” según la Real Academia de la Lengua Española es un vocablo inexistente en nuestro idioma.(10)

Sin embargo, pensar que el cribado neonatal es la simple toma de muestra de sangre del talón del recién nacido y de la posterior información de los resultados del laboratorio a los familiares, le resta validez a cada una de las etapas que implican la compleja creación de un programa de cribado; desde los resultados de la evidencia científica como consecuencia de la investigación, el propósito justificable del cribado, los aspectos bioéticos, la información, la educación e incluso el estudio de costo-efectividad que deriva del cribado neonatal.

Según Garrido N. implementar la técnica de cribado responde a tres fines básicos de todo modelo sanitario (11):

1. Evaluación y seguimiento de la salud de la población como responsabilidad pública.

2. Elaboración de programas y políticas públicas basadas en el principio de la prevención (clásico) y en el de la predicción (como modelo de adaptación a la potencialidad de la investigación gracias a la medicina genómica).
3. Las garantías de acceso universal a los servicios apropiados y con calidad desde su evaluación en términos de coste-efectividad.

Razones transversales para la creación e implementación de un programa de cribado poblacional en cualquier sistema de salud del mundo, bajo la pesquisa exponencial de la necesidad de puesta en marcha de éstos programas al servicio de las personas como eje central de la bioética del cuidado.

1.4.2 Principios Clásicos del Cribado Neonatal

Antes de hablar de los principios clásicos del Cribado Neonatal, es importante mencionar el origen de éstos programas los cuales dieron lugar en Estados Unidos durante los años 50, por Guthrie y Woolf, quiénes pusieron en marcha un procedimiento analítico con una muestra de sangre obtenida del talón del recién nacido impregnado en papel absorbente con el propósito de medir el nivel de fenilalanina en sangre(12); dicha muestra se enviaba por correo convencional lo que facilitó la realización de la técnica en poco tiempo, alcanzando así el acceso casi universal de dicha práctica a la población de recién nacidos.

En consecuencia de lo anterior se efectúa la ampliación de esta técnica para la detección de otras enfermedades, razón por la cual se crea la necesidad de establecer unos criterios para la práctica y la investigación médica; criterios por los cuales se reúnen características entorno a una enfermedad para que pueda ser incluida en un programa de cribado Neonatal, que fueron desarrollados más adelante por Wilson y Jungner en 1968 y que idealmente deben cumplirse previo a la consideración de implantación del programa, recogidos en el programa con el título: “Principios y práctica de detección de la enfermedad para la detección de las enfermedades crónicas de los adultos en los países desarrollados(13) que siguen vigentes en la actualidad:

1. La condición ha de ser un importante problema de salud.

2. Debe existir un tratamiento aceptado para los pacientes con la enfermedad.
3. Los recursos para el diagnóstico y tratamiento deben estar disponibles.
4. Debe existir una fase latente o estadio preclínico.
5. Debe existir un test adecuado para examinar el órgano.
6. El test ha de ser aceptado por la población.
7. La historia natural de la condición, incluyendo el desarrollo desde fase latente hasta la enfermedad declarada, debe ser entendida.
8. Debe existir una política acordada de a quién tratar como pacientes.
9. El coste de encontrar un caso (incluyendo el diagnóstico y tratamiento de pacientes diagnosticados) debe ser económicamente balanceado con relación al tratamiento total.
10. El cribado ha de ser un proceso continuo y no de una sola vuelta.

Sin embargo, hoy en día se proponen criterios adicionales como la evaluación de tecnologías sanitarias para otras enfermedades que la evidencia científica demuestre razonablemente en términos de detección precoz, costo-efectividad, fiabilidad, posible tratamiento, etcétera, con la consecución de la disminución de la discapacidad física y/o cognitiva, entre otras.

1.4.3 Antecedentes y Epidemiología

La Sociedad Internacional de Cribado Neonatal (ISNS) ha dividido al mundo en cinco regiones para efectos prácticos: EE.UU. y Canadá, Latinoamérica, países del área de Asia - Pacífico, Medio Oriente y Norte de África y Europa.

Ahora bien, bajo las premisas de Woolf en el año 55(12), Estados Unidos (EEUU) inició el primer programa de detección temprana de fenilcetonuria que implicaba a la Autoridad Sanitaria; implicando como líder de la técnica de cribado al país norteamericano durante los años 60 y 70. Actualmente en EEUU, no existe una política nacional centralizada que incluya las más de treinta enfermedades que se criban hoy en ese país. Una vez demostrada la eficacia de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), los programas neonatales de Carolina del Norte en 1997, y de los estados que

constituyen la región de Nueva Inglaterra en 1999, incorporaron esta metodología; por lo tanto, cada Estado decide el panel de enfermedades que se incluyen en los diferentes PCN, sin embargo, y con el fin de estandarizar dichos programas, el grupo de trabajo Newborn Screening Expert Group, del American College of Medical Genetics (ACMG), elaboró en 2005 el informe “Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System”, en el que se evaluaron 84 enfermedades y finalmente se propuso cribar un grupo de 29 enfermedades principales y 25 secundarias. (14)

En Canadá (al igual que en EEUU), el tamizaje neonatal es independiente en cada provincia o territorio, pero la variabilidad en relación con los EIM a detectar es mucho mayor. Hasta julio de 2008, todas las provincias y territorios canadienses realizaban el tamizaje por MS/MS de PKU; sin embargo, para el resto de los EIM sigue habiendo una amplísima heterogeneidad. La provincia de Ontario incluye todas las enfermedades recomendadas en el elenco básico de la ACMG, al igual que Saskatchewan, que además incorpora 21 de las catalogadas como objetivos secundarios.(15)

Canadá está muy atrás del resto de los países desarrollados, e incluso de algunos en vía de desarrollo, en el campo del cribado universal del recién nacido. Deben diseñarse nuevas estrategias para abogar por la detección ampliada, el seguimiento y el pago (a largo plazo) de los costos de tratamiento en nombre de los neonatos potencialmente afectados y sus familias, y dichas iniciativas deben incluir la participación de la nueva Agencia de Salud Pública de Canadá. (16)

En América Latina y el Caribe los países que tienen una mayor cobertura en cribado neonatal son Uruguay, Costa Rica, Chile y Cuba, alcanzando desde el 2008 una cobertura del 99.5% de estos neonatos. En Colombia se ha avanzado en lo que podríamos llamar una primera etapa del “Tamizaje Neonatal”, el cual se ha realizado únicamente para identificar Hipotiroidismo Congénito con resultados de cobertura del 70% a nivel nacional y la prevención de Retardo Mental en los neonatos con hallazgos positivos.¹

¹ En Colombia proyecto de ley 174 de 2016 Senado, 019 de 2015 Cámara de Representantes. 25 Abril, 2017.

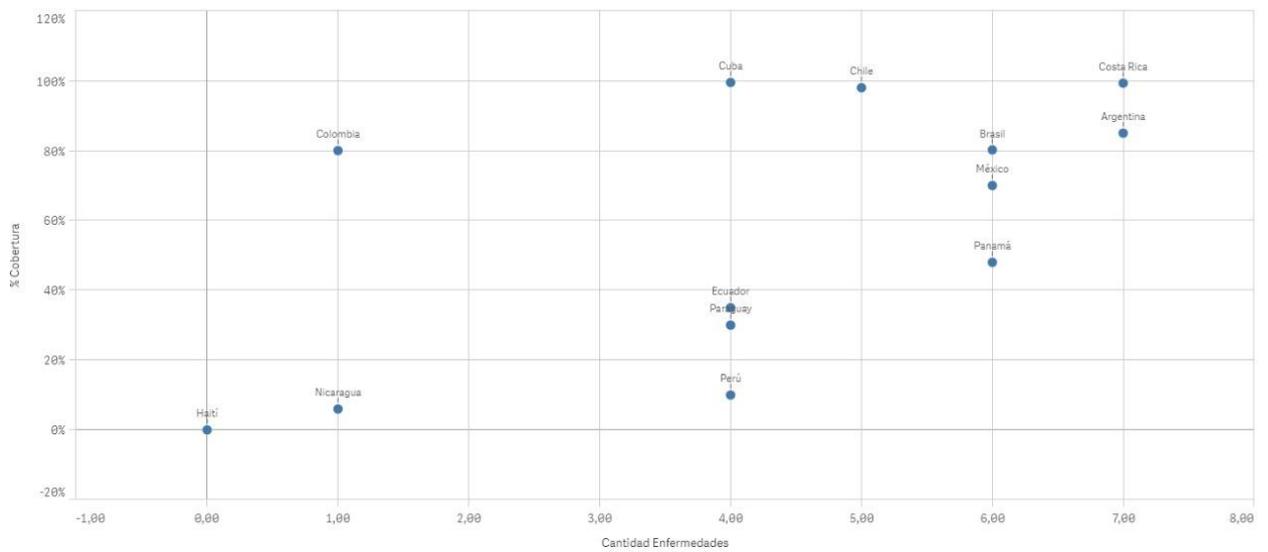


Figura 6. Programas de Cribado Neonatal Ampliado en América Latina: Cantidad de ECM por países, 2008. Adaptado a 2014. Fuente: Elaboración propia basada en Adaptado a 2014. Fuente: Pesquisa Neonatal, Instituto de Seguridad Social del Uruguay.(17)

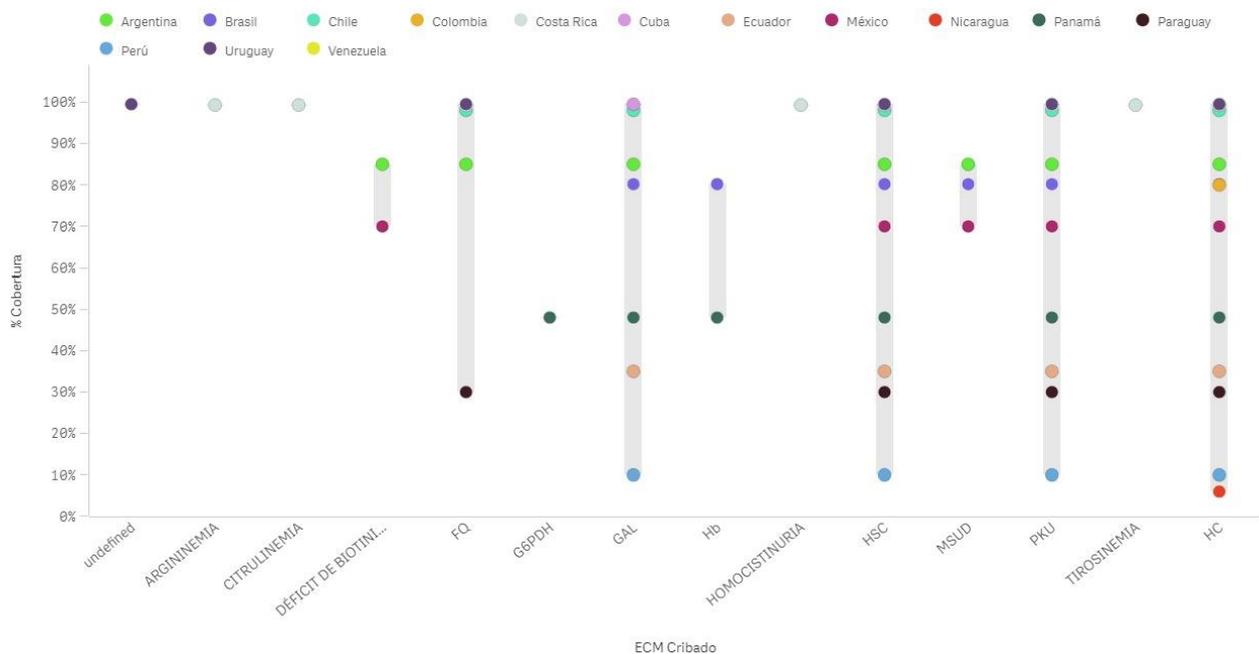


Figura 7. Programas de Cribado Neonatal Ampliado en América Latina: Porcentaje de cobertura por enfermedad cribada discriminado por países. 2008. Adaptado a 2014. Fuente: Elaboración propia basada en Adaptado a 2014. Fuente: Pesquisa Neonatal, Instituto de Seguridad Social del Uruguay.(17)

País	Cobertura %	ECM Cribados
Chile	0,98	HC, HSC, PKU, GAL, FQ
Costa Rica	0,993	HC, HSC, FQ, HOMOCISTINURIA, TIROSINEMIA, ARGININEMIA, CITRULINEMIA
Cuba	0,995	HC, HSC, PKU, GAL
Uruguay	0,995	HC, HSC, PKU, FQ,
Brasil	0,802	HC, HSC, PKU, Hb, GAL, MSUD
México	0,7	HC, HSC, PKU, MSUD, DÉFICIT DE BIOTINIDASA
Argentina	0,85	HC, HSC, PKU, GAL, FQ, MSUD, DÉFICIT DE BIOTINIDASA
Colombia	0,8	HC
Panamá	0,48	HC, HSC, PKU, GAL, Hb, G6PDH
Paraguay	0,3	HC, HSC, PKU, FQ
Venezuela	25-30	HC, HSC, PKU, GAL
Nicaragua	0,06	HC
Perú	0,1	HC, HSC, PKU, GAL
Bolivia	A demanda	
Guatemala	A demanda	
Ecuador	0,35	HC, HSC, PKU, GAL
República Dominicana	A demanda	
El Salvador	A demanda	
Honduras	0	
Haití	0	

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

Tabla 1. Cuadro comparativo por países de los programas de Cribado Neonatal en América Latina, 2008. Adaptado a 2014. Fuente: Pesquisa Neonatal, Instituto de Seguridad Social del Uruguay.(17)

La situación de los países latinoamericanos que tienen programas de tamizaje neonatal instaurados en Brasil, Cuba, Chile, Costa Rica, Argentina, Uruguay, México y Venezuela ha realizado esfuerzos desde los inicios de su programa para poder fortalecerlo con el tiempo y difundirlo en su país, situación que ha costado más en unos países que en otros por motivos políticos, de recursos económicos, entre otros; pero que actualmente han mejorado su cobertura y en algunos han incluido más patologías a tamizar. En República Dominicana, Honduras, El Salvador y Bolivia realizan a nivel privado y a demanda determinaciones de TSH, pero con muy baja cobertura (Figura 7)

En Colombia, el cribado neonatal se inició en el año 2000, haciendo obligatoria la búsqueda de HC en muestra de cordón o talón. Son programas descentralizados, con una cobertura del 80% promedio país y del 99% en Bogotá. (Colombia, 2015) (18)

A pesar de los esfuerzos realizados, algunos países de Latinoamérica, no realizan ninguna prueba de detección de enfermedades prevenibles, por lo que se estima que quedan sin detectar alrededor de 2000 Hipotiroideos Congénitos y alrededor de 300 Fenilcetonúricos por año que se podrían evitar. En México, Chile, Brasil, Argentina y Uruguay, es de rutina el tamizaje expandido, mientras que en Ecuador, Perú, Venezuela, Panamá y Bolivia se hace el tamizaje ampliado de 5 enfermedades y en Colombia se hace solo de una enfermedad. (Figura 6)

Es importante mencionar que si bien los indicadores de mortalidad infantil han sido favorables en la mayoría de países de la región, aún faltan acciones en la salud neonatal causante del 70% de las muertes. Cada año en el mundo nacen cerca de 7,9 mil niños con un defecto congénito grave. Por lo menos 3,3 mil menores de 5 años mueren anualmente y 3,2 mil sobreviven una discapacidad.(19)

En relación con América, Colombia lleva unos 50 años de retraso teniendo en cuenta que en esta región se dio inicio al programa en la década de los sesentas; y 20 de retraso en el uso de la tecnología de espectrometría de masas, revolucionarias en el mundo del cribado.

En Europa, la recomendación del Consejo de la Unión Europea (UE) sobre EERR instó a los Estados miembros a implementar acciones de colaboración nacionales y de la UE para mejorar la atención médica de los pacientes con EERR. Siguiendo esta recomendación, la Comisión Europea lanzó una licitación sobre el cribado neonatal para informar sobre las prácticas actuales de pruebas de laboratorio, formar una red de expertos y proporcionar orientación sobre cómo implementar aún más el cribado de forma responsable, el último de los cuales fue proporcionado en un documento de Opinión de expertos;(20) opinión que refleja la disparidad actual entre los programas a lo largo de Europa y también de España, en donde existen comunidades autónomas con cribado para dos enfermedades y otras para alrededor de 20. En la actualidad, en nueve comunidades autónomas se hace cribado ampliado por MS/MS de forma casi homogénea, que cubren a más del 70% de los recién nacidos de España. Mientras que casi todos los estados en los EEUU han adoptado un panel de más de 40 trastornos, en Europa se ha optado por un enfoque más limitado en cuanto al número de enfermedades a cribar.(15)

En Colombia según estimaciones del Instituto Nacional de Salud (INS), debe haber unas 3.8 millones de personas afectadas con este tipo de enfermedades y la incidencia es de 1/3000 recién nacidos vivos. Según el mismo Instituto durante el 2015 se han presentado 3.360 casos de muertes perinatales y neonatales, esto es, 168 neonatos a la semana. Actualmente, existe un proyecto de ley: número *174 de 2016 en el Senado y 019 de 2015 en Cámara de Representantes*, por medio de la cual se crea el Programa de “Tamizaje Neonatal en Colombia”, que plantea como iniciativa legislativa la posibilidad latente de la implementación de un programa de cribado neonatal básico soportado en diferentes programas referentes a nivel mundial y en estudios que demuestran su costo-efectividad a largo plazo; sin embargo el proyecto de ley no ha sido sancionado por razones políticas en lugar de por razones de salud pública

Así pues, mientras que en Norteamérica la cobertura de su programa de cribado es del 100% y en Europa del 78%, estos porcentajes son inferiores en otras zonas del mundo: 32% en Latinoamérica, 23% en la zona del Pacífico-Asia (23%), y 26% en Oriente Medio y Norte de África. Globalmente, estas cifras indican que solo se criba el 26% de la población infantil (excluyendo África). (15)

1.4.4 Pruebas de detección inicial y de diagnóstico de los ECM

La implantación de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en los programas de cribado neonatal a mediados de la década de los 90 del siglo XX introdujo un gran avance en el diagnóstico neonatal de los ECM.

El surgimiento y los avances de nuevas tecnologías para la tamización neonatal, han creado condiciones óptimas para la detección precoz de las enfermedades metabólicas con criterio ampliado. Los ECM se detectan y/o diagnostican mediante pruebas de laboratorio basadas en el análisis del producto génico metabólico (enzimas y/o metabolitos) y en el análisis de mutaciones del ADN. Podemos abordar el cribado neonatal a distintos niveles(21):

1. A través del análisis del fenotipo bioquímico, mediante la detección de metabolitos; se hace así en la fenilcetonuria, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, las acidurias orgánicas, los defectos de la β - oxidación de los ácidos grasos, la galactosemia.

Genotipo → metabolitos → cribado convencional

2. Análisis del fenotipo enzimático mediante la determinación de proteínas/enzimas como en el caso de galactosemia, deficiencia de biotinidasa, entre otros.

Fenotipo enzimático → proteína/enzima → cribado convencional

3. Análisis del genotipo a nivel del ADN, como en la fibrosis quística y en la inmunodeficiencia combinada severa.

Fenotipo bioquímico → ADN → cribado genético

Efectividad Clínica del Cribado Neonatal de ECM mediante la espectrometría de Masas en Tandem MS/MS:

La MS/MS es probablemente, de entre todas las herramientas analíticas al alcance del científico, la de aplicación más general en el sentido de que la técnica es capaz de suministrar información sobre (22):

- a) La composición cualitativa y cuantitativa tanto de analitos orgánicos como inorgánicos en muestras complejas
- b) Las estructuras de una amplia variedad de especies moleculares complejas
- c) Las relaciones isotópicas de los átomos de las muestras
- d) La estructura y composición de superficies sólidas.

Así pues, la MS/MS ha hecho posible la detección de múltiples patologías de forma simultánea mediante una única prueba de cribado; teniendo en cuenta que, de identificarse éstas enfermedades cuando no existe un tratamiento eficaz, podría estar en contra de los principios básicos del cribado. Razón por la cual se incrementaría el número de patologías que pueden detectarse en un cribado neonatal; sin olvidar que un programa de tamización conlleva mucho más que la mera disponibilidad de una prueba de cribado eficaz.

En los últimos años, la espectrometría de masas en tándem se ha ido introduciendo de forma muy dispar en los diferentes países y es utilizada para diferentes paneles de enfermedades. Así, en el Reino Unido, el MS/ MS se utiliza de forma rutinaria en muchos laboratorios para el cribado de la fenilcetonuria, pero no está permitido para otras patologías.(23) Sin embargo, el informe del American College of Medical Genetics recomienda el cribado de un amplio número de enfermedades, incluyendo alguna de muy baja incidencia o de desconocida significación clínica(14).

Puede verse, pues, la existencia de dos puntos de vista ante la ampliación de los programas de cribado neonatales: la perspectiva de la salud pública, que defiende el seguimiento de criterios clínicos estrictos. Sin embargo, existes estudios sobre la

implantación de la MS/MS para el cribado neonatal de los ECM ofrece una ratio de coste-efectividad favorable cuando se utiliza para detectar simultáneamente la PKU y el MCADD(24)

2. Planteamiento del problema y justificación

2.1. ¿Por qué es importante un programa de Cribado Neonatal?

Mejorar la perspectiva poblacional y de salud pública a nivel estratégico direccionándola a nivel táctico, es imprescindible para cualquier sociedad; desde el punto de vista de la gestión (especialmente pública), y con el claro propósito de mejorar la calidad y la expectativa de vida desde la sanidad como derecho fundamental en conexidad con la vida, entendiéndola no como un determinante social de la salud, pero sí como un aspecto clave para llevarlo a cabo.

Con respecto al impacto de las enfermedades causadas por los ECM (más de 500 enfermedades), según Couce, “Uno de cada 800 recién nacidos vivos nace con un ECM y el 50% de ellos desarrolla la enfermedad durante el período neonatal” (25);teniendo en cuenta que: entre 2005-2010 las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas ocasionaron el 21,5% de las muertes de menores de un año y el 16,3% en los menores de 5 años.; y que en Bogotá han sido la primera causa de muerte infantil.

Según Longhi (26), la mortalidad infantil es importante no solo por su relación con otras variables (como es el caso), sino también por su carácter de indicador de desarrollo socioeconómico y sanitario de un país; y con ello, la distribución espacial de dicho fenómeno y sus variación en función del tiempo, traduciéndolas a tasas de muertes evitables mejorando así los indicadores determinantes del desarrollo económico.

En Colombia la política de cribado neonatal, llamado “Tamizaje Neonatal” ha pasado a ser un proyecto de ley a partir del año 2015, con el objetivo de detectar a tiempo ciertos

trastornos en los RNV que con su detección precoz se podría ofrecer un tratamiento oportuno con la consecuente disminución y/o ralentización de posibles discapacidades futuras.

El diagnóstico precoz y el tratamiento de las enfermedades metabólicas son importantes para reducir la gravedad de la enfermedad y retrasar o prevenir el inicio de la enfermedad. La detección al nacer reduce la morbilidad, la mortalidad y la carga social asociadas con los efectos irreversibles de la enfermedad en la población.

Según lo anterior, es pertinente hacer un análisis sobre el desarrollo, evolución y situación actual de los PCN en España como referente para Colombia; ya que estas políticas de salud pública representan un capítulo de la patología pediátrica muy importante en el marco de los Derechos de los Niños y en las estadísticas que se contemplaron en los Objetivos Desarrollo del Milenio en 2015; en donde sobresale que 11.000.000 de niños mueren cada año y fallecen por causas evitables o tratables entre ellas los ECM.²

Finalmente, Colombia apoyó presentar al Consejo Ejecutivo de la OMS el proyecto de resolución sobre defectos congénitos para la Asamblea General con la solicitud de considerar incluir la recomendación de que en los Institutos Nacionales de Salud de la región se implementen los laboratorios de referencia nacional para los problemas metabólicos congénitos. Motivo por el cual, existen razones con evidencia científica que justifican y respaldan la creación de un programa de cribado neonatal en Colombia que mejore la calidad y expectativa de vida del neonato y su familia, estimando costos y beneficios para el sistema y para la sociedad.

² En Colombia proyecto de ley 174 de 2016 Senado, 019 de 2015 Cámara de Representantes. Informe 15 Octubre, 2015.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Diseñar una propuesta de Programa de Cribado Neonatal costo-efectivo para Colombia con base al modelo instaurado en España por la Orden SSI/2065/2014.

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar una revisión descriptiva de la literatura para sustentar en la evidencia científica los conceptos claves de los PCN en función de los ECM y su constante evolución.
- Conocer el desarrollo histórico de la política de Tamizaje Neonatal en Colombia y su situación tras la reciente publicación del proyecto del ley 019 de 2015.
- Conocer la situación actual de los programas de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en España tras su regularización a través de la Orden SSI/2065/2014.

4. Metodología y Fuentes de Información

4.1 Diseño del Estudio

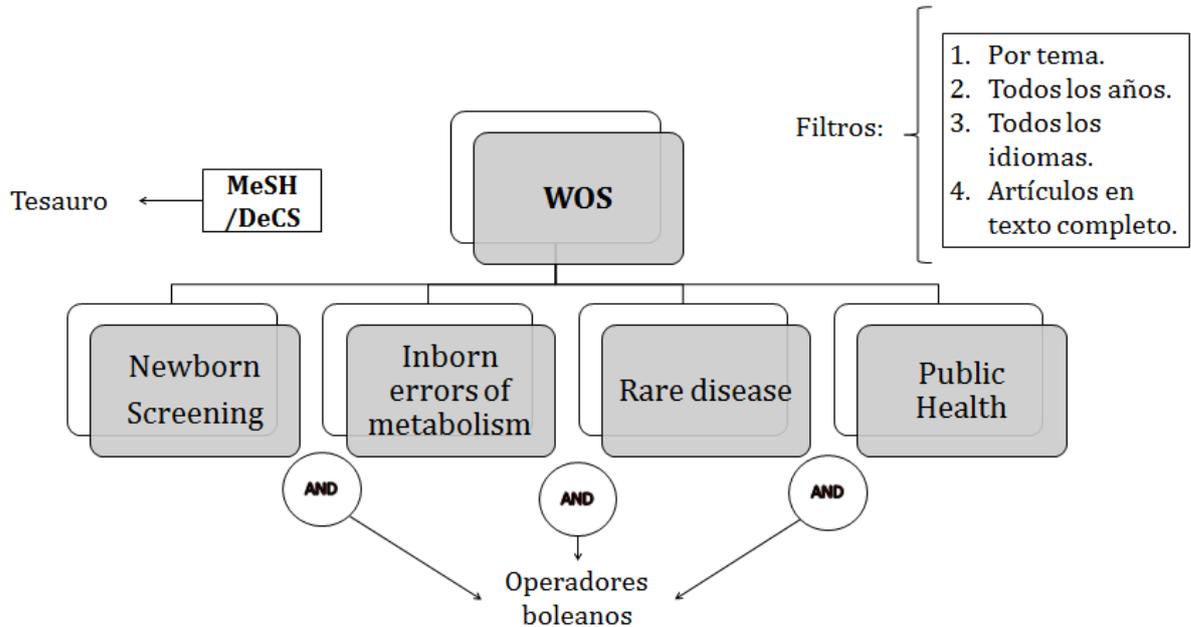


Figura 8. Esquema de selección de revisión de la literatura. *Fuente: elaboración propia.*

Teniendo en cuenta las siguientes definiciones:

Newborn Screening: Procedimiento de selección a poblaciones de RN aparentemente sanos con el objetivo de identificar, en fase de latencia, diferenciando a aquellos que pueden estar enfermos o en riesgo de los que no lo están.

Inborn errors of metabolism: Aquellas enfermedades hereditarias consecuencia de alteraciones bioquímicas de origen génico. Son trastornos poco frecuentes pero colectivamente numerosos pudiendo afectar a 1/500 RN.

Rare disease: Enfermedad con una baja incidencia en la población. Para ser considerada como rara, cada enfermedad específica sólo puede afectar a un número limitado de personas. 5 de cada 10.000 habitantes.

Public Health: Conjunto de políticas que busca garantizar integralmente la salud de la población por medio de acciones dirigidas tanto de manera individual como colectiva ya que sus resultados se constituyen en indicadores de las condiciones de vida, bienestar y desarrollo.

En el resultado global se incluyeron aquellos artículos que recogieran los siguientes aspectos:

- *Historia*
- *Evolución*
- *Importancia del cribado neonatal*

En los sistemas de salud del mundo; especialmente la contribución a la sociedad mediante la detección temprana y el tratamiento oportuno evitando discapacidades futuras. Arrojando como resultado de la búsqueda:

1. (neonatal screening) **AND Tema:** (public health) = **3.296**
2. (rare disease) **AND Tema:** (public health)= **1.186**
3. (Inborn errors of metabolism) **AND Tema:** (public health) = **46**
4. (neonatal screening) **AND Tema:** (inborn errors of metabolism) = **299**
5. (rare disease) **AND Tema:** (neonatal screening)= **245**

Todo esto con el propósito de acoger información detallada posible y analizada, referente a los PCN como marco teórico del diseño de la propuesta del programa para Colombia.

Además de los artículos seleccionados, se completó la información con documentación encontrada en páginas web de asociaciones de pacientes, guías de actuación de las

Administraciones Públicas, manuales de referencia, normativa legal vigente, tesis doctorales, etc. que se referencian al final de este trabajo en el apartado de bibliografía.

5. Resultados

5.1 Recuento Histórico de la Política de Tamizaje Neonatal en Colombia

En Colombia, se dispone de leyes como la 1392 de 2010 (Ley de Enfermedades Raras) y la 1098 de 2006 (Código de la Infancia y la Adolescencia), que protegen el derecho de los niños a la prevención de la discapacidad. Una estrategia fundamental para lograrlo es la tamización neonatal expandida de la población(27)

Colombia lleva quince años desde que se promovió por el gobierno la normatividad sobre tamización neonatal, en la Resolución 412 del año 2000. La primera enfermedad que se consideró para tamizar fue el hipotiroidismo congénito (HC) en la guía de atención del recién nacido³; alrededor del mundo se tamizan doce millones de niños y se encuentran 3.000 hipotiroideos anualmente, el HC es la causa de retardo mental prevenible más frecuente; el diagnóstico y tratamiento temprano asegura el desarrollo mental, psicomotor y crecimiento normales de los niños afectados, con lo cual se dio origen desde el año 2000 al programa de tamización neonatal en Colombia, que tiene componentes de detección al nacimiento, confirmación para inicio inmediato del tratamiento, seguimiento del manejo integral del niño y vigilancia del evento por parte de las autoridades de salud, mediante acciones del Sistema Nacional de Vigilancia (SIVIGILA).

³ En Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 0412 de 2000; Por la cual se establecen las actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida y obligatorio cumplimiento y se adoptan las normas técnicas y guías de atención

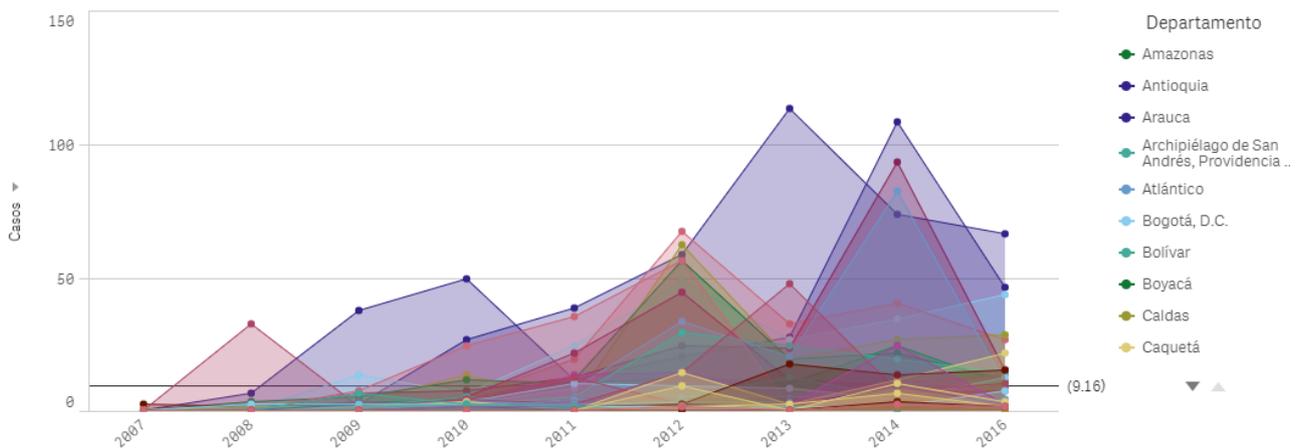


Figura 9. Prevalencia de casos de Hipotiroidismo Congénito por departamento en función del tiempo. Fuente: Elaboración propia a partir de las Estadísticas vitales DANE y SIVIGILA consultado en la bodega de datos SISPRO 28 febrero 2018.

Según la gráfica anterior, teniendo en cuenta que la prevalencia es el número de casos de una población que padece enfermedad en un tiempo determinado, como se muestra en la Figura 9, de la cual podemos inferir que el mayor número de casos de HC se ha presentado con mayor frecuencia en los departamentos de Antioquia con 377 en el total acumulado por años, a continuación Huila con 304 en el acumulado por años, seguido de Bogotá, Santander y Tolima; evidenciándose una media de 9.16 casos presentados por año.

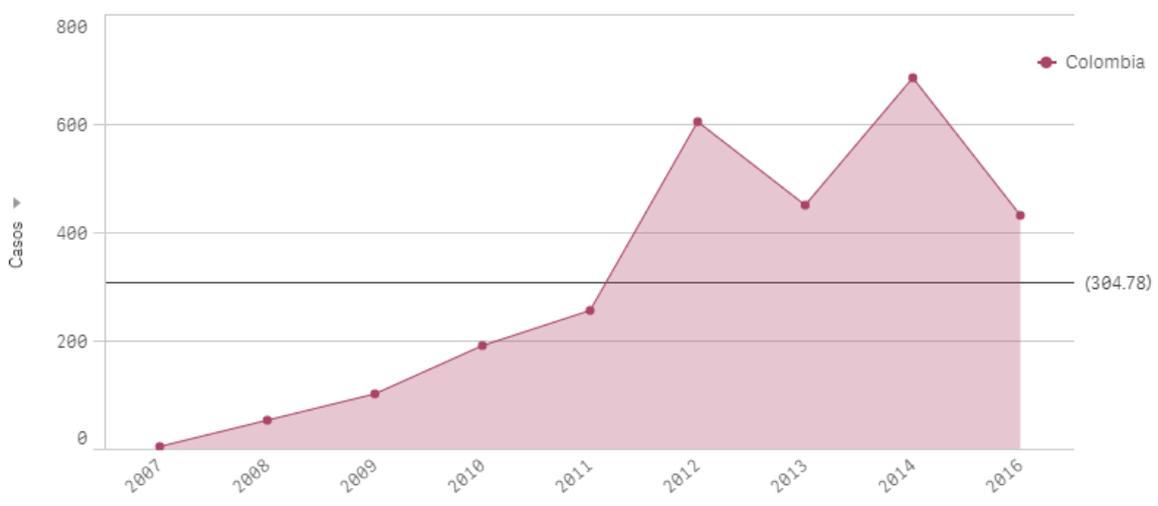


Figura 10. Prevalencia de casos de Hipotiroidismo Congénito acumulado año. Fuente: Elaboración propia a partir de las Estadísticas vitales DANE y SIVIGILA consultado en la bodega de datos SISPRO 28 febrero 2018.

En la Figura 10 podemos observar el aumento progresivo de la prevalencia de casos de HC a través del tiempo; tendencia que se puede explicar por varias razones, entre ellas están el aumento de la tasa de cobertura de tamización, la introducción de la tecnología diagnóstica de MS/MS(27), la mejora en el sistema de notificación y un aumento de la incidencia en la población en función del tiempo propiamente dicha. Razones por las cuales se hace aún más evidente la necesidad de la implementación de un programa de crible de manera sistemática a la población neonatal en al menos lo concerniente al esquema básico.

En el mundo, los programas de Cribado Neonatal dieron sus inicios con el HC y las Hiperfenilalaninemias neonatales, que es un término genérico que tiene un origen genético que sigue un patrón de herencia autosómico recesivo (OMIM 261600).; este defecto se debe a una deficiencia en la función de una enzima llamada fenilalanina hidroxilasa, y su deficiencia da lugar a una acumulación de fenilalanina en sangre, y como consecuencia a un aumento en la eliminación de sus metabolitos en orina a lo que se le denomina Fenilcetonuria (PKU); la cual provoca un efecto negativo en el sistema nervioso, con consecuencias como el retardo mental.

De la PKU o las Hiperfenilalaninemias se conoce basada en la evidencia, la historia natural de la enfermedad y su tratamiento correspondiente (28); el cual ha demostrado desde hace décadas y mediante un centenar de estudios la costo-efectividad (29) de la detección precoz como una de las principales metabopatías de completa resolución si se hace adecuadamente una prevención secundaria a tiempo.

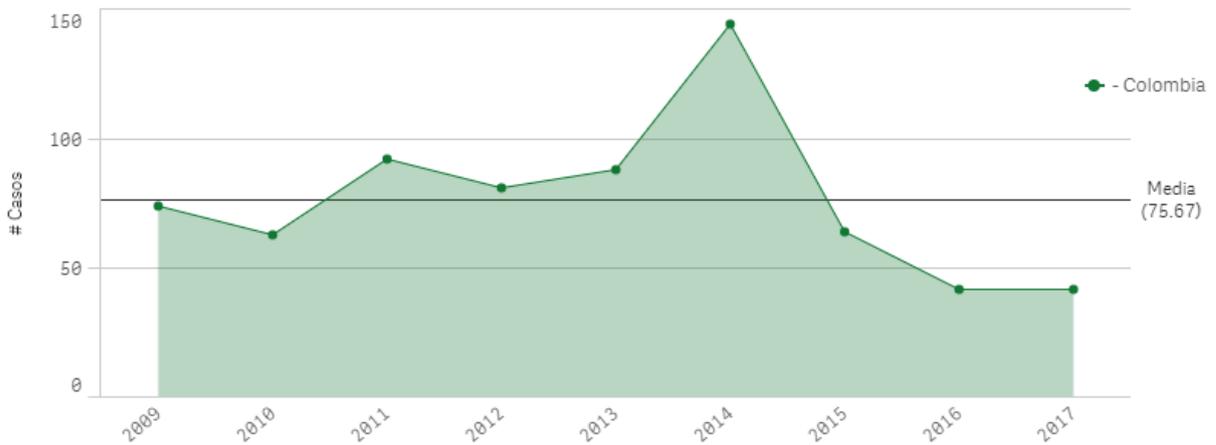


Figura 11. Prevalencia de casos de Fenilcetonuria acumulado- año. Fuente: Elaboración propia a partir de las Estadísticas vitales DANE y SIVIGILA consultado en la bodega de datos SISPRO 28 febrero 2018.

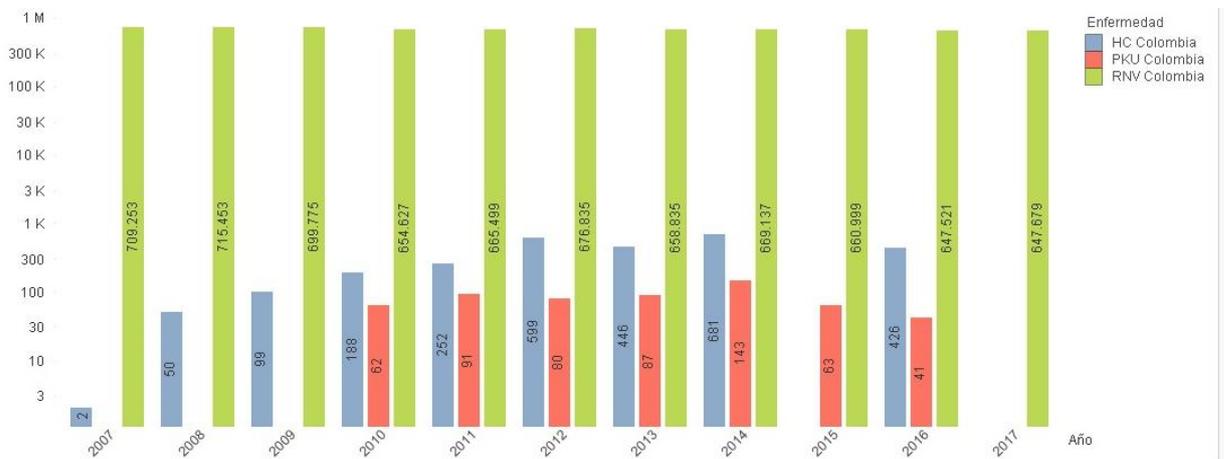


Figura 12. Relación de casos de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo congénito en función del número neto de recién nacidos vivos por año acumulado. Fuente: Elaboración propia a partir de las Estadísticas vitales DANE y SIVIGILA consultado en la bodega de datos SISPRO 28 febrero 2018.

Primer Debate Cámara de Representantes. Radicado y Publicación:

Durante la legislatura comprendida entre los años 2015 y 2016 se radica en la Cámara de Representantes de la Comisión Séptima Constitucional permanente, el *Proyecto de ley No. 019 de 2015*, por medio de la cual se crea el programa de Tamizaje neonatal en Colombia coordinada por los ponentes Margarita Restrepo, Rafael Romero y Oscar Ospina publicada en las gacetas del Congreso con su correspondiente evolución: *Gaceta número 511 de 2015* por la cual se exponen los motivos de la iniciativa del proyecto de ley, la cual objeta y define lo pertinente al proyecto del ley de Tamizaje Neonatal en Colombia, específica a quien va dirigido, define la creación de la Dirección de Tamizaje Neonatal en la estructura del Instituto Nacional de Salud (INS) como el ente regulador con sus respectivas funciones, determina los actores responsables de las concernientes pruebas de laboratorio y del manejo de la información resultante, define las obligaciones del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), lo pertinente a presupuesto y financiación del proyecto, la vigilancia del Estado y su vigencia. Adicionalmente, expone el Marco Jurídico para desarrollar este proyecto de ley en Colombia y lo justifica a través de un cuadro comparativo de los Programas de Tamizaje Neonatal Ampliados en América Latina durante el 2008 adaptado al año 2014. A continuación expone el número de partos en Colombia versus el número de tamizados para Hipotiroidismo Congénito por departamento en el año 2012; y posteriormente estima un escenario costo-efectivo para la creación e implementación del programa, sustentado en el estudio publicado por la Academia Americana de Pediatría en el Estado de California en 1997, dando como resultado un articulado con exactamente 12 ítems que la desarrollan para su posterior estudio (30) amparado bajo la Ley 019 de 2015 en Cámara de Representantes, por medio del cual se crea el programa de “Tamizaje Neonatal” en Colombia.⁴

⁴ En Colombia proyecto de ley 019 de 2015 Primer debate en Cámara de Representantes. Informe de iniciativa, de creación del Programa de “Tamizaje Naonatal” en Colombia, 2015

A continuación en la *Gaceta número 872 de 2015*, se encuentra el informe para primer debate al proyecto de ley 019 de 2015 de la Cámara de Representantes; en la cual consta el trámite, el objetivo y los contenidos del proyecto de ley, la justificación de la iniciativa, el marco normativo, las respectivas modificaciones y el posterior pliego de modificaciones.⁵

Seguida a la publicación de la ponencia del primer debate, en el Acta de Comisión número 24 del 19 de Abril del 2016 de la Cámara de Representantes; sesión llevada a cabo en el Comisión Séptima constitucional Permanente, se aprueba el Primer Debate sobre el proyecto de ley 019 de 2015.⁶

Para que luego, el Ministerio de Hacienda y Crédito Público dé el concepto a través de una serie de comentarios a la propuesta, resaltando que teniendo en cuenta que:

1. Las cotizaciones se constituyen en la principal fuente de financiación del SGSSS a través de las Empresas Promotoras de Salud (EPS) que son las responsables de dicho recaudo, las cuales financian la Unidad de Pago por Capitación (UPC) a fin de que el sistema, a través de las EPS, cumpla su función principal de aseguramiento de la salud, **en sujeción estricta al PLAN OBLIGATORIO DE SALUD (POS)**
2. El Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) incluyó en el POS la prestación de servicios y tecnologías para atender las facetas de promoción, prevención, paliación, atención de las enfermedades y rehabilitación de las secuelas de la población colombiana, dentro de ellas las personas que van desde la etapa neonatal hasta los seis (6) años.

⁵ En Colombia proyecto de ley 019 de 2015 Primer debate en Cámara de Representantes. Informe modificaciones 15 Octubre, 2015.

⁶ En Colombia proyecto de ley 019 de 2015 Primer debate en Cámara de Representantes, Comisión séptima constitucional permanente 19 Abril 2016, ítem 5: Proyecto de creación de tamizaje neonatal en Colombia.

3. La UPC responde a un análisis técnico que contrasta la población objeto y los servicios y tecnologías con cobertura en salud. Que buscan garantizar este derecho fundamental a través de la prestación de servicios y tecnologías sobre un concepto integral de la salud. Así, según la Ley 1751 de 2015 que consagra que los recursos públicos asignados a la salud no podrán destinarse a financiar servicios y tecnologías en los que se advierta por criterios:

- i) Que tenga como finalidad principal un propósito cosmético o suntuario no relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas;
- ii) Que no exista evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica;
- iii) Que no exista evidencia científica sobre su efectividad clínica;
- iv) Que su uso no haya sido autorizado por la autoridad competente;
- v) Que se encuentren en fase de experimentación; y
- vi) Que tengan que ser prestados en el exterior.

Los servicios o tecnologías que cumplan con esos criterios serán expresamente excluidos por el MSPS y que la voluntad del legislador estatutario frente a la protección del servicio de salud fue la de adoptar un modelo de servicios y tecnologías excluidos, de manera que se financia con cargo a los recursos públicos lo que no esté excluido. Razón por la cual el Ministerio de Hacienda expone que:

- a. El legislador ordinario no podría incluir un servicio o tecnología en salud, pues dicho actuar sería inconstitucional (al ir en contravía del procedimiento de dos años para excluir servicios y tecnologías por parte del MSPS), ya que las leyes que se consideran por la Corte Constitucional en materia Estatutaria, que le otorga (según la Ley 1751 de 2015) un contenido de jerarquía por encima de las leyes ordinarias de acuerdo con la jurisprudencia de la Corte Constitucional.⁷

⁷ En Colombia, la ley Estatutaria en Salud 1751 del 16 de febrero de 2015, por medio de la cual Se Regula El Derecho Fundamental a la Salud y se Dictan Otras Disposiciones.

- b. Adicionalmente, la Corte Suprema considera que el proceder propuesto es contrario al ordenamiento jurídico superior, pues no responde a criterios técnicos ni consulta los factores que rigen la definición de la UPC, quiebra los principios que cimientan el SGSSS y pone en riesgo su sostenibilidad financiera y la viabilidad en perjuicio de la garantía del derecho fundamental de salud.
- c. El tamizaje neonatal podría tener cabida en cumplimiento de los objetivos referidos existentes por parte del INS, especialmente el que refiere a actuar como laboratorio nacional, sin la creación de una dirección que desarrolle particularmente el tema. No al de la creación de una dirección como propone el proyecto; pues no se encuentra estimado el costo fiscal de su creación ni la fuente de ingreso adicional que financiaría este costo, lo que a su turno omite las exigencias legales que refiere el artículo 7° de la Ley 819 de 2003 que establece la obligación de incluir en toda iniciativa de ley la estimación de costos, las fuentes de financiación y en todo caso su compatibilidad con el Marco Fiscal de Mediano Plazo (MFMP).

Bajo las razones antes expuestas el Ministerio concluye que: **se abstiene de emitir concepto favorable al proyecto de ley en estudio**, y en consecuencia, de manera respetuosa, solicita considerar la posibilidad de su archivo, no sin antes manifestarle muy atentamente la voluntad de colaborar con la actividad legislativa.

Segundo Debate en Cámara de Representantes. Proposiciones y Texto Unificado:

En la Gaceta número 332 de 2016 se describe el informe de ponencia del Proyecto de Ley 019 de 2015 en el que constan los ítems referentes al trámite, Objetivo y contenido del proyecto, justificación de la iniciativa, el marco normativo, modificaciones, impacto Fiscal. Las cuales se resumen de la siguiente manera:

- I. Trámite:** El proyecto de ley objeto de estudio fue radicado el día 21 de julio de 2015 y publicado en la *Gaceta del Congreso* número 511 de 2015. Proyecto el

cual fue aprobado el 26 de abril de 2016 fue aprobado, sin modificaciones, en primer debate el proyecto de ley en la Comisión Séptima Constitucional Permanente de la Cámara de Representantes.

II. Objeto y Contenido del Proyecto de Ley: Proyecto de ley número 019 de 2015 Cámara, por medio de la cual se crea el Programa de Tamizaje Neonatal en Colombia, es establecer las normas para la práctica del tamizaje neonatal mediante la utilización, almacenamiento y disposición de una muestra de sangre en el recién nacido y garantizar que se respeten sus derechos, acorde con la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos y la Constitución Política de Colombia. El proyecto consta de 12 artículos sin modificaciones para el segundo debate.

III. Justificación de la Iniciativa: Las enfermedades relacionadas con los EIM se presentan con relativa frecuencia, no son aparentes al momento del nacimiento y el diagnóstico y su tratamiento oportuno mejora significativamente la calidad de vida del niño y su familia, ya que las secuelas pueden ser irreversibles. Por esto es necesario realizar esta evaluación lo más pronto posible.

- En Colombia según estimaciones del Instituto Nacional de Salud (INS), debe haber unas 3.8 millones de personas afectadas con este tipo de enfermedades y la incidencia es de 1/3000 recién nacidos vivos. Según el mismo Instituto durante el 2015 se han presentado 3.360 casos de muertes perinatales y neonatales, esto es, 168 bebés a la semana.
- La OPS-OMS en su 58 Sesión del Comité Regional y 47 Consejo Directivo de Washington D.C. USA en 2006 instó a los gobiernos de los Estados miembros a estudiar la situación de los recién nacidos y establecer políticas y normas que den lugar a estrategias de Promoción y Prevención de la salud de este segmento de la población entre las cuales está el Tamizaje Neonatal.

- Entre 2005-2010 las malformaciones congénitas deformidades y anomalías cromosómicas ocasionaron el 21,5% de las muertes de menores de un año y el 16,3% en los menores de 5 años. En Bogotá han sido la primera causa de muerte infantil.

Entre otras.

IV. Marco normativo:

El proyecto de ley 019 de 2015 se enmarca dentro del Sistema de Seguridad Social en Salud en Colombia que es integral y se fundamenta dentro de los derechos constitucionales; adicionalmente a esto, se encuentran una serie de normas que tienen relación directa o indirecta con este proyecto de ley. Se mencionan cronológicamente las siguientes:

- **Constitución Política de 1991:** Que define la función del Estado de ser garante de derechos, con mención especial a la garantía de derechos de las gestantes, niñas y niños.
- **Ley 100 de 1993:** Nombra el sistema de seguridad social integral que obliga a las EPS a garantizar los servicios, medicamentos, laboratorios, incluidos en el POS. Y la garantía de una red de prestación de servicios.
- **Acuerdo 117 de 1998:** Que determina los eventos en la Salud Pública.
- **Resolución 00412 de 2000:** Guía de atención al parto obligatoria, junto con la toma de muestra de sangre del cordón umbilical para el tamizaje de TSH. Y la detección temprana de alteraciones durante el crecimiento y desarrollo en el niño hasta los 10 años con el propósito de detectar a tiempo enfermedades, para facilitar su diagnóstico y su tratamiento disminuyendo la duración de la enfermedad, evitar secuelas, disminuir la incapacidad y prevenir la muerte.

- **Resolución 3384 de 2000:** Define actividades mínimas que deben cumplir las EPS, las Administradoras de Régimen Subsidiado (ARS).
- **Ley 715 de 2000:** Define responsabilidades en cuanto a salud pública.
- **Ley 1098 de 2006:** Ley de infancia y adolescencia, que define en uno de sus apartados, que a dicho grupo etéreo se les debe garantizar el derecho a exámenes, diagnóstico, prevención, tratamiento y seguimiento. Son derechos de los niños y deben considerarse obligados.
- **Decreto 3518 de 2006:** Por el cual se crea y reglamenta el Sistema de Vigilancia en Salud Pública y se dictan otras disposiciones
- **Decreto 4747 de 2006:** Obliga a las EPS y a las IPS a prestar una atención integral sin barreras y con garantía de servicios de salud.
- **Sentencia t-760 de 2008 de la Corte Constitucional:** Obliga a la garantía del derecho a la salud a cualquier Colombiano ya sea que éste se incluya en el POS y en el no POS.
- **Ley 1392 de 2010:** Por medio de la cual se reconocen las Enfermedades Huérfanas y se adoptan normas a garantizar la protección social por parte del Estado a pacientes y cuidadores.
- **Acuerdo 29 de 2011:** Que aclara y actualiza el POS, contempla los medicamentos para el tratamiento del hipotiroidismo congénito dentro del POS del régimen contributivo y del subsidiado.
- **Plan decenal de Salud Pública 2012 – 2021:** Como la más reciente estrategia del Estado, que concreta una política pública que reconoce la salud como un derecho humano interdependiente con otros.
- **Guía de Atención Integral al Recién Nacido Sano de 2013:** Define que debe existir una persona capacitada para el acompañamiento al proceso de lactancia, cuidado de la madre y del recién nacido junto con la información al alta hospitalaria sobre la prueba de tamizaje neonatal auditivo y metabólico.
- **Guía de Práctica Clínica: Detección de Anomalías Congénitas del Recién Nacido:** La cual establece las recomendaciones para el tamizaje neonatal de algunos errores congénitos del metabolismo en neonatos.

Proyecto del cual los ponentes concluyen la urgencia de la regularización masiva del tamizaje neonatal para todos los recién nacidos vivos, pues, si Colombia pretende reducir la discapacidad y mejorar los indicadores de morbilidad y mortalidad perinatal, este proyecto de ley es imprescindible. Y a continuación se incluye el texto definitivo junto con las modificaciones propuestas aprobadas que se adjuntan en el archivo de la secretaría general de leyes.

El día 25 de octubre de 2016 en el acta de plenaria 174 se aprueba el proyecto de ley durante el segundo debate con las respectivas modificaciones previamente mencionadas, anexo que se encuentra en texto definitivo en la Gaceta del Congreso número 976 de 2016 y posterior a esta, el texto conciliado unificado del proyecto de ley en la comisión de conciliación en la gaceta número 494 de 2017.⁸

Primer Debate en el Senado de la República. Concepto jurídico de la Federación de Enfermedades Raras y Conciliación en el Senado:

En las gacetas del congreso número 276 y 342 de 2017 hay constancia de la sesión de la Comisión Séptima Constitucional en dónde se rinde el informe de ponencia para primer debate en el Senado al proyecto de ley número 174 de 2016 Senado y 019 de 2015 en Cámara, por medio del cual se crea el Programa de Tamizaje Neonatal en Colombia; ponencia que hace énfasis, además de lo anteriormente mencionado en cámara de representantes como: 1. Antecedentes de la iniciativa, 2. Objeto del Proyecto de Ley, 3. Justificación y consideraciones del proyecto; especifica: 4. Las ventajas del proyecto en las que enumera una serie de recomendaciones para la realización, seguimiento de pacientes detectados, tratamiento posterior al diagnóstico, importancia de la educación, la integración del programa con otras entidades, entre otras, 5. El marco normativo, 6. El impacto fiscal en el que los modelos de simulación indican que la detección de la Deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCADD) en recién

⁸ En Colombia proyecto de ley 019 de 2015 Segundo debate en Cámara de Representantes, Comisión séptima constitucional permanente 10 Mayo 2016: Proyecto de creación de tamizaje neonatal en Colombia.

nacidos, reduce la morbilidad y la mortalidad a un costo incremental inferior al intervalo de las intervenciones de atención médica aceptadas(31). El modelo predice que casi todos los costos adicionales del cribado serían compensados por secuelas evitadas. Predicciones que serán mencionadas durante el desarrollo de este trabajo. Y finalmente 7. El pliego de modificaciones de los doce artículos de la ley propuesta con su respectiva justificación. Con fecha del 15 de mayo del año 2017 para la autorización de su publicación en la Gaceta del Congreso de la República.⁹

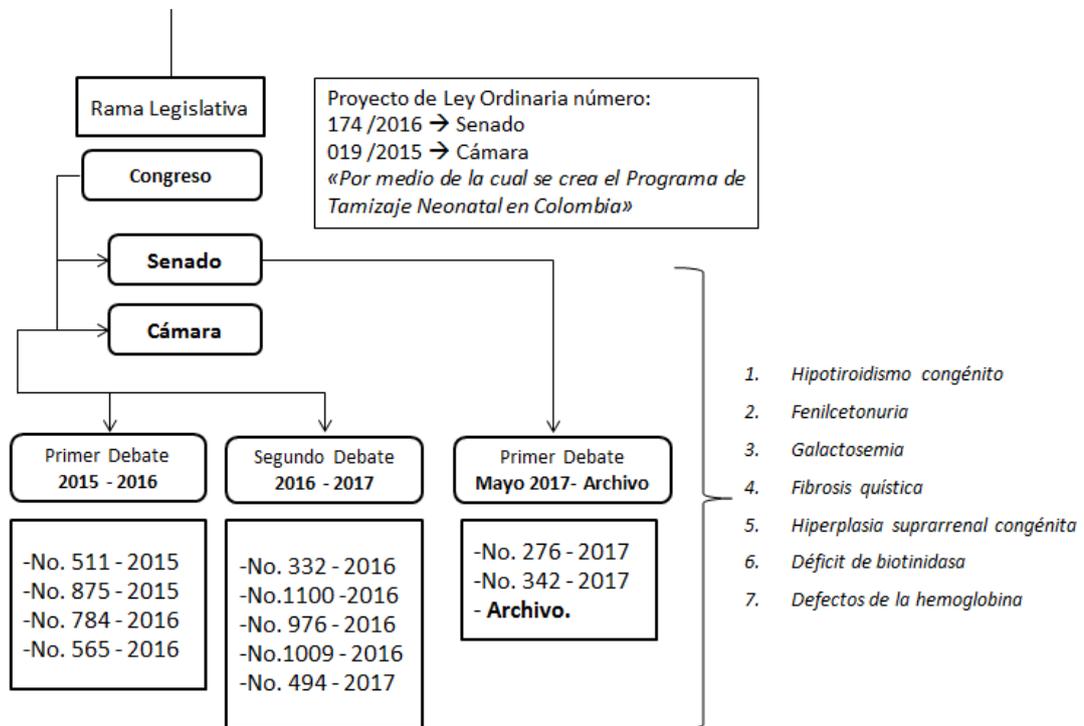


Figura 13. Esquema: proyecto de ley por medio de la cual se crea el PCN en Colombia. Consultado: 2017 Fuente: *Elaboración propia con base en Gaceta del Congreso de la República de Colombia.*

La anterior iniciativa legislativa es archivada por tránsito de legislatura. Concluyendo así la revisión en el marco legal pertinente al tamizaje neonatal en Colombia.

⁹ En Colombia proyecto de ley 019 de 2015 en Cámara de Representantes y Proyecto de Ley174 de 2016 en el Senado. Primer debate en el Senado de la República, Comisión Séptima sesión del 25 Abril 2017: Proyecto de creación de tamizaje neonatal en Colombia.

Según un estudio llevado a cabo en el año 2015(27) la tamización del hipotiroidismo congénito en Colombia ha logrado una tasa de cobertura del 80%, tasa que ha sido afectada por el bajo número de casos que acuden a una nueva cita para toma de muestra de confirmación, que es inferior al 50%, razón por la cual se reduce la cobertura a la mitad; lo que se ve reflejado en tasas bajas de incidencia. Dentro de sus resultados, el estudio también concluye la limitación en la implementación de la tamización neonatal expandida por espectrometría de masas en tándem para el diagnóstico de acidemias orgánicas, aminoacidopatías, y trastornos de deshidrogenasa de ácido grasos, entre otros.

En síntesis, Colombia lleva quince años desde que se promovió la primera normatividad sobre cribado neonatal, la Resolución 412 del año 2000. Desde entonces, se ha logrado desarrollar la tamización del hipotiroidismo congénito.

5.2 Panorama Actual de los PCN en España: HTC y PKU

La introducción de los PCN en España se inició en el año de 1968 en Granada y a medida que fue extendiéndose a otras poblaciones, se incluyó en el entonces denominado Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad (PNPS). Hoy en día la detección precoz neonatal de los ECM da cobertura al 100% de los recién nacidos vivos (RNV) en España, asegurando el tratamiento clínico para los detectados como positivos siempre antes del primer mes de vida por el PNPS, programa que se delegó a las 17 Comunidades Autónomas (CCAA) en 1982, y desde entonces han evolucionado de forma heterogénea. Actualmente los PCN Españoles están regulados por la Orden SSI/2065/2014¹⁰.(9)

¹⁰ En España Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

El artículo 43 de la Constitución Española reconoce el derecho a la protección de la salud y establece que compete a los poderes públicos organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios.¹¹

La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, señala, en su artículo 3.2, que el acceso y las prestaciones sanitarias se realizarán en condiciones de igualdad efectiva. En el artículo 18 recoge las diferentes actuaciones sanitarias que desarrollarán las administraciones públicas, a través de sus servicios de salud y de los órganos competentes en cada caso. Asimismo, en el artículo 45 indica que el Sistema Nacional de Salud (SNS) integra todas las funciones y prestaciones sanitarias que son responsabilidad de los poderes públicos para el debido cumplimiento del derecho a la protección de la salud.

El Real Decreto 63/1995, de 20 de enero, sobre ordenación de prestaciones sanitarias del SNS definió los derechos de los usuarios del sistema sanitario a la protección de la salud al regular, de forma genérica, las prestaciones facilitadas por el sistema sanitario público. Desde entonces, se han producido avances e innovaciones en la atención sanitaria que, aunque se han ido incorporando a la práctica clínica, no han sido objeto de una inclusión formal en el catálogo de prestaciones del Sistema SNS.

La detección de enfermedades en fase presintomática mediante cribado forma parte de las actividades de prevención de las enfermedades que se recogen en el anexo I del Real Decreto 1030/2006¹² sobre cartera de servicios comunes de salud pública y en diversos apartados del anexo II y III correspondientes a cartera de servicios comunes de atención primaria y especializada, respectivamente. Para la concreción de esta área se decidió iniciar los trabajos en dos Grupos uno sobre el cribado neonatal y otro relativo al cribado de cáncer. En ambos casos las propuestas elaboradas por dichos Grupos recogen aquellos cribados de los que se dispone de suficiente evidencia científica sobre los beneficios en salud y de estudios de coste efectividad que avalan su inclusión en la

¹¹ En España, la Constitución Española de 1978. Título I: De los Derechos y deberes Fundamentales, Capítulo tercero, Artículo 43.

¹²En España. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el cual se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y procedimiento para su actualización. Publicado en el Boletín Oficial del Estado (BOE), Sec I, Pág: 91370.

cartera de servicios. En el caso de los cribados neonatales de ECM se enfatiza la importancia de disponer de un sistema de información que permita a nivel autonómico y estatal realizar un correcto seguimiento y evaluación de estos programas poblacionales y de un sistema de gestión de la calidad que permita abordar de manera homogénea en todas las comunidades autónomas los procesos de cribado.

Los programas transversales de protección de riesgos para la salud, de prevención de enfermedades, incluidas las actividades para detectar en fase presintomática mediante cribado que se señalan a continuación, y que forman parte del programa poblacional de cribado neonatal de metabolopatías de la cartera común básica de servicios asistenciales son:

Enfermedad	Incidencia	Tratamiento	Motivo de Introducción al PCN
Hipotiroidismo congénito	1/4.000	Si	Retraso mental
Fenilcetonuria	1/10.000	Si	Retraso mental,, psicomotor, daño cerebral irreversible
Fibrosis <u>Quística</u>	1/2.000- 4.000	No	Obstrucción de órganos, alto riesgo de mortalidad
Deficiencia de <u>acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media</u>	1/6.500-20.000	Si	Hipoglucemias → Coma → Muerte
Deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga	3/100.000	Si	Crisis → Alta mortalidad
Acidemia Glutámica tipo I	2/100.000	Si	Alteraciones neurológicas
Anemia Falciforme	1/1.841	Si	Infección → Obstrucción vascular → Muerte

Tabla 2. Resumen: enfermedades incluidas en la cartera básica del SNS de España reguladas por la Orden SSI/2065/2014 según su incidencia y criterio de introducción al PCN. *Fuente: PCN en España Casas B.*

La implantación del PCN de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS se acompañará del desarrollo por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) de un sistema de información que permita en los niveles autonómico y estatal realizar un correcto

seguimiento y evaluación de estos programas poblacionales. El MSSSI elaborará un informe técnico anual de evaluación del programa de cribado que pondrá a disposición del ciudadano y las administraciones en su página Web. Asimismo establecerá protocolos consensuados en el marco del Consejo Interterritorial del SNS que permitan abordar en todas las comunidades autónomas, de manera homogénea y de acuerdo a criterios de calidad, los procesos de cribado

La implantación del cribado poblacional neonatal se hará de forma progresiva de manera que en el plazo de un año desde la entrada en vigor de la presente orden todas las comunidades autónomas, el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA) y las mutualidades de funcionarios habrán implementado este programa.

Así pues, a partir del año 2006 se crea la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE), con el propósito de promover, agrupar y contribuir al desarrollo del Cribado Neonatal en beneficio de los afectados por trastornos metabólicos, con el fin de asesorar a organismos públicos nacionales e internacionales en lo que concierne al Cribado Neonatal. Asociación la cual, anualmente, recoge y actualiza los datos de las enfermedades cribadas con el 100% de obligatoriedad regulada por la Orden SSI/2065/2014, más otras enfermedades incluidas por algunas CCAA, de la siguiente manera:

La expansión de los PCN en España suponen un desafío respecto a la falta de homogeneidad ya que no existe consenso sobre cuales enfermedades deben incluirse (respecto al método diagnóstico y el cribado ampliado), razón por la cual se hace persistentemente necesaria la unificación de criterios teniendo en cuenta la diversidad de parámetros analíticos y clínicos en la detección de cada enfermedad (32); y en la cual el papel del médico pediatra y del personal sanitario hacen parte de un equipo fundamental para la identificación, colaboración, registro, información y educación en los PCN poblacional.

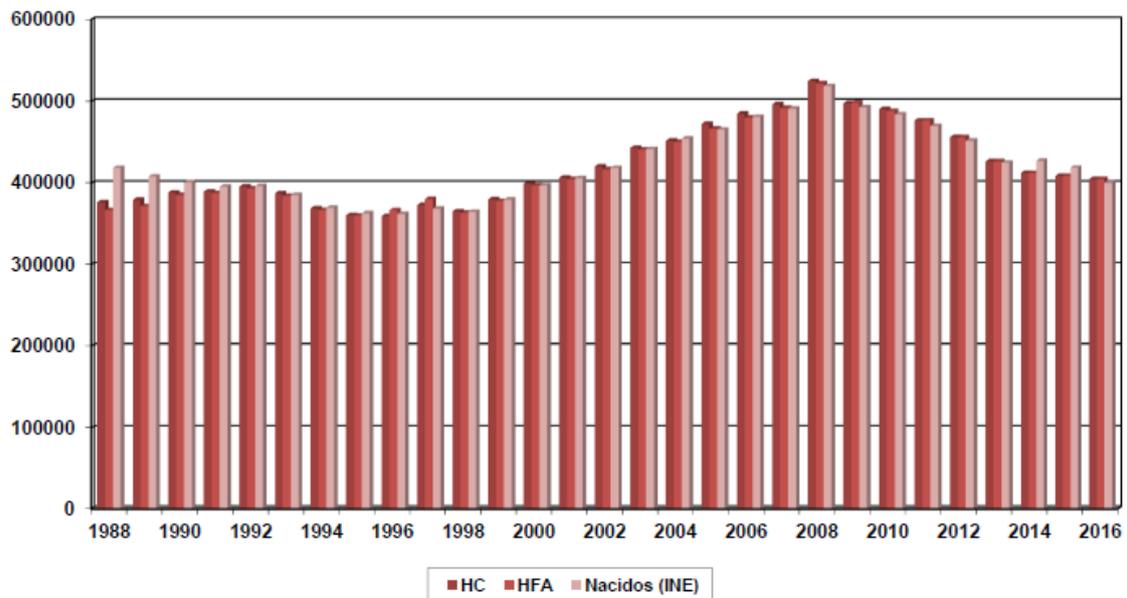


Figura 14. Relación de casos de Hiperfenilalanenmias e Hipotiroidismo congénito en función del número neto de recién nacidos vivos por año acumulado en España. *Fuente: AECNE consultado marzo 2018.*

5.3 Propuesta de implementación de un PCN en Colombia

Programa de Cribado Neonatal en Colombia (Diseño)

En el marco del Proyecto de ley número 174 de 2016 Senado y 019 de 2015 en la Cámara de Representantes de la República de Colombia, la cual consta de 12 artículos, y a través de la cual se crea el “Programa de Tamizaje Neonatal” mediante la utilización, almacenamiento y disposición de una muestra de sangre en el recién nacido con el propósito de garantizar el respeto, sus derechos; y acorde con la Declaración Universal sobre el Genoma Humano, los Derechos Humanos y la Constitución Política. Se propone a continuación el diseño de ruta para la realización de la tamización posterior a la sanción en los próximos debates en el Senado.

1. OBJETIVOS:

1.1 Objetivo General

Diseño de ruta para la realización de la tamización posterior a la sanción en los próximos debates en el Senado de la República.

1.2 Objetivos Específicos

1.2.1 A corto plazo

- a.** Garantizar la tamización neonatal a todo recién nacido vivo en Colombia, independientemente de su nacionalidad, para las siete enfermedades (Hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, galactosemia, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, déficit de biotinidasa y defectos de la hemoglobina) propuestas por la ley 174 de 2016.
- b.** Implementar un protocolo dentro del marco de la ley 0412/2000 adaptado de guías de práctica clínica para la realización de la correcta y adecuada toma de muestra dentro de los tiempos establecidos para el cribado.
- c.** Capacitar al grupo de profesionales en la realización de la prueba de cribado neonatal de forma segura y eficaz, para garantizar la adecuada toma de muestra una vez implementado el protocolo.

1.2.2 A mediano plazo

a. Establecer un sistema de información que permita un correcto seguimiento y evaluación periódica del programa de cribado neonatal, estableciendo datos e indicadores que permitirán la medición de los objetivos de calidad del programa de cribado neonatal; y de esta forma poder evaluar y poner en común la información sobre los resultados de salud.

b. Establecer como requisito *sine que non* la puesta en marcha de los estándares mínimos de calidad de la prueba de acuerdo a la capacidad instalada científica posible.

1.2.3 A largo plazo

a. Contribuir de manera transversal a la disminución de la tasa de mortalidad infantil en etapa neonatal, y así mejorar la calidad de vida de la primera infancia, su familia, y en consecuencia de la sociedad.

2. DESARROLLO Y EJECUCIÓN DEL PROGRAMA

2.2 Población de intervención

Este programa se encuentra dirigido a todo recién nacido vivo (RNV) el cual haya sido atendido en cualquier centro y/o lugar dentro del territorio nacional; la toma de muestra del talón debe realizarse dentro de las 48 – 72 horas del nacimiento.

En Colombia durante los últimos 10 años, nacen en promedio alrededor de 740.561 RNV al año¹³, de los cuales son tamizados sistemáticamente menos de 200.000 y únicamente para hipotiroidismo congénito, con una cobertura alrededor del 70%.¹⁴

¹³ En Colombia en el registro de estadísticas vitales Según el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE)

¹⁴ Desarrollo de la tamización neonatal en Colombia: espectrometría de masas en tándem

2.3 Cronograma de actuación

Años →	2018			2019			2020			2021		
	Trimestre			Trimestre			Trimestre			Trimestre		
Actividades	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Sanción de la ley ordinaria 174 de 2016 en el senado*	X											
Formalización y compromiso con el Ministerio y los entes reguladores involucrados		X	X	X								
Revisión de los contenidos que involucran la implementación del PCN en Colombia				X								
Adaptación de criterios de tamización según la tecnología y centros de referencia en el territorio para el procesamiento de la muestra				X	X							
Consideraciones presupuestales para la adquisición de equipos para el procesamiento de muestras provenientes del cribado					X	X						
Adquisición de insumos y equipos							X					
Realización de protocolo de implementación				X	X	X						
Capacitación a grupos de profesionales: laboratorios y centros asistenciales para la realización de la toma de muestra					X	X	X	X				
Puesta en marcha del PCN en Colombia						X						
Establecimiento conjunto a la puesta en marcha del sistema de información								X	X	X		
Evaluación del PCN a través de los sistemas de información establecidos									X	X	X	X

Tabla 5. Cronograma de actuación del proyecto en donde se muestran las actividades y el tiempo (en meses) para su ejecución.

2.4 Actividades para alcanzar cada objetivo

1.2.1 Objetivos a corto plazo	Actividad	Indicador a evaluar	Resultados
a. Garantizar la tamización neonatal a todo recién nacido vivo en Colombia, para las 7 enfermedades	Sanción de la ley 174 de 2016 en el senado para la consecuente iniciación del PCN en Colombia	En # RNV cribados al año debe ser del 100% en relación al # RNV al año en el territorio nacional	Cobertura de tamización del 100%
b. Implementar un protocolo para la realización de la correcta y adecuada toma de muestra de cribado	Adaptación de Guías de práctica Clínica basadas en la evidencia para la construcción del protocolo de actuación	Documento avalado como norma por los entes correspondientes: Instituto Nacional de Salud y Ministerio de Salud	Protocolo de actuación como norma para cada centro asistencial de cada uno de los centros territoriales
c. Capacitar al grupo de profesionales en la realización de la prueba de cribado neonatal de forma segura y eficaz	Jornada de capacitación al personal del territorio nacional, figura que hará las veces de referente en cada centro asistencial	-Examen que verifique en los profesionales los conocimientos correspondientes en lo referente al cribado neonatal -# de muestras tomadas (primera vez) en relación al total de muestras procesadas	Todos aquellos profesionales capacitados deben estar en capacidad total de responder a cada una de las actuaciones concernientes al cribado

*

1.2.2 Objetivos a mediano plazo	Actividad	Indicador a evaluar	Resultados
a. Establecer un sistema de información que permita un correcto seguimiento y evaluación periódica del programa de cribado neonatal.	Adaptar al SGSSS la ruta de información de las actividades concernientes al PCN	Calidad de la información captada a través de los centros asistenciales	Llegada de información veraz y a tiempo para su posterior evaluación
b. Establecer como requisito <i>sine que non</i> la puesta en marcha de los estándares mínimos de calidad de la prueba de acuerdo a la capacidad instalada científica posible.	Establecer criterios de cribado para cada una de las diversas tecnologías existentes y nuevas que procesan las muestras	-Correcta interpretación de los resultados según la tecnología usada para procesar la prueba	Bajo porcentaje de falsos positivos

**

1.2.3 Objetivos a largo plazo	Actividad	Indicador a evaluar	Resultados
<p>a. Contribuir de manera transversal a la disminución de la tasa de mortalidad infantil en etapa neonatal, y así mejorar la calidad de vida de la primera infancia, la de su familia, y en consecuencia la de la sociedad.</p>	<p>Todos los actores involucrados en los PCN deberán funcionar correctamente respecto a tiempos y movimientos optimizando los beneficios de la implementación del programa.</p>	<p># RNV cribados al año debe ser del 100% en relación al # RNV al año en el territorio nacional</p>	<p>-Mejora de los indicadores económicos de desarrollo como el de la disminución de mortalidad infantil. -Demostración de costo-efectividad para el sistema sanitario -Fortalecimiento del compromiso con los Objetivos de Desarrollo del Milenio.</p>

Tabla* 6.** Cronograma de actividades a realizar para cada uno de los objetivos específico del PCN, el indicador a evaluar y los resultados esperados.

3. RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS

3.3 Entes que intervienen en el programa y colaboraciones institucionales

Entidades que intervienen y responsables	Descripción
<p>Entes Territoriales: Departamentos</p> 	<p>- Son todos aquellos departamentos, los distritos, los municipios y los territorios indígenas. La ley podrá darles el carácter de entidades territoriales a las regiones y provincias que se constituyan en los términos de la Constitución y de la ley. ARTICULO 287</p>
<p>Instituto Colombiano de Bienestar Familiar</p> 	<p>- Trabajar con calidad y transparencia por el desarrollo y la protección integral de la primera infancia, la niñez, la adolescencia y el bienestar de las familias colombianas.</p>
<p>Instituto Nacional de Salud</p> 	<p>- El INS una entidad pública de carácter científico-técnico en salud pública, de cobertura nacional, que contribuye a la protección de la salud en Colombia mediante la gestión de conocimiento, el seguimiento al estado de la salud de la población y la provisión de bienes y servicios de interés en salud pública.</p>
<p>Ministerio de Salud y Protección Social</p> 	<p>- Dirige el sistema de salud a través de políticas de promoción de la salud, la prevención, el tratamiento y la rehabilitación de la enfermedad y el aseguramiento - Se encarga de la coordinación intersectorial para el desarrollo de políticas sobre los determinantes en salud; bajo los principios de eficiencia, universalidad, solidaridad, equidad, sostenibilidad y calidad, con el fin de contribuir al mejoramiento de la salud de los habitantes de Colombia.</p>
<p>Ministerio de Salud y Protección Social</p> 	<p>- Coordina la política macroeconómica; define, formula y ejecuta la política fiscal del país; incide en los sectores económicos, gubernamentales y políticos; con el fin de propiciar: Las condiciones para el crecimiento económico sostenible, y la estabilidad y solidez de la economía.</p>

Tabla 7. Entes que intervienen en el PCN y colaboraciones institucionales en Colombia.

3.4 Recursos disponibles y material técnico

Un programa de cribado basado en la espectrometría de MS/MS requiere recursos costosos, como los equipos de determinación y de interpretación y seguimiento de los resultados, así como experiencia en el establecimiento de unos puntos de corte adecuados para cada una de las metabolopatías cribadas, que logren un equilibrio aceptable entre sensibilidad y especificidad(33)

El empleo de MS/MS para tamización pública de Fenilcetonuria, MCAD, Acidemia propiónica y Acidemia Metilmalónica.(31). Esta recomendación se basa en que MS/MS es la tecnología más eficiente y costo-efectiva disponible.

El amplio uso de la espectrometría de masas en tándem ha permitido el aumento en la detección de varios de los EIM permitiendo, ante la posibilidad de un caso sospechoso, iniciar de manera oportuna y pertinente el manejo inicial de paciente y su remisión al centro de enfermedades metabólicas disminuyendo la morbimortalidad por estas patologías(34)

El *espectrómetro de masas* es un dispositivo que permite analizar con gran precisión la composición de diferentes elementos químicos e isótopos atómicos, separando los núcleos atómicos en función de su relación entre masa y la carga. El espectrómetro puede utilizarse para identificar los diferentes elementos químicos que forman un compuesto, o para determinar el contenido isotópico de diferentes elementos en un mismo compuesto. mide razones masa/carga de iones, calentando un haz de material del compuesto a analizar hasta vaporizarlo e ionizar los diferentes átomos. El haz de iones produce un patrón específico en el detector, que permite analizar el compuesto y obtener información estructural.

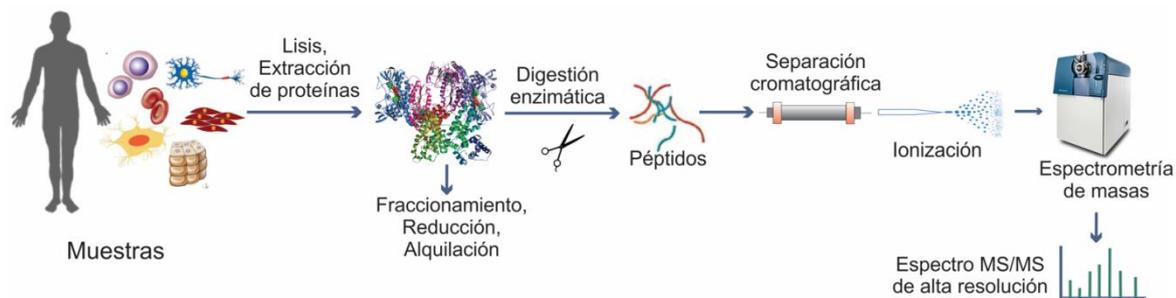


Imagen tomada de: <http://rai.unam.mx/pages/lmyp.html>

Las herramientas proteómicas y metabolómicas que el laboratorio ofrece pueden ser vistas como una aproximación para explicar la información contenida en secuencias genómicas en términos de la estructura, función y control de los procesos biológicos y vías de señalización. El laboratorio de la proteómica está interesado en la comprensión de los procesos biológicos a partir del análisis sistemático de proteínas expresadas en una célula o tejido, siendo actualmente la espectrometría de masas una de las herramientas más importantes en la proteómica. (35)

Sumado a esto, el protocolo adaptado de Guía de práctica clínica para la toma de muestra de talón en el recién nacido socializado entre el personal profesional y laboratorios correspondientes.

3.5 Impacto económico

El cribado neonatal es una técnica claramente costo-efectiva, existen en la literatura diversidad de estudios de coste-efectividad que comprueban que la técnica del cribado es una técnica rentable. Por mencionar algunos de ellos, un estudio llevado a cabo en Canadá por Cipriano et al. el cual construyó un modelo analítico de decisión para estimar los costos incrementales y los años de vida de supervivencia que se pueden obtener mediante el cribado o cambio de las tecnologías de cribado; el cual arrojó que las eficiencias de costos obtenidas mediante el uso de MS / MS para detectar paquetes de enfermedades en lugar de una sola enfermedad, son suficientes para justificar la consideración de un programa de cribado ampliado. (36)

En otro estudio realizado en Australia entre 1994 y 2000 por Norman et al, el cual demostró el costo neto total de las pruebas que se estimaron en A \$ 218 000 por cada 100 000 niños. Los costos médicos incurridos por el grupo de intervención excedieron los del grupo de control en A \$ 131 000 por cada 100 000 niños. El número de años de vida salvados por cada 100.000 lactantes examinados fue de 32.378 años de vida por 100 000 lactantes a través de una reducción de la tasa de mortalidad prevista de 0.738 muertes por cada 100.000 lactantes. Concluyendo que La exploración por espectrometría de masas en tándem para afecciones causadas por errores innatos del metabolismo es probable que sea una intervención rentable en Australia.(37)

En el País Vasco en los años 90, se realizó un análisis de coste-beneficio del programa de detección precoz de enfermedades metabólicas(29) el cual concluye que el coste mínimo que la sociedad valora por el funcionamiento de un programa de cribado, siempre estará dispuesta a pagar por prevenir el nacimiento de un niño con deficiencia mental.

En Colombia Diego Roselli et al. realizaron una búsqueda de la literatura junto con una evaluación de costos de la tamización en neonatos de fenilcetonuria, galactosemia, deficiencia de biotinidasa, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media y acidemias orgánicas mediante espectrometría de masas en tándem. Posterior al estudio encontraron que los costos de los equipos de espectrometría se estimaron entre \$ 700 y \$ 1.100 millones y pueden realizar hasta 4.000 pruebas por mes con una vida útil de 8 años. El costo de los insumos y el transporte de las muestras totalizaron en \$ 21.600 por prueba. Si se asumen 12 máquinas con una productividad inicial del 50% en el primer año, 80% en el segundo y 90% a partir del tercer año, a un precio por prueba de \$ 33.459 (incluyendo pruebas confirmatorias), y con una cobertura del 75% de los neonatos, se lograría obtener utilidades a partir del segundo año, y se recuperaría el valor de la inversión en el cuarto año (38)

3.6 Protocolo para la toma de muestra del talón

- 1. INFORMACIÓN A LA FAMILIA: CONSENTIMIENTO INFORMADO.**
- 2. PROCEDIMIENTO DE LA TOMA DE MUESTRA DE SANGRE DEL TALÓN DEL RECIÉN NACIDO.**
- 3. PREPARACIÓN DEL MATERIAL NECESARIO.**
- 4. CUMPLIMENTACIÓN DE LA FICHA DE CRIBADO NEONATAL.**
- 5. OBTENCIÓN Y CONSERVACIÓN DE LA MUESTRA DE SANGRE DEL TALÓN.**
- 6. TRASPORTE DE LA FICHA AL RESPECTIVO LABORATORIO DE REFERENCIA.**
- 7. ANÁLISIS DE LA MUESTRA EN EL LABORATORIO.**
- 8. INFORMACIÓN DE RESULTADO A LAS FAMILIAS.**

4. Documentos de autorización

4.1 Documento de consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO/DISENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO DE POSIBLES ENFERMEDADES DE RIESGO EN EL PERIODO NEONATAL

INFORMACIÓN:

Un alto porcentaje de recién nacidos nacen con un buen estado de salud, sin embargo, en muy pocos casos podrían presentarse algún tipo de enfermedades, que de no ser detectadas a tiempo podrían causar daños muy graves. Estas enfermedades (si se presentan) pueden pasar desapercibidas los primeros días de vida del recién nacido, es decir que no presentan síntomas; razón por la cual se

hace necesario realizar de manera estándar la llamada “prueba del talón”, la cual nos permite detectar a tiempo cualquier defecto de nacimiento, y de esta forma poder actuar a tiempo en caso de que se presente.

Con este fin se obtendrá de su bebé una pequeña muestra de sangre obtenida del talón generalmente entre las 48 a 72 horas de vida, con el fin de determinar si existen indicios relativos al set de enfermedades que diagnosticamos en el país; actualmente se recomienda la realización de pruebas de detección precoz como prevención secundaria, para las siguientes enfermedades:

1. Hipotiroidismo congénito
2. Fenilcetonuria
3. Galactosemia
4. Fibrosis quística
5. Hiperplasia suprarrenal congénita
6. Déficit de biotinidasa
7. Defectos de la hemoglobina

En el caso de que el resultado de la prueba de su bebé diera positiva en el análisis de rutina, será necesario realizar un segundo análisis, para confirmar o descartar el resultado del primero y para la cual ya no necesitaremos tomar una segunda muestra. En caso de ser confirmado el diagnóstico, se le indicará la ruta correspondiente para iniciar el tratamiento con el especialista en la menor brevedad posible. Por otra parte si el resultado es normal, se le notificará por teléfono o por correo electrónico y postal, es muy importante conocer estos resultados, en caso de no recibirlos por favor contactar con el centro de referencia en el cual se realizó la toma de muestra. Tenga en cuenta que éste tipo de muestras serán almacenadas de en un biobanco y que solo si usted lo autoriza se llevarán a cabo más pruebas. Todo esto bajo el principio ético de confidencialidad.

Ahora bien, de acuerdo con la Declaración de Helsinki concerniente a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y según la resolución 8430/1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. De acuerdo con lo anterior solicitamos su consentimiento para realización de ésta prueba, declarando que:

1. Ha comprendido la información recibida y con base en ella formular todas las preguntas, las cuales han sido respondidas de forma clara y concisa por el profesional.
2. Ha sido informado/a de que se preservará la confidencialidad de las muestras según las regulaciones bioéticas y legales vigentes.
3. He sido informado/a por el profesional que en cualquier momento puede revocar este consentimiento

En consecuencia, en calidad de representante legal del recién nacido doy mi consentimiento para la obtención de la muestra de sangre de mi bebé, para realizar una primera prueba de cribado, y en caso de que fuera necesario, para la realización de una segunda prueba en relación a la sospecha clínica que haya.

Nombres y apellidos del hijo _____

Nombres y apellidos del representante legal (madre, padre, hermano/a, tutor/a(...)) _____

Fecha y lugar al momento de la firma _____

Profesional que informó _____

5. Información y divulgación

5.1 Nota de prensa para los medios de comunicación

APROBADA LEY DE TAMIZACIÓN NEONATAL EN COLOMBIA

Durante el segundo debate en el senado, se sancionó la ley sobre la creación del programa de tamizaje neonatal en Colombia, programa que detectaría tempranamente varias patologías de origen congénito: siete metabólicas y otras dos relacionadas con la sordera y la ceguera.

Una forma sencilla de explicar estas patologías es que se deben a bloqueos metabólicos que desembocan en la acumulación de sustancias tóxicas que afectan diferentes órganos, y que pueden causar daños irreparables en los Recién Nacidos como: deficiencias cognitivas, motrices, etcétera. Lo que sucede en el cuerpo de los niños se podría comparar con un derrumbe que bloquea una vía pública. Inicialmente afecta la movilidad en la zona, pero termina por repercutir en la economía y la calidad de vida de los habitantes de una población.

La idea del programa de tamizaje es detectar las patologías y tratarlas antes de que haya síntomas, que, en pocas palabras, son una señal de que ya es demasiado tarde. Es decir, antes de que “colapse” la población por causa del derrumbe.

Las enfermedades congénitas que contempla el proyecto son la galactosemia, la fibrosis quística, la hemoglobinopatía, la deficiencia de biotinidasa, la hiperplasia suprarrenal y la fenilcetonuria. Adicionalmente se incluye el tamizaje auditivo y visual, a través de una prueba de emisiones otoacústicas y potenciales evocados visuales. Todas se unen al hipotiroidismo congénito, cuya detección se realiza obligatoriamente desde el año 2000 bajo la norma 0412. (*Adap: El Espectador: 2017*)

6. Evaluación del Programa de Cribado Neonatal

6.1 Indicadores

Indicadores de Estructura

TIPO DE INDICADOR	NOMBRE INDICADOR	DEFINICION	COMO SE MIDE	FUENTE DE INFORMACIÓN	RESPONSABLE	FRECUENCIA DE MEDICIÓN
ESTRUCTURA	Formación profesional	Capacitación del personal profesional al servicio del PCN	No total de personal capacitado/Total de centros asistenciales de maternidad.	Centros asistenciales	Ente territorial	Anual
ESTRUCTURA	Procesamiento de muestras	Asignación de traslado de la muestra según el laboratorio de referencia	No total de muestras recogidas/ Total de muestras procesadas	Centros asistenciales y Laboratorios de referencia	Ente territorial articulado	Trimestral

Tabla 8. Indicadores de evaluación cuantitativos de estructura. Fuente: Elaboración propia

Indicadores de Proceso

TIPO DE INDICADOR	NOMBRE INDICADOR	DEFINICION	COMO SE MIDE	FUENTE DE INFORMACIÓN	RESPONSABLE	FRECUENCIA DE MEDICIÓN
PROCESO	% Cobertura	Garantía de la prestación del servicio de cribado neonatal en todo el territorio Nacional	No total de RNV tamizados /Total RNV al año	PCN y DANE	Ente territorial y PCN	Anual
PROCESO	Tiempos de tomas de muestras	RNV a los que se les ha realizado “prueba del talón” dentro de las 48 a 72 posterior al parto.	No total de muestras recogidas dentro de las 48-72 de vida del RNV / Total de RNV tamizados	Centro asistencial, PCN y laboratorio.	Ente territorial articulado	Semestral
PROCESO	Cumplimiento de protocolo de toma de muestra de talón	Adherencia del personal asistencial al protocolo de toma de muestra del talón del RNV	No de muestras que requieren segunda toma/No total de muestras procesadas	Laboratorio de referencia	Ente territorial articulado	Trimestral
PROCESO	Correcto diligenciamiento de la ficha de recogida de muestra	Total cumplimiento de los campos requeridos en las fichas que acompañan la muestra	No total de fichas correctamente cumplimentadas/No total de fichas recibidas	Laboratorio de referencia	Ente territorial articulado	Trimestral

Tabla 9. Indicadores de evaluación cuantitativos de proceso. *Fuente: Elaboración propia*

Indicadores de Resultado

TIPO DE INDICADOR	NOMBRE INDICADOR	DEFINICION	COMO SE MIDE	FUENTE DE INFORMACIÓN	RESPONSABLE	FRECUENCIA DE MEDICIÓN
RESULTADO	Veracidad del resultado de la prueba	Autenticidad de los hallazgos obtenidos como resultado del procesamiento de la muestra	No de muestras: falsos positivos/Total de muestras procesadas	Centros asistenciales y Laboratorios de referencia	Ente territorial articulado	Trimestral
RESULTADO	Satisfacción global	Calidad percibida por el usuario a través de un cuestionario	Encuesta de satisfacción	Centros asistenciales y Laboratorios de referencia	Ente territorial articulado	Trimestral

Tabla 10. Indicadores de evaluación cuantitativos y cualitativos de resultado. *Fuente: Elaboración propia*

6. Discusión

6.1 Consideraciones Bioéticas

Evaluación de la pertinencia de los programas de cribado

En España el Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (CEIIR) del Instituto de Salud Carlos III, dentro de las actividades que desarrolla, ha preparado el presente documento de recomendaciones éticas con respecto a la puesta en marcha de programas de cribado de población, con especial referencia a los cribados genéticos. (39)

Con los desarrollos tecnológicos los beneficios se han extendido a la familia y a la sociedad. Contrariamente, también se han documentado daños psicológicos, sociales e incluso físicos. La probabilidad de daño está influenciada por consideraciones asociadas con principios bioéticos como la confidencialidad, la cual se relaciona con los principios de dignidad y autonomía. Aparecen entonces controversias como el tiempo de retención de muestras. (40)

Pámpols hace una serie de recomendaciones en cuanto a los PCN en general, especificando que:

- Para justificar éticamente el cribado, respetando los principios de beneficencia y no maleficencia, es necesario estar seguros de que para los que sean encontrados positivos haya evidencias de alta calidad acerca de los beneficios. En el cribado neonatal hay asimismo una base de valores cívicos como ayuda mutua, reciprocidad y solidaridad que contribuyen a fundamentar los programas(39)
- Debe rechazarse la aplicación simplista del «imperativo tecnológico» y priorizarse absolutamente el cribado de aquellas enfermedades que sean tratables, independientemente de si se pueden detectar en una prueba múltiple o con una prueba específica.

- En el proceso de evaluación y pertinencia se tendrán en cuenta los aspectos relacionados con los costos y su dimensión ética.
- La implementación de las tecnologías sanitarias tiene consecuencias morales y una fuerte carga de valores.
- Un programa de cribado en fase de investigación debe expresar claramente este carácter en la invitación a participar en el mismo, junto al hecho de que no hay todavía seguridad sobre los beneficios que pueda aportar al participante.

Se debe crear un grupo de trabajo interdisciplinar e identificar un responsable general del programa, así como las distintas actividades de seguimiento que el programa requiera.

Un programa de cribado debe establecer previamente a su inicio los estándares mínimos de calidad de la prueba de cribado de acuerdo con los mejores datos científicos disponibles.

La prueba de cribado debe ofrecerse a todos los miembros de la población diana de forma equitativa, de manera que permita el acceso universal.

En el caso de los programas de cribado neonatal, el asesoramiento reproductivo es un beneficio añadido secundario y no puede justificarse como objetivo primario ya que subvierte la jerarquía de beneficios para una intervención de salud pública dirigida a los recién nacidos.

Dilemas éticos

Así no exista tratamiento para la enfermedad cribada como lo postulan los criterios de Wilson y Junger, muchas familias valoran enormemente un diagnóstico precoz para sus hijos e hijas, incluso si no existe la disponibilidad de un tratamiento efectivo

7. Conclusiones

Según la OMS, cada día mueren unos 7000 recién nacidos, lo que significa que el 46% de las muertes de menores de 5 años tienen lugar durante el periodo neonatal.(41) La mortalidad infantil es un indicador trazador de desarrollo; y la introducción de políticas públicas manifestadas como planes integrales adjuntos a la cartera de servicios de salud de los sistemas sanitarios, contribuyen a la disminución de la tasa de mortalidad infantil y a la mejora de las tasas de mortalidad evitable.

El cribado salva vidas, mejora pronósticos, mejora la calidad de vida, disminuye sufrimientos, es económica y socialmente rentable, de esta forma, permite una mejor planificación para la vida de la familia y la vida del paciente.

La supervivencia de pacientes con EERR y/o metabopatías han estimulado el carácter investigativo y científico, promoviendo la investigación hacia la detección precoz, el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y con ella a un avance en las posibilidades terapéuticas con el estímulo de lograr tratamientos efectivos.

La introducción de programas de cribado neonatal poblacional impulsa los avances en la investigación en los países en vía de desarrollo, su cobertura universal garantiza un aumento en la expectativa de vida, que es también un indicador mundial de desarrollo.

Diversos estudios han demostrado que el cribado neonatal en el campo de los ECM no solo es útil desde el punto de vista médico y social, sino que además es altamente eficiente y rentable económicamente. Así mismo, el cribado neonatal favorece a la par, el desarrollo de otros programas de cribado de enfermedades genéticas que suponen un beneficio indirecto.

La baja frecuencia y la heterogeneidad clínica y genotípica de la mayoría de los ECM hacen que su registro sea una tarea difícil de llevar por la precariedad de la estandarización; sin embargo, estas patologías son causa significativa de muerte

neonatal e infantil, así como de retraso mental razón que evidencia, al mismo tiempo, la increíble necesidad de un modelo de registro para su monitorización.

Los PCN, además de atender a su objetivo fundamental, contribuyen de manera significativa al propósito de la salud pública moderna de facilitar los esfuerzos organizados de la sociedad para prevenir la enfermedad, prolongar la vida y promover la salud.

8. Bibliografía

1. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldamiz-Echevarria K, Montejo M, Jimenez MCG. Inborn errors of metabolism as rare diseases with a specific global situation. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*. 2008;31:55-73.
2. Therrell BL. Newborn screening: Reviewing the past, exploring the future. *Neonatal and Perinatal Screening: the Asian Pacific Perspectives*. 1996:9-18.
3. Sanchez-Valverde F, Fuentes MG. Rare diseases: medicine's challenge in the XXI Century. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*. 2008;31:5-8.
4. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos [Internet]. 1997. Available from: <https://www.orpha.net>.
5. Organization WH. World Health Organization. Boletín de la Organización Mundial de la Salud, Recopilación de artículos [Internet]. 2012 Junio. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/6/12-020612/es/>.
6. Gonzalez-Lamuno D, Fuentes MG. Rare diseases in paediatrics. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*. 2008;31:21-9.
7. Pablo Sanjurjo AB. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Madrid: Ergon S.A.; 2001.
8. Morabia A, Zhang FF. History of medical screening: from concepts to action. *Postgraduate Medical Journal*. 2004;80(946):463-9.
9. Vicente E, Casas L, Ardanaz E. Origin of newborn screening programs and their beginnings in Spain. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*. 2017;40(1):131-40.
10. Pinzón A. ¿Screening o tamizaje? *Acta Medica Colombiana*. 2012;37(1):42-.
11. Cuenca NMG. El Cribado Neonatal Ampliado. Aspectos éticos y jurídicos para la revisión de los programas de análisis genético. *El Cribado Neonatal Ampliado Aspectos éticos y jurídicos para la revisión de los programas de análisis genético*. Granada, España.: Comares, S.L.; 2011. p. 1-3.
12. Woolf LI, Vulliamy DG. PHENYLKETONURIA WITH A STUDY OF THE EFFECT UPON IT OF GLUTAMIC ACID. *Archives of Disease in Childhood*. 1951;26(130):487-94.

13. Wilson JMG, Jungner G. PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE. Boletín De La Oficina Sanitaria Panamericana. 1968;65(4):281-+.
14. Michael S. Watson MYM, Michele A. Lloyd-Puryear, Piero Rinaldo, R. Rodney Howell American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System—Executive Summary. American Academy of Pediatrics. 2006.
15. Hernández DC. Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización. Scielo Public Health. 2010.
16. Hanley WB. Newborn screening in Canada – Are we out of step? Paediatrics Child Health. 2005.
17. Graciela Queiruga AL, Cristina Ferolla, María Machado, Cecilia Queijo, Paola. PESQUISA NEONATAL: lo que puede prevenir una gota de sangre. Uruguay Campus Virtual [Internet]. 2010. Available from: https://uruguay.campusvirtualsp.org/sites/default/files/pesquisaneonatalprologoversionimprensa_0.pdf.
18. Colombia Cd. Congreso de la República de Colombia. Cámara de Representantes. Congreso de la República de Colombia Cámara de Representantes [Internet]. 2015. Available from: <http://www.camara.gov.co/tamizaje-neonatal>.
19. Arnold Christianson CPH, Bernadette Modell. March of Dimes Global Report on Birth. New York: March of Dimes Birth Defects Foundation; 2006.
20. Martina C Cornel TR, Stephanie S Weinreich, Peter Burgard, Georg F Hoffmann, Martin Lindner, J Gerard Loeber, Kathrin Rupp, Domenica Taruscio, and Luciano Vittozzi. A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. European Journal Of Human Genetics. 2014.
21. Souto AMB. Tesis Doctoral: Errores Congénitos del Metabolismo en Edad Pediátrica. Errores Congénitos del Metabolismo en Edad Pediátrica. Santiago de Compostela, España: Universidad Santiago de Compostela; 2012.
22. Hoffmann EaS, V. Mass Spectrometry. Principles and Applications. England: Wiley; 2007.
23. RJ P. International perspectives on newborn screening. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2006.

24. Ramos Goñi JM SAP, Espada Sáenz-Torre M, Posada de la Paz M. Coste-efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Servicio Canario de Salud del Gobierno de Canarias [Internet]. 2006. Available from: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico>.
25. al. Ce. Diagnóstico Precoz de los Errores Congénitos del Metabolismo. Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad; 2008.
26. Longhi F. Pobreza y mortalidad infantil. Una aproximación teórica al estudio de sus relaciones. Scieloorgar. 2011.
27. Antonio JoséBermúdez DdlÁ, Dora BeatrizRobayo, Adriana Ascencio, Regina Beatriz Ching. Desarrollo de la tamización neonatal en Colombia: espectrometría de masas en tándem. ELSIEVER Revista de Pediatría. 2015.
28. F. Arrieta Blanco ABQ, C. Vázquez Martínez y M. Martínez Pardo. Importancia del diagnóstico precoz de fenilketonuria en la mujer y del control de los niveles de fenilalanina en la gestación. Scielo. 2012.
29. Análisis Coste- Beneficio del Programa de Detección Precoz de Enfermedades Metabólicas en la Comunidad Autónoma Vasca. Gaceta Sanitaria España. 1990.
30. H.S.Alfredo Ramos Maya H.R.Tatiana Cabello Flórez HRCACV, H.R.Pierre Eugenio García Jacquier , H.R.Hugo Hernán González Medina , H.R.Esperanza María Pinzón de Jiménez , H.R.Álvaro Hernán Prada Artunduaga , H.R.Ciro Alejandro. Cámara de Representantes. Cámara de Representantes2015.
31. Paula Cantero Muñoz GAM. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte III. Santiago de Compostela: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidade; 2015.
32. Gonzales Lamuño A-E, Couce Pico. Manual Clínico del Cribado Metabólico. Santiago de compostela: Servizo de Publicacións e Intercambio Científico Campus Vida; 2015.
33. Informes EeiMdSyC. Efectividad Clínica del Cribado Neonatal de los ECM mediante Espectrometría de Masas en Tandem. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
34. Talkad R. Inborn Errors of Metabolism in Infancy and Early Childhood: An Update. American Family Physician. 2006.
35. México UAd. Red de Apoyo a la Investigación.

36. Lauren E. Cipriano CAR, Gregory S. Zaric,. The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model. Value in Health Elsevier. 2007.
37. Richard Norman MH, Meredyth Chaplin, Pamela Joy, Bridget Wilcken. Economic Evaluation of Tandem Mass Spectrometry Newborn Screening in Australia. American Academy of Pediatrics. 2009.
38. Diego Rossellia JDRyAR-P. Análisis de costos de la tamización neonatal universal. Revista de Pediatría. 2014:68-73.
39. Pampols Ros T, Terracini B, de Abajo Iglesias FJ, Feito Grande L, Martin-Arribas MC, Fernandez Soria JM, et al. The ethical aspects of population screening programme of rare diseases. Revista espanola de salud publica. 2010;84(2):121-36.
40. Cifuentes RA. Consideraciones bioéticas del tamizaje neonatal. Revista Latinoamericana de Bioética. 2016.
41. Salud OMdl. Organización Mundial de la Salud. 2017.

ANEXOS

Lista de Figuras	Pág.
Figura 1. Porcentaje de cobertura de Programas de Cribado Neonatal en América	2
Figura 2. Errores congénitos del metabolismo, clasificación según su etiología hereditaria.....	6
Figura 3. Mutación genética que altera el correcto funcionamiento de la célula, según su fisiopatología	7
Figura 4. Errores congénitos del metabolismo, clasificación según Ordenación clínica	8
Figura 5. Errores congénitos del metabolismo neonatal, clasificación según ordenación clínica	9
Figura 6. Programas de Cribado Neonatal Ampliado en América Latina: Cantidad de ECM por países	14
Figura 7. Programas de Cribado Neonatal Ampliado en América Latina: Porcentaje de cobertura por enfermedad cribada discriminado por países.	14
Figura 8. Esquema de selección de revisión de la literatura	23
Figura 9. Prevalencia de casos de Hipotiroidismo Congénito por departamento en función del tiempo.....	26
Figura 10. Prevalencia de casos de Hipotiroidismo Congénito acumulado año	26
Figura 11. Prevalencia de casos de Fenilcetonuria acumulado- año	28
Figura 12. Relación de casos de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo congénito en función del número neto de recién nacidos vivos por año acumulado.	28
Figura 13. Esquema: proyecto de ley por medio de la cual se crea el PCN en Colombia	37
Figura 14. Relación de casos de Hiperfenilalaninemias e Hipotiroidismo congénito en función del número neto de recién nacidos vivos por año acumulado en España.....	43

Tabla 1. Cuadro comparativo por países de los programas de Cribado Neonatal en América Latina.....	15
Tabla 2. Resumen: enfermedades incluidas en la cartera básica del SNS de España reguladas por la Orden SSI/2065/2014 según su incidencia y criterio de introducción al PCN.....	40
Tabla 3. Resumen: enfermedades incluidas por las CCAA en la cartera básica del SNS de España reguladas por la Orden SSI/2065/2014	42
Tabla 4. Resumen: otras enfermedades incluidas por las CCAA en España, año 2016	42
Tabla 5. Cronograma de actuación del proyecto en donde se muestran las actividades y el tiempo (en meses) para su ejecución.....	46
Tabla 6. Cronograma de actividades a realizar para cada uno de los objetivos específico del PCN, el indicador a evaluar y los resultados esperados.....	48
Tabla 7. Entes que intervienen en el PCN y colaboraciones institucionales en Colombia.....	49
Tabla 8. Indicadores de evaluación cuantitativos de estructura.....	57
Tabla 9. Indicadores de evaluación cuantitativos de proceso	58
Tabla 10. Indicadores de evaluación cuantitativos y cualitativos de resultado.....	59

Lista de Abreviaturas

Abreviatur	Término
<i>ACM</i>	American College of Medical Genetics and Genomics
<i>AECNE</i>	Asociación Española de Cribado Neonatal
<i>BOE</i>	Boletín Oficial del Estado
<i>CEIHER</i>	Comité de ética Instituto de Investigación de Enfermedades Raras
<i>CCAA</i>	Comunidades Autónomas
<i>DeC</i>	Descriptores de Ciencias de la Salud
<i>EERR</i>	Enfermedades Raras
<i>EEUU</i>	Estados Unidos
<i>EPS</i>	Empresa Promotora de Salud
<i>HC</i>	Hipotiroidismo Congénito
<i>HFA</i>	Hiperfenilalaninemias
<i>ISNS</i>	Internacional Society for Neonatal Screening
<i>INS</i>	Instituto Nacional de Salud
<i>INGESA</i>	Instituto Nacional de Gestión Sanitaria
<i>MSSSI</i>	Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad
<i>MS/MS</i>	Espectrometría de Masas en Tandem
<i>MFMP</i>	Marco Fiscal de Mediano Plazo
<i>MCADD</i>	Deficiencia Acil-Coenzima a Deshidrogenasa
<i>ODM</i>	Objetivos de Desarrollo del Milenio
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud
<i>OPS</i>	Organización Panamericana de la Salud
<i>PCN</i>	Programa de Cribado Neonatal
<i>PKU</i>	Fenilcetonuria
<i>POS</i>	Plan Obligatorio de Salud
<i>PNPS</i>	Plan Nacional de Subnormalidad
<i>SIVIGILA</i>	Sistema Nacional de Vigilancia
<i>SISPRO</i>	Sistema Inter al de Información
<i>SNS</i>	Sistema Nacional de Salud
<i>UE</i>	Unión Europea