



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Recomendaciones para la creación del programa de detección y manejo inicial de errores innatos del metabolismo (EIM) en la población infantil menor de un año para Colombia**

Michael Alexander Vallejo Urrego

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Maestría en Genética Humana

Bogotá D.C.

2014



**Recomendaciones para la creación del programa de detección y manejo inicial de errores innatos del metabolismo (EIM) en la población infantil menor de un año para Colombia**

**Michael Alexander Vallejo Urrego**

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título  
de:

**Magister en Genética Humana**

**Director**

Doctor Harvy Mauricio Velasco Parra. MD, Msc.

**Codirectores**

Doctor Rodrigo Pardo Turriago. MD, Msc.

Doctora Yolanda Cifuentes. MD, Esp.

Línea de Investigación:

Generación de Guías de Práctica Clínica

Grupo de Investigación:

Genética Clínica

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Maestría en Genética Humana

Bogotá D.C.

2014



*La preocupación por el hombre y su destino siempre debe ser el interés primordial de todo esfuerzo técnico. Nunca olvides esto entre tus diagramas y ecuaciones.*

*Albert Einstein*



## **Agradecimientos**

Quisiera agradecer y encomendar este trabajo en primer lugar a Dios, quien permitió que muchos componentes de esta mezcla actuaran de la mejor manera permitiéndonos tener la salud y la vida para el adecuado desarrollo de este trabajo.

Igualmente agradezco la colaboración de los familiares de pacientes con EIM y profesionales entrevistados, a mi familia, a mis docentes, a la Universidad Nacional de Colombia, al Instituto de Genética Humana de la Universidad Nacional, a mis amigos y compañeros quienes en conjunto hicieron posible este trabajo.



## **Recomendaciones para la creación del programa de detección y manejo inicial de errores innatos del metabolismo (EIM) en la población infantil menor de un año para Colombia**

### **Resumen**

El objetivo del presente estudio es Desarrollar de manera sistemática recomendaciones que proporcionen pautas válidas para la creación del programa de detección y manejo inicial de los EIM en la población infantil colombiana menor de un año. Es un **Estudio** Secundario, Analítico, Revisión sistemática de la literatura. La **Población:** Todos neonatos e infantes Colombianos MENORES DE UN AÑO DE EDAD, independientes de su edad estacional. Los **RESULTADOS:** La estrategia PECOTR dio como resultado la formulación de 39 preguntas con sus respectivos desenlaces los cuales fueron validados tanto por representantes de pacientes como de usuarios de la guía. Con base en esto se realizó la búsqueda sistemática de la literatura Cada proceso permitió realizar un filtro de la literatura encontrada resultando en 26 Guías de Práctica Clínica que cumplieron los criterios de inclusión según la estrategia PECOTR.

### **Palabras clave:**

Errores innatos del metabolismo (EIM); Galactosemia; Fenilcetonuria; Acidemia propiónica; Acidemia metilmalónica; MCAD; Deficiencia de biotinidas

## **Recommendations for Creating the Initial Program Detection And Management Of Inborn Errors Of Metabolism (IEM) in children less than one year to Colombia**

### **Abstract**

The aim of this study is to systematically develop recommendations provide guidelines for creating valid screening program and initial management of EIM in Colombian pediatric population less than a year. Is a Secondary Study, Analytical, Systematic review of the literature. Population: All neonates and infants Colombian UNDER ONE YEAR OF AGE, independent of their gestational age. RESULTS: The PECOTR strategy resulted in the formulation of 39 questions with their respective outcomes which were validated by representatives from both patients and users guide. Based on this systematic literature search was performed Each process allowed a filter resulting in the literature found 26 Clinical Practice Guidelines that met the inclusion criteria according to PECOTR strategy.

### **Keywords:**

Inborn errors of metabolism (IEM); Galactosemia; Phenylketonuria; Propionic acidemia; Methylmalonic acidemia; MCAD; Biotinidase deficiency

# Contenido

	Pág.
<b>Lista de figuras.....</b>	<b>XIV</b>
<b>Lista de tablas .....</b>	<b>XV</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>17</b>
<b>2. Marco teórico.....</b>	<b>19</b>
2.1 Definición de los EIM.....	19
2.2 Recuento histórico.....	19
2.3 Epidemiología Global .....	25
2.4 Epidemiología en Colombia.....	27
2.5 Clasificación de los EIM .....	29
2.6 Mecanismos de herencia de los EIM .....	30
2.6 Antecedentes y Manifestaciones clínicas .....	32
2.6.1 Manifestaciones agudas .....	36
2.6.2 <i>Manifestaciones subagudas (en la niñez y adolescencia)</i> .....	40
2.6.3 Manifestaciones en la edad adulta .....	41
2.7 Pruebas de detección inicial y de diagnóstico en EIM .....	42
2.8 Detección temprana por tamización .....	46
2.9 Panorama de costo efectividad de los EIM.....	48
2.9.1 Impacto económico .....	48
2.9.2 Patologías evaluadas según costoefectividad .....	51
2.10. ¿Por qué es importante una guía? .....	54
<b>3. Pregunta de investigación .....</b>	<b>56</b>
<b>4. Planteamiento del problema y justificación .....</b>	<b>56</b>
<b>5. Justificación .....</b>	<b>58</b>
<b>6. Hipótesis .....</b>	<b>61</b>
<b>7. Objetivo.....</b>	<b>61</b>
7.1 Objetivo General .....	61
7.2 Objetivos Específicos .....	62
<b>8. Glosario.....</b>	<b>62</b>
<b>9. Materiales y Métodos .....</b>	<b>70</b>
9.1 Diseño del estudio.....	70

9.2 Población diana .....	71
9.3 Población de usuarios.....	72
9.4 Definición de entidades a estudio.....	72
9.5 Procedimientos .....	73
9.5.1 Planeación de la revisión .....	73
9.5.2 Realización de la revisión.....	76
9.5.3 Selección, evaluación, síntesis y graduación de la evidencia .....	77
9.5.4 Reporte y difusión de los resultados de la revisión de la literatura .....	79
<b>10. Plan de análisis y Evaluación.....</b>	<b>80</b>
10.1 Indicadores de evaluación y seguimiento.....	80
<b>11. Resultados esperados y recomendaciones .....</b>	<b>82</b>
<b>11.1. Límites .....</b>	<b>84</b>
11.1.1. Los aspectos que NO abordará el presente trabajo: .....	85
<b>12. Aspectos éticos.....</b>	<b>86</b>
<b>13. Flujograma de actividades .....</b>	<b>87</b>
<b>14. Resultados.....</b>	<b>88</b>
14.1. Conflictos de interés.....	88
14.2 Preguntas de investigación .....	89
14.2.1 Preguntas PECOT + R (ver tabla número 6): .....	89
14.2.2 Definición de los criterios de selección:.....	91
14.2.3 Aspectos que incluirá el protocolo (ver criterios de inclusión, tabla 7): ....	91
14.2.4 Aspectos que NO abordará la guía (criterios de exclusión, ver tabla 8):	101
14.2.5 Definición de las variables de interés para la revisión y las medidas resumen a emplear: .....	101
14.2.6 Resultados de socialización de las preguntas PECOTR y validación de sus desenlaces .....	106
14.3 Metodología de la búsqueda.....	129
14.4 Estrategia para la extracción de datos .....	139
14.5 Proceso metodológico para el análisis de resultados .....	141
14.6 Resultados de la selección de la literatura general.....	142
14.6.1 Resultados de la prueba piloto para reproducibilidad de la búsqueda de la literatura .....	142
14.6.2 Resultados de la selección de la literatura .....	147
14.6.3. Flujograma: Proceso revisión y selección de la literatura .....	149
14.7 Elaboración de las recomendaciones para la creación del programa de tamización.....	150
<b>15. Discusión.....</b>	<b>163</b>
<b>16. Conclusiones .....</b>	<b>187</b>
<b>17. Limitaciones del trabajo .....</b>	<b>189</b>
<b>18. Perspectivas.....</b>	<b>191</b>
<b>19. Equipo de trabajo.....</b>	<b>192</b>

---

<b>20. Anexos .....</b>	<b>193</b>
20.1. ANEXO 1. Características de los EIM.....	193
20.2. ANEXO 2. Búsqueda general inicial términos MESH.....	198
20.3 ANEXO 3. Tabla 10 : Instrumento para aprobación de preguntas PECOTR. CALIFIQUE DE 1 A 5 EN CADA PREGUNTA SEGÚN LOS ENUNCIADOS ANTERIORMENTE EXPLICADOS EN LA PARTE SUPERIOR DE ESTE DOCUMENTO.....	199
20.4. ANEXO 4. Eliminación sobrelapamientos/duplicados .....	203
20.5. ANEXO 5. Archivo: Formato Reporte de Resultados Búsqueda definitiva.xls	204
20.6. ANEXO 6. Archivo: AGREE_II.xls .....	205
20.7. ANEXO 7. Instrumento de matriz de clasificación de los desenlaces de las recomendaciones para la creación del programa de detección y manejo inicial de errores innatos del metabolismo (EIM) en la población infantil menor de un año para Colombia.....	205
20.8. ANEXO 8. Instrumento para aprobación de preguntas PECOT. CALIFIQUE DE 1 A 5 EN CADA PREGUNTA SEGÚN LOS ENUNCIADOS ANTERIORMENTE EXPLICADOS EN LA PARTE SUPERIOR DE ESTE DOCUMENTO.....	208
<b>21. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>213</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1:</b> Flujograma de actividades.....	87
<b>Figura 2:</b> Digitación de términos descritos .....	130
<b>Figura 3:</b> Pagina con resultados de la búsqueda.....	130
<b>Figura 4:</b> Search Details.....	130
<b>Figura 5:</b> Términos MeSH sinónimos.....	131
<b>Figura 6:</b> Buscador 1: NGC.....	135
<b>Figura 7:</b> Buscador 2: NICE.....	135
<b>Figura 8:</b> Buscador 3: Guía Salud .....	135
<b>Figura 9:</b> Buscador 4: PubmED.....	136
<b>Figura 10:</b> Buscador 5: CisMef .....	136
<b>Figura 11:</b> Buscador 6: CMA .....	136
<b>Figura 12:</b> Buscador 7: NZGG .....	137
<b>Figura 13:</b> Buscador 8: SIGN .....	137
<b>Figura 14:</b> Buscador 9: AHQR .....	137
<b>Figura 15:</b> Buscador 10: Singapore Ministry of Helath Guidelines .....	138
<b>Figura 16:</b> Flujograma: Proceso de revisión y selección de la Literatura .....	149

## Lista de tablas

	Pág.
<b>Tabla 1:</b> Criterios NMS mayores.....	48
<b>Tabla 2:</b> Concentración de Amonio Plasmáticas.....	69
<b>Tabla 3:</b> Componentes metodológicos PECOT-R.....	75
<b>Tabla 4:</b> Formato de análisis de conflicto de intereses .....	88
<b>Tabla 5:</b> Participantes.....	89
<b>Tabla 6:</b> Preguntas PECOT-R .....	89
<b>Tabla 7:</b> Criterios de Inclusión.....	91
<b>Tabla 8:</b> Criterios de Exclusión.....	101
<b>Tabla 9:</b> Terminos MESH.....	101
<b>Tabla 10:</b> Clasificación de la importancia de los desenlaces .....	108
<b>Tabla 11:</b> Preguntas PECOT-R Familiares .....	110
<b>Tabla 12:</b> Importancia de los desenlaces según los familiares.....	115
<b>Tabla 13:</b> Validación PECOT-R Profesionales.....	120
<b>Tabla 14:</b> Desenlace Profesionales .....	125
<b>Tabla 15:</b> Bases de datos seleccionadas .....	132
<b>Tabla 16:</b> Formato de protocolo para la revisión de la literatura .....	134
<b>Tabla 17:</b> Cuadro de resultados Prueba Piloto .....	143

---

<b>Tabla 18:</b> Resultado prueba Piloto .....	145
<b>Tabla 19:</b> Representación de la Calidad de la evidencia y Fuerza de la Recomendación.....	148
<b>Tabla 20:</b> Recomendaciones para la tamización, Diagnostico y manejo inicial .	150
<b>Tabla 21:</b> Diagnostico y manejo inicial .....	180
<b>Tabla 22:</b> Requisitos mínimos del servicio .....	181
<b>Tabla 23:</b> Resultado de Calidad y fuerza de Recomendación.....	187

## 1. Introducción

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son un grupo de entidades con importantes consecuencias para la salud de los pacientes no tratados, causando problemas como retardo mental, discapacidad física, daño neurológico, institucionalización, gastos en salud elevados o la muerte en muchas ocasiones, generando cargas familiares, sociales y económicas muy notables (Imaizumi et al., 1994).

Aunque tomados cada uno por separado, los EIM presentan frecuencias bajas, su importancia en colectivo tiene una gran significancia para la salud pública debido a que en conjunto pueden tener una prevalencia de 1 en 1.000 a 3.000 nacidos vivos (Pandor, Eastham, Beverley, Chilcott, & Paisley, 2004).

Igualmente se destaca la gran carga que tienen los EIM sobre los sistemas de salud pública a nivel mundial. En Canadá por ejemplo, se estima que el costo de un niño con un EIM no diagnosticado puede ser hasta de 1,5 millones de dólares al año y en Estados Unidos, los programas para la población con retardo mental implican gastos de hasta USD 27.900 millones de dólares al año (Centers for Disease Control, 1999).

La detección temprana de los EIM y un correcto diagnóstico y seguimiento son indispensables para obtener unos resultados favorables para el paciente quien los padece. El diagnóstico preciso de los EIM en edades tempranas es esencial para el éxito de los tratamientos y para realizar un buen cuidado médico y psicosocial de los pacientes y su familia, además de ser un requisito previo para un asesoramiento genético óptimo (Galjaard, 1980).

Como herramientas en el proceso del manejo para EIM, se han establecido varias aproximaciones entre las cuales están las diagnósticas, iniciando por el análisis

bioquímico y la tamización neonatal, aun en pacientes asintomáticos, posibilitando el manejo oportuno de los mismos (Galjaard, 1980).

Dentro de estos, los ensayos inmuno enzimáticos y la espectrometría de masas en tándem (TMS) juegan un papel valioso en la tamización neonatal, teniendo ellas el potencial de identificar simultáneamente varios desordenes metabólicos lo que a su vez, para algunos de estos EIM, mejora los indicadores de costo efectividad requeridos en los estudios económicos, así como la aplicación y evaluación como un modelo de aplicación favorable para el sistema de salud (Norman, Haas, Chaplin, Joy, & Wilcken, 2009).

Por último, es importante mencionar que este proceso se optimiza mediante la implementación de programas que cuentan con guías estandarizadas de manejo inicial y continuo para cada uno de los EIM tamizados y diagnosticados (asesoramiento genético y multidisciplinario, determinación de mutantes específicas para el tratamiento, pronóstico, y direccionamiento al nivel de atención correspondiente para inicio del tratamiento específico) continuando con su seguimiento por parte de los servicios de salud correspondientes.

Un ejemplo de esto es el que brinda el programa de tamización alemán que demostró en su seguimiento de 10 años que ninguno de los pacientes detectados con PKU y manejados dentro del sistema presentó retardo mental mostrando rendimientos escolares normales al igual que sus seguimientos a los 5 años de edad de los paciente (Lindner et al., 2011).

Lastimosamente, en nuestro sistema de salud Colombiano no se ha contemplado aún un modelo que se acerque a lo anterior y permita la detección y el manejo inicial de los pacientes con EIM lo que puede generar grandes costos en salud para el país que aún no han sido medidos específicamente (*Acuerdo de la Comisión reguladora en Salud (CRES) 008*, 2009; Ministerio de la Protección Social Colombiano, 2011; Ministerio de la Protección Social, 2006; Ministerio de Salud, 1993).

## **2. Marco teórico**

### **2.1 Definición de los EIM**

El término metabolismo abarca varios procesos bioquímicos organizados en vías metabólicas específicas que ocurren en los organismos vivos para mantener las actividades celulares vitales diarias. Cada vía depende de ciertos sustratos y enzimas específicas para asegurar un funcionamiento adecuado (Saudubray & Chappentier, 2001).

De acuerdo a lo anterior, los EIM son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que interfieren con estas vías metabólicas de diferentes maneras, dando lugar al funcionamiento inadecuado de una vía específica (Saudubray & Chappentier, 2001). Esta interferencia en la vía metabólica o enzimática normal tiene varias consecuencias, entre las que se encuentran la deficiencia de un producto final específico o el acúmulo excesivo de un sustrato que puede ser tóxico. Cualquiera de estas dos situaciones da lugar a una significativa morbilidad y mortalidad, al obstaculizar el funcionamiento normal de una vía metabólica específica (Saudubray & Chappentier, 2001). Algunos de los errores en las diferentes vías metabólicas afectadas en los EIM se resumen en el cuadro 1 de los anexos (N Blau, Duran, Blaskovics, & Gibson, 2003).

### **2.2 Recuento histórico**

A pesar que en 1810 Wollaston descubrió el primer EIM (cistinuria), no fue sino hasta el siglo XIX que el término *Error Innato Del Metabolismo* Fue empleado por primera vez por Sir Archivald Garrod en Inglaterra.

Gracias a sus conocimientos en pediatría y bioquímica, Garrod había diagnosticado 37 casos de alcaptonuria en 1899. Posteriormente Bateson al diseminar el trabajo de Mendel y Hopkins al aportar sus conocimientos en bioquímica y genética trabajarían

en conjunto con Garrod estableciendo el patrón de herencia autosómico recesivo de estas entidades hasta el momento descritas. Hacia 1909 Garrod había publicado otros tres EIM: albinismo, cistinuria y pentosuria, enfatizando en los “compartimientos del metabolismo” o pasos, explicando que al fallar un paso de la vía metabólica en cuestión el producto intermediario quedará en “arresto” escapando a cambios posteriores. La cromatografía en papel desarrollada para ese entonces fue de gran ayuda en detectar muestras de orina anormales. (Sinclair & Krebs, 1961)

Garrod estableció el término e intuyó que un bloqueo metabólico podía ser el defecto primario que determinara las alteraciones observadas en éstas entidades. De sus observaciones en pacientes con alcaptonuria, albinismo, cistinuria y pentosuria, Garrod desarrolló el concepto que algunas enfermedades que persistían por toda la vida, se producían porque una enzima actuando en un paso metabólico único, tenía una actividad reducida o estaba ausente (Saudubray & Chappentier, 2001).

En el año de 1908 von Reuss presentó en Austria el caso de un lactante alimentado al pecho que excretaba azúcar en la orina y que además tenía hepatomegalia. Sin embargo, la primera mención detallada de la galactosemia fue dada por F. Groppert en el año 1917 en un niño con retardo mental, que presentaba hepatomegalia, ictericia, fallo en el crecimiento, con excreción anormal de azúcar y proteínas por orina; en este paciente cuando se sustituyó la lactosa de la dieta, algunos de los síntomas se normalizaron, con tolerancia normal a la glucosa, maltosa, sacarosa y fructosa. Al estudiar la familia encontró un hermano anterior que tenía ictericia y hepatomegalia y que además presentó una grave hemorragia luego de una circuncisión, que murió seis semanas después; la muerte fue atribuida a una nefritis y en la necropsia presentaba un hígado con un tumor enorme, se pensó que la causa era sífilis a pesar de las reacciones de Wassermann negativas. Otro hermano nacido prematuro era icterico y murió luego de cuatro semanas, Groppert sostuvo que estos pacientes tenían una enfermedad familiar del hígado y que la lactosa tenía que ser reemplazada por otro azúcar (p. e: sacarosa, glucosa o maltosa) (Ponton, 2003).

Los estudios de Luis Federico Leloir sobre los nucleótido-azúcares en la década del 50, que le valieron el premio Nobel en 1970, establecieron la vía metabólica de la galactosa, fundamental en el conocimiento de la enfermedad (Ponton, 2003).

Aunque la Fenilcetonuria se describía antes de 1934, fue hasta ese año cuando Asbjörn Fölling, médico, bioquímico y profesor de medicina nutricional de la Universidad de Oslo identificó y describió este trastorno metabólico en dos niños. Antes del descubrimiento de Fölling, los individuos con esta enfermedad no eran diferenciados del resto de personas con retraso mental. En 1928, Fölling recibió una beca de la Fundación Rockefeller para viajar a Estados Unidos y estudiar enfermedades metabólicas en los centros líderes en el área: Harvard, Yale, Johns Hopkins y la Clínica Mayo. Regresó a Noruega en 1931 y fue contratado como profesor de “Medicina Nutricional”(Følling, 1994).

Estudiando en su país el caso de dos hermanos con retraso mental, Fölling descubrió que al mezclar la orina de los niños con cloruro férrico, se tornó verde oscuro y poco tiempo después perdió color. En las orinas normales que no contienen cetonas, al añadir dicho compuesto la mezcla se vuelve café-rojiza; en cambio, si están presentes las cetonas la mezcla se torna púrpura o rojo vinosa. Perplejo, pero conocedor de que ciertas sustancias como la aspirina, podían producir dicho efecto, Fölling repitió el experimento esta vez sin posibles interferentes, y al aislar la sustancia química implicada descubrió el “ácido fenilpirúvico”. Los colegas de Fölling en el hospital, bautizaron la sustancia como el “ácido idiota” (Følling, 1994).

Habiendo postulado que el retraso mental de los niños se relacionaba con la presencia del ácido fenilpirúvico y conociendo la vía metabólica de la cual se deriva, procedió a medir la Phe en sangre, y en colaboración con los biólogos Karl Closs y Sverre Dick Henriksen, encontraron una cepa bacteriana (*Proteus vulgaris*) que convierte la fenilalanina en ácido fenilpirúvico. Con estos trabajos, Fölling y Closs pudieron identificar la acumulación urinaria de los ácidos fenilpirúvico y fenilacético y sanguínea de Phe en los pacientes con PKU. Además descubrieron que el ácido fenilacético era el responsable del olor característico “mohoso” o a “ratón mojado”. Tras la publicación de sus resultados, George Jervis en 1937 utilizó el término “oligofrenia fenilpirúvica” y

el mismo año, Lionel Penrose, genetista inglés, sugirió por primera vez el término fenilcetonuria (Vela-amieva et al., 2011).

El artículo de Fölling fue bien recibido por los estudiosos de los trastornos metabólicos y motivó la apertura de líneas de investigación sobre PKU en distintos países; destacan Jarvis en EE.UU. y Lionel Penrose en Inglaterra. Los siguientes grandes hitos en la historia de la enfermedad ocurrieron en la década de los años cincuenta del siglo XX, con el inicio del tratamiento dietético y en los sesenta con la creación del tamiz neonatal para detectar a los recién nacidos afectados (Vela-amieva et al., 2011).

En 1961 los profesores Sinclair y Krebs publicaron la clasificación de los errores innatos que hasta el momento se conocían, a partir de los trabajos de Stanbury, Wyngaarden y Fredrickson (1960), agrupados así: trastornos del metabolismo de los carbohidratos, trastornos del metabolismo de los lípidos (incluyendo Tay-Sachs, Niemann-Pick, Gaucher, Síndrome Adrenogenital), trastornos del metabolismo de las purinas y pirimidinas, trastornos de la sangre y tejidos formadores de sangre, trastornos del metabolismo de metales (incluyendo hemocromatosis y enfermedad de Wilson), deficiencia de enzimas plasmáticas, y defectos en el transporte tubular renal (ej. Hartnup) (Sinclair & Krebs, 1961).

Los posteriores avances en la tamización neonatal dieron lugar a la caracterización de otros errores innatos del metabolismo, lo cual se tratará en el siguiente apartado

### **2.2.1. Historia de la tamización de EIM**

Las raíces de la Tamización Neonatal (NBS por sus iniciales en inglés: *Newborn Screening*) se encuentran en el trabajo de Robert Guthrie en 1960. La metodología desarrollada por Guthrie permitió realizar las pruebas con rapidez y a gran escala para la detección de PKU, y, dado que el tratamiento provee el mayor beneficio al iniciarse antes de que cualquier síntoma aparezca, el objetivo de su trabajo fue la detección precoz en neonatos asintomáticos (Pitt, 2010).

La fenilcetonuria, un EIM descrito en 1934, fue la primera enfermedad que se buscó identificar en forma temprana durante la infancia, inicialmente a través de tamizaje de la orina, utilizando cloruro férrico (Dámaso Ortiz, San Pedro Suárez, Figueroa Damián, & López García, 1995).

En 1961, el Dr. Robert Guthrie desarrolló la prueba de tamiz mediante la recolección de gotas de sangre en papel filtro para la detección de fenilcetonuria (el test consistía en la toma de una gota de sangre de talón de un recién nacido de 6 a 7 días de vida, posteriormente esta sangre era recolectada en una pieza de papel de filtro tipo Guthrie y enviada al laboratorio para su análisis. Allí, un disco de este papel con sangre es depositado en un gel de agar que contenga al *Bacillus subtilis* más B-2-tienilalanina. La B-2-tienilalanina inhibe el crecimiento bacteriano pero en la presencia de más fenilalanina proveniente del papel de filtro posibilita un crecimiento bacteriano posterior). Para 1965, los programas de tamiz neonatal para PKU eran obligatorios en los EE.UU. y en la mayoría de los países europeos (Banta-Wright & Steiner, 2004).

Posteriormente, el mismo principio de toma de sangre de talón y uso de papel de filtro descrito fue empleado para identificar otras anormalidades del metabolismo de histidina y aminoácidos como: metionina, lecitina y tirosina (Banta-Wright & Steiner, 2004).

En el año de 1963, Guthrie y Susi reportaron los resultados del diagnóstico de errores congénitos del metabolismo en la etapa perinatal con el uso de un método rápido, que se podrían utilizar como prueba de escrutinio. A raíz de estos hallazgos, tomó interés la implementación de las pruebas de tamizaje neonatal. La prueba de tamiz neonatal se inició en los Estados Unidos de Norteamérica ese mismo año.

En ese mismo año Robert Guthrie y Kenneth Paigen desarrollaron un método de screening para la detección precoz de la galactosemia, lo cual permitió en años sucesivos encontrar otras variantes. Así se pudo evidenciar que los pacientes que presentan la variante Duarte son habitualmente sanos y presentan una disminución de

la actividad de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa que puede ser hasta del 50% (Ponton, 2003).

Para los años de 1960 se identifican los defectos que conducen a la acumulación de metabolitos, que se acumulan en los tejidos, sangre y tejidos neuronales. La identificación de los metabolitos que se acumularon en una enfermedad, hizo posible la identificación de la enzima cuya actividad era deficiente. No se identificó de manera directa la estructura proteínica, sin embargo se identifica indirectamente, por medio de la demostración de alteraciones en las propiedades cinéticas de las enzimas de los pacientes o en la tasa en que la enzima alterada cambia sus propiedades catalíticas. Hacia 1980 ya habían cambiado las técnicas bioquímicas y enzimáticas para la identificación de mutaciones genéticas, esto se hizo posible por la utilización de fragmentos de DNA, que permitían la vinculación del mapeo y la secuenciación de genes patológicos (Ramachandran, 2008).

A partir de los trabajos de Milington DS y Chace DH para PKU en los Estados Unidos en la década de los 90's se demostró la eficacia del uso de la TMS en la tamización neonatal de los EIM (en Europa a partir de 1998) lo que sirvió de base para una rápida implementación de programas piloto a nivel mundial con respecto a esta nueva tecnología (D H Chace et al., 1993).

Por último, desde el uso de las restricciones dietarias de los metabolitos para el manejo de los EIM, que teóricamente eran causantes de enfermedad (Ej. Restricción dietaria de la fenilalanina en los pacientes con PKU durante los años 60's) los tratamientos para los EIM han mejorado notablemente (dietas más específicas, tratamientos con medicamentos cofactores, terapias de reemplazo enzimático, trasplante de órganos, terapia génica en desarrollo) y han involucrado a más equipos multidisciplinarios (pediatras, genetistas, perinatólogos, nutricionistas, fisiatras, psicólogos entre otros) así como centros de referencia para su manejo y seguimiento (De Laet et al., 2006).

## 2.3 Epidemiología Global

Si sumamos todos los EIM, estos presentan grandes frecuencias de aparición con respecto a las enfermedades de origen genético en los neonatos. Es así que podemos encontrar frecuencias de un caso de EIM por cada 1000 nacidos vivos como lo describió Enns en 2001 para los Estados Unidos (Enns & Packman, 2001), así como frecuencias mucho mayores en neonatos de alto riesgo como lo describió Chiaratti en Sao Paulo, Brasil donde del 6.8% del universo (1477) el 63.4% obtuvieron un resultado positivo (Chiaratti de Oliveira, dos Santos, Martins, & D'Almeida, 2001).

Aunque otros autores reportan frecuencias similares (frecuencia de EIM de 1 por cada 1,176 nacidos vivos reportado por Baldellou en el Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza), existen estudios que informan frecuencias superiores. Este es el caso de estudios como el realizado por Applegarth en Columbia Británica (Applegarth, Toone, & Lowry, 2000). Applegarth y colegas publicaron los resultados del programa de tamización en Columbia Británica (Canadá) entre los años 1969 y 1996. La incidencia mínima global de los EIM según este estudio es de aproximadamente 40 casos por 100 000 nacidos vivos. PKU y Galactosemia (juntas) tuvieron una incidencia de aproximadamente 30 casos por 100 000 nacidos vivos. 24 de 100.000 nacidos vivos (66% del total de los pacientes positivos en la tamización) tenían trastornos del metabolismo de los aminoácidos (incluyendo PKU), de ácidos orgánicos, acidosis láctica primaria, galactosemia o enfermedad del ciclo de la urea. Aproximadamente 3 por 100.000 nacidos vivos (5%) tenían alguna forma de enfermedad de depósito del glucógeno. Aproximadamente 3 por 100.000 nacidos vivos (5%) tenían alguna forma de enfermedad de depósito del glucógeno, 8 por 100.000 (7-8%) tenían una enfermedad de la cadena respiratoria mitocondrial y aproximadamente 3 a 4 por 100.000 (6%) tenían una enfermedad peroxisomal (Applegarth et al., 2000).

En los Estados Unidos de America la incidencia de deficiencia de biotinidasa fue de 1 en 24.853; la de galactosemia 1 en 30.000; la de PKU 1 en 5.584 y MCAD fue de 1 en 10.610. MCAD fue el defecto de oxidación de ácidos grasos más frecuente. (Kamboj, 2008) En el cuadro 4 se reportan algunas de las incidencias más importantes

encontradas en Alemania y los Estados Unidos de América desde el año 2005 hasta el año 2008 para algunos EIM (Kamboj, 2008).

En Portugal, Laura Vilarinho (Vilarinho et al., 2010) encontró una frecuencia de EIM de 1:2396 nacidos vivos. A pesar de estos datos, hay que recordar que la incidencia de cada EIM puede cambiar de país a país, dependiendo de varios factores como la población en que se practican los estudios para evaluarlas, la ancestría de dicha población, el tener instaurado o no un programa para la detección de estos EIM, el adecuado reporte de estos casos y el conocimiento local por parte del mismo personal pertinente del sistema de salud de cada país para detectar dichos EIM y EL NUMERO DE ENFERMEDADES EN TAMIZACION (Vilarinho et al., 2010). En Alemania, la incidencia global fue de 1:1428 como resultado del programa de tamización ampliada entre los años 2005-2008 (Harms & Olgemöller, 2011). Un estudio realizado por Dau-Ming Niu en Taiwán para el año 2010 presentó una frecuencia de EIM de 1 por cada 5446 nacidos vivos (Niu et al., 2010) , similar a lo reportado en Portugal.

En Latinoamérica, la incidencia global de EIM se es de 1:2777, a partir de datos aportados por 15 países en un total de 27 656 850 recién nacidos tamizados. En el caso de PKU la incidencia es 1:20.996 a partir de datos de 5 países. En Argentina y Brasil las incidencias de galactosemia se estiman en 1:43.762 y 1:19.984 respectivamente (Camelo Junior et al., 2011). La inclusión de hemoglobinopatías en el programa de Brasil arrojó una incidencia de anemia de células falciformes de 1:2.043 (Borrajo, 2007).

En Brasil se ha registrado la incidencia de algunas patologías aisladas como la fenilcetonuria (1 en 1.818) y la MSUD (1 en 43.000) y deficiencia de biotinidasa (1:125.000), calculando una incidencia global de 1:5000 (Giugliani, 2010). Sin embargo, en un trabajo de Neto y colegas que analizó los resultados de tamización en 225.136 recién nacidos, la incidencia de deficiencia de biotinidasa en Brasil fue de 1:9.000, mayor que lo reportado en estudios previos (Neto et al., 2004).

En Chile, el programa de Tamización Neonatal funciona desde 1998, realizando el seguimiento a todos los pacientes diagnosticados. Para PKU se entrega la leche especial que estos niños requieren hasta los 6 años y para el Hipotiroidismo Congénito la hormona tiroidea. Este Programa tiene una cobertura del 100% de los recién nacidos del país. Desde su creación hasta el año 2000 se han diagnosticado 36 niños portadores de fenilcetonuria, lo que da una incidencia de 1: 14.000 recién nacidos vivos y 229 niños con hipotiroidismo congénito, lo que da una incidencia de 1: 3.237 recién nacidos vivos. Todos estos niños tienen una inteligencia normal (F. Novoa & Colombo, 2001).

## **2.4 Epidemiología en Colombia**

Como programa nacional, Colombia sólo tamiza Hipotiroidismo congénito (reglamentado como examen más no como programa de tamizaje en la resolución 0412 de 2000 del ministerio de salud colombiano), y no hace tamización de EIM para Fenil cetonuria, Galactosemia, Homocisteinuria, Acidemias Orgánicas u otros. Sólo algunos servicios de tamización para EIM son prestados por entes privados, por lo que en la actualidad se desconoce el comportamiento epidemiológico de cada una de estas entidades (Borrajo, 2007).

Atendiendo a esta necesidad, en algunas regiones de nuestro país como es el caso de Bogotá se han iniciado esfuerzos conjuntos para la generación de programas de tamización principalmente enfocados al hipotiroidismo congénito (Acosta & Prieto, 2010). Con respecto a esto, en el año 2010 los doctores Acosta y Prieto realizaron un análisis retrospectivo durante los años 2001 al 2009 en una población de recién nacidos vivos de 160,917 distribuidos en 32 hospitales de Bogotá y teniendo en cuenta la centralización de dicho programa de tamización para hipotiroidismo congénito (HC) en el año 2005.

Se encontró allí una incidencia de HC de 1:3,801 (38 pacientes), con una tasa de falsos positivos del 1,53%, un promedio de tiempo de entrega de resultados de 4,08 días, una tasa de rellamado del 0,011% y un éxito en el rellamado del 95%. También se evidenció un inicio de tratamiento antes de los 15 días de vida (Acosta & Prieto, 2010).

Para la ciudad de Bogotá, al generar una estrategia tipo programa distrital de tamización para hipotiroidismo congénito de manera centralizada, se evidenció un mejoramiento en los indicadores de calidad, mejorando el cubrimiento del mismo, la calidad de la información reportada, y mejorando la calidad de la muestra obtenida (Acosta & Prieto, 2010). Se obtuvieron tasas de rellamado y de falsos positivos similares a las reportadas en la literatura mundial y se aseguró el seguimiento y el tratamiento de los casos positivos para HC detectados por el programa (Acosta & Prieto, 2010).

Aunque la literatura mundial señala incidencias para hipotiroidismo congénito de entre 1:3.000 a 1:4.000 nacidos vivos, reportes en Colombia muestran datos de frecuencia de la enfermedad cuyos valores se han situado entre 1:1.886, 1:2.500 y 1:3.348 (Bermudez et al., 2008). A partir de 1979, un grupo de trabajo de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional comenzó el desarrollo de la primera experiencia de detección neonatal a través del programa de hipotiroidismo congénito, el cual se inició en el Instituto Materno Infantil de Bogotá y permitió en una primera fase la constitución de un grupo colaborativo con otras entidades del país, y en una segunda fase, comprendida entre 1983 y 1985, permitió tamizar 10.202 neonatos, confirmándose en cuatro de ellos el diagnóstico de hipotiroidismo congénito, lo que correspondió a una incidencia de 1:2.500 (Bermudez et al., 2008).

De acuerdo a estudios de la Universidad Javeriana de Bogotá, se tamizaron desde el año 1983 hasta 1998 diecisiete mil (17.000) recién nacidos, de los cuales se detectaron doce (12) casos de hipotiroidismo congénito, cuatro de los cuales fueron

transitorios, lo que equivale a una frecuencia de 1:2.100, cifra ligeramente más alta que las reportadas en el ámbito mundial (Bermudez et al., 2008).

## 2.5 Clasificación de los EIM

Por su complejidad hay varias clasificaciones de estos trastornos pero desde el punto de vista clínico pueden dividirse en 5 grupos (Peña Valdés, 2006):

- Desórdenes de tipo intoxicación: Aminoacidopatías, acidurias orgánicas, defectos del ciclo de la urea, intolerancia a los azúcares como la galactosemia e intolerancia a la fructosa, defectos de oxidación de ácidos grasos. En este grupo se encuentran los EIM más frecuentes.
- Desórdenes con tolerancia reducida al ayuno: Trastornos de la homeostasis de glucosa (glicogenosis, neoglucogénesis, hiperinsulinismo congénito) y desórdenes en los cuales los cuerpos cetónicos no pueden ser sintetizados para su uso una vez que los depósitos de glucógeno han sido consumidos: defectos de oxidación de ácidos grasos, acidemias lácticas.
- Desórdenes por trastornos del metabolismo energético mitocondrial: defectos del complejo piruvato deshidrogenasa y la cadena respiratoria.
- Desórdenes de neurotransmisores: convulsiones respondedoras a Vit B6 y ácido fólico.
- Desórdenes sin tratamiento de emergencia específico disponible: hiperglicinemia no cetósica, deficiencia de sulfito oxidasa, enfermedades peroximales.

Desde el punto de vista fisiopatológico, se dividen en 3 grupos (Peña Valdés, 2006):

- E.I.M por alteración de la síntesis de moléculas complejas (Ej.

Acidemia propiónica).

- E.I.M del metabolismo intermediario que llevan a intoxicación aguda por acumulación de metabolitos (Ej. PKU).
- E.I.M del metabolismo intermediario que afecta la utilización o producción de energía (Ej. MCAD).

Por último, de acuerdo a las diferentes vías metabólicas afectadas (SuttonVR, Overview of the classification of inborn errors of metabolism, Uptodate. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Acceso: Feb 2014) los EIM se pueden agrupar en:

- Defectos en el metabolismo de aminoácidos (Ej. Fenilcetonuria),
- Defectos en el metabolismo de los carbohidratos (Ej. Galactosemia),
- Acidemias orgánicas (Ej. Acidemia metilmalónica),
- Trastornos en la beta oxidación (Ej. MCAD),
- Trastornos en el ciclo de la úrea (Ej. Deficiencia de ornitina transcarbamilasa),
- Trastornos peroxisomales (Ej. Síndrome de Zellweger) y lisosomales (Ej. Enfermedad de Hunter) entre otros; cuadro número 2 (ver anexos) (Tiller, 2006).

De la misma manera, los EIM pueden tener varias formas de herencia, la cual va desde una herencia autosómica recesiva (generalmente para las deficiencias enzimáticas), pasando por la autosómica dominante (porfiria intermitente aguda), siguiendo por la ligada a X y continuando con algunos EIM que tienen herencia mitocondrial. Algunos de los EIM y sus tipos de herencia se exponen en el cuadro 3 (ver anexos) (Clarke, 2006).

## **2.6 Mecanismos de herencia de los EIM**

La mayoría de los EIM se heredan de forma autosómica recesiva o ligados al cromosoma X, y solo unos pocos lo hacen de forma autosómica dominante. Esto se

debe a que la proteína defectuosa en la mayoría de los EIM es una enzima que es difusible, y habitualmente hay suficiente actividad residual en estado heterocigoto; es decir, la enfermedad se produce en estado homocigoto. En otros casos menos frecuentes de EIM, si la reacción catalizada por la enzima es limitante de la producción (haploinsuficiencia) o el producto del gen forma parte de un complejo multimérico (mutación negativa dominante), el trastorno puede manifestarse en estado heterocigoto (Turnpenny & Ellard, 2009).

Los EIM que son heredados de forma **autosómica recesiva** son: todas las aminoacidopatías, trastornos de los ácidos orgánicos, trastornos de la oxidación de ácidos grasos (ej., MCAD), trastornos del metabolismo de carbohidratos, trastornos del ciclo de la úrea (excepto deficiencia de Ornitina Transcarbamilasa –OTC), esfingolipidosis (excepto enfermedad de Fabry), mucopolisacaridosis (excepto la tipo II), la enfermedad de Wilson y la mayoría de las glucogenosis (sólo la deficiencia de fosforilasa hepática puede también heredarse de forma ligada a X). Aunque las porfirias en general se heredan de forma autosómica dominante, la porfiria eritropoyética congénita causada por déficit de uroporfirinógeno III sintasa sigue un patrón de herencia autosómica recesiva (Turnpenny & Ellard, 2009).

La deficiencia de OTC (Ornitina Transcarbamilasa) se hereda de forma **dominante ligada a X**, mientras que la Adrenoleucodistrofia, el Síndrome de Barth, la Enfermedad de Menkes, el síndrome de Lesch Nyhan y la mucopolisacaridosis tipo II siguen un patrón de herencia **recesiva ligada a X**.

En el grupo de EIM heredados de manera **Autosómica Dominante** se encuentran: hipercolesterolemia familiar, porfiria intermitente aguda, coproporfiria hereditaria, porfiria variegata y porfiria eritropoyética (deficiencia de ferroquelatasa).

Por último, el grupo de enfermedades con herencia de tipo **mitocondrial** está conformado por: MELAS, Enfermedad de Leigh, MERFF y Neuropatía óptica hereditaria de Leber. El síndrome de Barth es una enfermedad mitocondrial pero con herencia recesiva ligada a X (Turnpenny & Ellard, 2009).

## **2.6 Antecedentes y Manifestaciones clínicas**

### Historia familiar de los EIM

La historia familiar positiva (cuando se encuentra) es un factor de riesgo para los EIM en los recién nacidos. La historia familiar debe ser explorada en busca de consanguinidad y muertes neonatales o infantiles sin explicación clínica.

El embarazo y los antecedentes perinatales y obstétricos son también importantes en esta búsqueda, pues aunque en algunos casos los neonatos con un EIM usualmente nacen con un peso adecuado al nacimiento y en buenas condiciones generales, existen otros EIM que cursan con efectos intrauterinos o inmediatos al nacimiento importantes como lo son la hiperglicinemia no cetósica o los desórdenes en el metabolismo del piruvato. También son factores de riesgo para la presencia de un EIM una historia de hígado graso agudo materno en el embarazo o elevación en las enzimas hepáticas maternas de hemólisis y disminución de los niveles maternos plaquetarios (síndrome HELLP) podrían estar asociados con varios EIM del tipo desordenes en la oxidación de ácidos grasos, historia de mortinatos sin causa aparente, la asociación de hidrops fetalis no inmune como antecedente familiar, historia familiar de muerte súbita neonatal o en la infancia, historia de consanguinidad en la pareja, y presencia de cuadros clínicos similares para un EIM como antecedentes familiares (Cleary & Green, 2005).

### Examen físico alterado:

Generalmente en medicina se habla que el examen físico sistemático es una de las mejores herramientas para detectar una patología determinada en general, sin embargo cuando hablamos de EIM su sensibilidad y especificidad se reducen de manera importante.

Muchos neonatos con EIM no presentan ningún fenotipo particular al nacimiento y en algunos casos tampoco muestran sintomatología precoz que pudieran sugerir un

EIM, solo la minoría presentan sintomatología en estados posteriores, donde a veces el tratamiento y manejo no son tan efectivos como cuando estos son instaurados precozmente (Beaudet, Scriver, Sly, & Valle, 2001).

Por último, los restantes EIM que producen manifestaciones clínicas en el periodo neonatal tienden a ser graves y mortales sin tratamiento inmediato adecuado, algunos similares al cuadro clínico que presentan los neonatos con infecciones generalizadas por lo que siempre ante este diagnóstico se debe sospechar un EIM (Barrera & Saenz, 2004).

#### Recién nacido de riesgo:

Las manifestaciones clínicas sutiles para EIM las pueden mostrar recién nacidos de alto riesgo, puesto que ellas son inespecíficas debido a que el neonato posee un patrón de respuestas relativamente escaso ante las diferentes agresiones, fundamentalmente debido a su inmadurez funcional, a la labilidad de su homeostasis y a la incapacidad para limitar cualquier tipo de respuesta a un determinado órgano. De este modo, muchos EIM pueden pasar desapercibidos, confundidos con otras patologías de frecuente diagnóstico en el período neonatal y simplemente no diagnosticados a tiempo (Beaudet et al., 2001).

También se debe aclarar que en el recién nacido, las manifestaciones clínicas son inespecíficas, pues el neonato posee un patrón de respuestas relativamente escaso ante las diferentes agresiones, debido fundamentalmente a su inmadurez funcional, a la labilidad de su homeostasis y a la incapacidad para limitar cualquier tipo de respuesta a un determinado órgano (Rojas Soto & Sarmiento, 2004).

De acuerdo a lo anterior, todo recién nacido que presente alguno de los signos o síntomas abajo descritos, podría ser considerado un paciente de alto riesgo (Rojas Soto & Sarmiento, 2004):

- Sepsis.

- Alteración neurológica: encefalopatía, hemorragia intracraneana, encefalopatía hipóxica.
- Alteraciones del crecimiento: falla para crecer, retardo del crecimiento intrauterino no explicado.
- Anomalía congénita, deformidades, dismorfismo cuando se descarta alteración cromosómica o síndrome genético específico.
- Alteraciones oculares, olor anormal, alteraciones del cabello (ver cuadro 5).
- Antecedentes familiares de consanguinidad, mortinatos, muerte súbita, muerte neonatal, historia de cuadros similares.
- Enfermedad materna durante la gestación: hígado graso de la gestación, síndrome HELLP.
- Hipoglicemia persistente.
- Alteración hepática: hepatomegalia, colestasis, hiperbilirrubinemia persistente, falla hepática.
- Cardiomiopatía congénita.
- Hidrops.
- SDR sin causa.
- Neonato críticamente enfermo que no mejora.
- Acidosis metabólica con anión gap aumentado.
- Cetosis.

El cuadro clínico puede variar, presentándose letargia, disminución en la alimentación, vómito, taquipnea (si hay acidosis), disminución de perfusión y convulsiones. Con el avance del desorden, el paciente puede evolucionar a estupor, coma (asociados a hipotonía o hipertonia generalizadas), alteraciones de la postura,

alteraciones en movimientos (por ejemplo mioclonias), y apnea del sueño (Cleary & Green, 2005).

Se ha observado en estos pacientes niveles elevados de amonio plasmático (VR: 0-1 días: 64-107  $\mu\text{mol/L}$  2-14 días: 56-92  $\mu\text{mol/L}$  15 días - 18 años: 21-50  $\mu\text{mol/L}$  >18 años: 0-27  $\mu\text{mol/L}$ ), hipoglicemias (40-50 mg/dL) (en desordenes del metabolismo de los carbohidratos, desordenes de la oxidación de ácidos grasos, galactosemia, acidemias orgánicas, enfermedades de depósito de glicógeno o la intolerancia a la fructosa hereditaria), hipofosfatemia (VR: 2.5-4.5 mg/dL) (síndrome de Fanconi), hiperuricemia (VR: 2.4-7.0 mg/dL) (deficiencia de xantina oxidasa), cetosis (aminoacidopatías, acidurias orgánicas), acidosis metabólica (aminoacidopatías, acidurias orgánicas), aumento de proteínas en líquido cefalorraquídeo (MELAS, desordenes peroxisomales) y test de función hepática anormales (hemocromatosis, galactosemia, enfermedad de Gaucher, tirosinemia tipo I, enfermedad de Niemann-Pick, desórdenes mitocondriales) (Beaudet et al., 2001) (Laboratorio Médico Las Américas Ltda., 2014).

En el cuadro número 5 de los anexos se resumen estos hallazgos clínicos (Cleary & Green, 2005).

#### Consideraciones en lactantes:

Estos pacientes (nuestro estudio se concentra en los menores de 1 año) con EIM pueden presentar estupor paroximal, letargia, emesis, deficiencias del desarrollo, u organomegalias (por ejemplo hepatomegalias en enfermedades de depósito), macro o microcefalia, hipotonía/hipertonía, espasticidad, convulsiones, y movimientos anormales. También facies tosca (mucopolisacaridosis), cambios maculares o retinales (desordenes mitocondriales), opacidad corneal (galactosemia, síndrome de Hurler), cambios en la piel y en algunos casos una simple falla en el medro (Klein, 2011).

## 2.6.1 Manifestaciones agudas

### A. ANTENATALES

Estos pueden clasificarse en malformaciones (por ejemplo, esqueléticas, cardiopatía congénita, aplasias viscerales y defectos del tubo neural); displasias (heterotopias corticales, quistes corticales, anomalías de fosa posterior, poliquistosis renal, quistes hepáticos) y manifestaciones funcionales (retardo del crecimiento intrauterino, *hidrops* fetal, hepatoesplenomegalia y microcefalia. Aquellas malformaciones irreversibles se observan solamente en trastornos de la O-glicosilación y en defectos de la síntesis del colesterol, deficiencia de glutamina sintetasa (lisencefalia). Las enfermedades lisosomales, peroxisomales y defectos de N-glicosilación son responsables de displasia y anomalías funcionales que son reversibles en grados variables. Las aminoacidopatías y los defectos del catabolismo de ácidos orgánicos no causan disrupción embrionaria o fetal y por consecuencia, no se asocian con dismorfismo o manifestaciones antenatales (excepto la PKU *materna*) (Saudubray & Chappentier, 2001).

### B. SINTOMAS NEONATALES Y EN INFANCIA TEMPRANA (MENORES DE 1 AÑO DE EDAD)

Las manifestaciones pueden ser inespecíficas en este periodo, tales como dificultad respiratoria, hipotonía, pobre succión, vómito, diarrea, deshidratación, letargia y convulsiones, las cuales pueden ser atribuidas fácilmente a sepsis u otras causas más comunes. Se debe investigar el antecedente de hermanos fallecidos en periodo neonatal o infancia, que probablemente hayan recibido diagnóstico de sepsis, falla cardíaca o hemorragia intraventricular. Es importante en este caso realizar una revisión de la historia y reportes de autopsia si están disponibles. (Saudubray & Chappentier, 2001).

Los EIM del grupo 1 (que producen intoxicación) deben sospecharse en un neonato/lactante nacido a término luego de una gestación y parto normales quien luego de un período completamente libre de síntomas que se deteriora progresivamente por una causa no aparente y no responde a la terapia sintomática. El intervalo entre el nacimiento y los síntomas clínicos puede variar desde horas a semanas, dependiendo del compromiso metabólico y el ambiente. Los estudios de rutina (radiografía de tórax, análisis de líquido cefalorraquídeo, estudios bacteriológicos y ultrasonido cerebral) generalmente dan resultados normales. En este contexto, una interpretación inicial de “manifestaciones inespecíficas” de hipoxia neonatal, infección u otros diagnósticos comunes debe tomar otro significado (Saudubray & Chappentier, 2001).

Los EIM del grupo 2 (déficit energético), la presentación es menos sugestiva y muestra severidad variable.

#### *Deterioro neurológico*

La mayoría de los EIM del grupo 1 y 2 llaman la atención por el deterioro neurológico. En los EIM del grupo 1 el primer signo reportado es pobre succión o alimentación, luego de lo cual viene el coma inexplicado. En un estadio más avanzado, aparecen problemas neurovegetativos con anormalidades respiratorias (hipo, apneas), bradicardia e hipotermia. En MSUD se presentan con frecuencia episodios de hipertonia y opistótonos, además movimientos de “pedaleo” o “boxeo” y elevación lenta de extremidades espontáneos o por estímulo. Incluso un tono muscular normal en un bebé comatoso debe interpretarse como una hipertonia relativa (Niu et al., 2010).

En las acidurias orgánicas se observa hipotonía axil con hipertonia de extremidades más tremor de gran amplitud y sacudidas mioclónicas, que se pueden interpretar erróneamente como convulsiones. Olores anormales se pueden identificar en MSUD

(miel de maple) y en Acidemia isovalérica y acidemia glutárica tipo II (piés sudados) (Niu et al., 2010) (Dionisi-Vici, Deodato, R??schinger, Rhead, & Wilcken, 2006)

En EIM del grupo 2 se encuentra hipotonía severa generalizada que progresa rápidamente a deterioro neurológico y posible dismorfismo o malformaciones. Es frecuente la hiperlactatemia con o sin acidosis metabólica, y el compromiso cardíaco y hepático.

Las enfermedades peroxisomales se presentan al nacimiento con dismorfismo y compromiso neurológico severo. El trastorno congénito de la glicosilación tipo III cursa con deterioro neurológico severo, deficiencia de vitamina K, hemorragia intracraneana, convulsiones y muerte en la infancia temprana.

### ***Convulsiones***

Errores de la síntesis de serina, la deficiencia de piridoxamina-5-fosfato oxidasa, las convulsiones respondedoras a piridoxina, la deficiencia de 3 fosfoglicerato deshidrogenasa y la hipoglicemia hiperinsulinémica persistente cursan con convulsiones resistentes a terapia convencional pero son tratables. La deficiencia de GLUT1 y la deficiencia de biotinidasa pueden manifestarse en los primeros meses de vida como encefalopatías epilépticas. El tratamiento de estos dos EIM es la dieta hipocetósica y la biotina, respectivamente.

Muchos otros EIM no tratables se manifiestan con epilepsia severa: hiperglicinemia no cetósica, defecto de transportador mitocondrial de glutamato, deficiencia de GABA transaminasa, deficiencia de glutamina sintetasa (en todas, encefalopatía mioclónica con o sin patrón de estallido-supresión en el EEG); defectos de la biogénesis de peroxisomas, trastornos de la cadena respiratoria, defectos del metabolismo de las purinas, defectos de la glicosilación y enfermedad de Menkes (todas con mioclonus y crisis tónico-clónicas).

## ***Hipotonía***

Pocos EIM cursan con hipotonía aislada en el periodo neonatal, y muy pocos de estos son tratables. Las más severas hipotonías se observan en hiperlactatemia hereditaria, trastornos de la cadena respiratoria, defectos del ciclo de la úrea, e hiperglicinemia no cetósica. Hipotonía de origen central también se observa en acidosis láctica congénita y defectos del ciclo de la úrea (por la hiperamonemia). El síndrome hipotonía-cistinuria simula la hipotonía neonatal del Síndrome de Prader-Willi.

### ***Presentación hepática:***

Se encuentra hepatomegalia masiva con hipoglicemia y convulsiones en glucogenosis tipo I o III, defectos de la gluconeogénesis. El hiperinsulinismo puede cursar con moderada hepatomegalia. La falla hepática en la primera semana de vida sugiere hemocromatosis, trastornos de la cadena respiratoria, deficiencia de transaldolasa, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa y tirosinemia tipo I. El síndrome GRACILE cursa con acidosis láctica, fallo de medro, hiperaminoaciduria, ferritina elevada, hemosiderosis y muerte temprana. En el síndrome HHH se observa necrosis hepatocelular (aunque reversible) y episodios similares a hepatitis.

La ictericia colestásica con fallo de medro es un hallazgo predominante en deficiencia de alfa-1-antitripsina, errores del metabolismo de ácidos biliares, enfermedades peroxisomales, Niemann-Pick tipo C, trastornos de la glicosilación (en especial 1b) y deficiencia de citrina.

Defectos de la oxidación de ácidos grasos y del ciclo de la urea pueden cursar con esteatosis hepática o síndrome de Reye. Enfermedades de depósito lisosomal, sialidosis tipo II, porfiria eritropoyética, son ejemplos de EIM que junto con hepatoesplenomegalia manifiestan signos de infiltración (macroglosia, fascies tosca, disostosis múltiple).

## ***Presentación cardiaca***

Falla cardiaca con cardiopatía hipertrófica asociada a hipotonía y fallo de medro sugiere trastornos de oxidación de ácidos grasos, trastornos de la cadena respiratoria, enfermedad de Pompe. La aciduria metilglutaconica y la acidemia propiónica también de acuerdo a la severidad comprometen el miocardio. Defectos de la glicosilación cursan con derrame pericárdico y taponamiento cardíaco. Trastornos de conducción pueden observarse en defectos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga.

### ***2.6.2 Manifestaciones subagudas (en la niñez y adolescencia)***

En el 50% de los pacientes con errores innatos del metabolismo, la presentación es tardía. El período libre de síntomas es generalmente mayor a 1 año y cada crisis puede desencadenarse por un evento estresante (ejercicio, ayuno prolongado, ingesta de proteína elevada), o sin causa aparente. La acidemia propiónica tiene una forma de presentación tardía (por ejemplo, niño con cuadro de emesis 2-3 días que mejora con suspensión de proteínas sin requerir atención médica). Pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa pueden desarrollar síntomas intrahospitalariamente con el uso de soluciones intravenosas que contengan fructosa. En mujeres portadoras de la mutación para OTC se pueden presentar signos de edema cerebral (hiperamoniemia) por estrés o sobrecarga de proteínas. Pacientes con acidemias orgánicas y defectos del ciclo de la úrea pueden recibir diagnósticos erróneos como accidente cerebrovascular o tumor (signos focales).

Se debe considerar MELAS en pacientes con coma recurrente de inicio tardío. La enfermedad de Wilson puede presentarse como episodio de encefalopatía aguda con signos extrapiramidales. Síntomas psiquiátricos pueden ser evidentes en trastornos del ciclo de la úrea, porfiria intermitente aguda y defectos de la remetilación de homocisteína (síntomas similares a esquizofrenia). La Glucogenosis tipo V se manifiesta como intolerancia al ejercicio con mioglobinuria recurrente.

Anemia de células falciformes y porfirias cursan con dolor en extremidades. Estas crisis también pueden ocurrir en tirosinemia tipo I. Crisis óseas son frecuentes en enfermedad de Fabry y enfermedad de Gaucher (tipo I).

Existen manifestaciones en la Edad Adulta; sin embargo como este proyecto solo esta dirigido para la detección en población infantil menor de un año no será tenido en cuenta.

### **2.6.3 Manifestaciones en la edad adulta**

Aunque el presente trabajo está orientado únicamente a población menor de un año de edad, se mencionará brevemente algunas de las características clínicas de estas patologías (EIM) en la edad adulta.

Similar a lo que ocurre en la adolescencia, las manifestaciones de la presentación adulta de los EIM son esencialmente neurológicas o psiquiátricas. En coma recurrente sin causa aparente se debe sospechar principalmente trastornos del ciclo de la úrea. Corea y demencia progresiva se pueden presentar en adultos con acidemia propiónica. Mielopatías agudas o subagudas se presentan en los defectos de remetilación de homocisteína. Si se obtienen neuroimágenes, se deben buscar signos: necrosis bilaeral de ganglios basales (síndrome de Leigh), baja señal de los ganglios basales (trastornos de depósito de hierro).

Signos oftalmológicos que pueden presentarse son: parálisis supranuclear (Gaucher, Niemann Pick C), neuropatía óptica bilateral (déficit de piruvato deshidrogenasa, cadena respiratoria), manchas rojo-cereza (sialidosis). Entre las manifestaciones viscerales se encuentran esplenomegalia (enfermedad de Tangier), trombosis venosa y arterial (homocistinuria), gota y nefrolitiasis (síndrome de Lesch-Nyhan).

## 2.7 Pruebas de detección inicial y de diagnóstico en EIM

### A. PRUEBAS CUALITATIVAS EN ORINA

Entre las pruebas cualitativas se cuentan con *Test de dinitrofenilhidrazina*, *Pruebas de detección de azúcares reductores*, *Nitroprusiato de Sodio (Reacción de Brand)*, *Nitrosoaftol* y *Cromatografía en capa fina*; sin embargo aunque en algunos sitios tienen algo de vigencia, estas pruebas están entrando en desuso (CM, 2011).

**Test de dinitrofenilhidrazina:** Detecta alfa cetoácidos por formación de hidrazonas que producen un precipitado amarillo. La PKU, MSUD, tirosinemia tipo I, tirosiluria, Histidinemia y malabsorción de metionina pueden detectarse en esta técnica. La acetona también Produce un resultado positivo y puede sugerir cetonuria asociada con hiperglicinemia, acidurias orgánicas de cadena ramificada, y enfermedades por depósito de glucógeno. (Hoffmann, Zschocke, & Nyhan, 2009).

**Pruebas de detección de azúcares reductores:** Las pruebas de Benedict y *Clinitest* utilizan el mismo principio (reducción del cobre) para la determinación de glucosa y otros azúcares reductores. En la prueba de Benedict, el reactivo consta de sulfato cúprico, citrato de sodio, carbonato anhídrido de sodio y NaOH para alcalinizar la solución. Los azúcares reductores (aquellos que tienen su OH libre del C anomérico) como la lactosa, glucosa, maltosa y celobiosa, en soluciones alcalinas pueden reducir el  $\text{Cu}^{2+}$  que precipita de la solución como  $\text{Cu}_2\text{O}$  de color rojo-naranja (Hoffmann et al., 2009).

Además de galactosemia son detectados en esta técnica: intolerancia a la fructosa, alcaptonuria (ácido homogentísico), pentosuria (xilosa). Síndrome Fanconi (glucosa) y hiperoxaluria (oxalatos) (Hoffmann et al., 2009).

**Nitroprusiato de Sodio (Reacción de Brand):** Identifica grupos sulfhidrilo o disulfuro libres en orina. El grupo ciano del NaCN reduce estos sulfuros a sulfhidrilos y estos últimos al formar complejos con los grupos nitro dan una coloración rojiza. Puede detectar cistinuria, homocistinuria, hiperaminoaciduria, trastornos de cobalamina y del glutatión (Hoffmann et al., 2009).

**Nitrosonaftol:** Detecta metabolitos de la tirosina. Los ácidos fenólicos 4-hidroxiados se conjugan con el 1-nitroso-2-naftol en la presencia de ácido nítrico produciendo cromóforos rojo-anaranjados. Una limitación de este método es la tirosinemia transitoria del recién nacido (Hoffmann et al., 2009).

**Cromatografía en capa fina:** La cromatografía en papel empleada en la década de los 50 se desarrolló para la determinación cualitativa de aminoácidos y carbohidratos. Modificaciones hechas a esta técnica, por medio de fotometría directa de las manchas coloreadas mediante el empleo de un densitómetro y el registro de la intensidad de la luz transmitida, llevaron a resultados semicuantitativos muy útiles en el estudio de EIM (Hackman & Lazarus, 1955). La evolución de esta técnica corresponde a la actual cromatografía en capa fina la cual emplea como fase estacionaria sílica-gel adherida a una superficie sólida (vidrio o aluminio) (Stoddard et al., 2007).

## B. PRUEBAS CUANTITATIVAS

### **Cromatografía de alto rendimiento en fase líquida (HPLC)**

La cromatografía líquida de alto rendimiento (High performance Liquid Chromatography, HPLC) se emplea para determinar cuantitativamente azúcares, ácidos carboxílicos y aminoácidos (Molnár-Perl, 2000). La muestra ideal es plasma. Para cuantificar aminoácidos, el método está basado en su derivatización automatizada en columna con o-ftalaldehido, la separación de los derivados por cromatografía en fase reversa y la cuantificación por detección de fluorescencia (Terrlink, van Leeuwen, & Houdijk, 1994).

### ***Cromatografía de intercambio iónico***

En esta técnica los iones del soluto (fase móvil) se separan de acuerdo a la carga presente en la columna (fase estacionaria). Este tipo de cromatografía se emplea principalmente para separar carbohidratos y oligosacáridos.

### ***Cromatografía de gases (GC)***

Es una técnica en la cual la muestra primero pasa por un proceso de volatilización (fase móvil) y se inyecta en la cabeza de una columna cromatográfica. La elución se produce por el flujo de la fase móvil en gas inerte. Por medio de métodos automatizados se obtiene la concentración o cantidad presente de cada analito en una muestra (Molnár-Perl, 2000). En el estudio de EIM se utiliza esta técnica acoplada a espectrometría de masas para eliminar ambigüedades en la interpretación de los resultados.

### ***Cromatografía de gas acoplada a espectrometría de masas (GC-MS)***

El principio de la técnica es el siguiente: cuando las moléculas eluyen de la columna de GC a diferentes tiempos (tiempo de retención), estas pasan al espectrómetro de masas el cual captura, ioniza, acelera, deflecta y detecta las moléculas ionizadas por separado. En otras palabras, el espectrómetro rompe cada molécula en fragmentos ionizados y detecta estos fragmentos calculando la relación masa/carga. (Jellum et al., 1971; Williams & Halpern, 1973). La muestra puede ser orina, plasma o incluso líquido cefalorraquídeo. Con esta técnica se pueden cuantificar con precisión numerosos analitos relacionados con trastornos de aminoácidos, ácidos orgánicos y defectos de la oxidación de ácidos grasos (Dietzen et al., 2009).

## **C. PRUEBAS ENZIMÁTICAS**

La medición de la actividad enzimática es de especial importancia en la confirmación del diagnóstico de los EIM, pero no está disponible para muchos de estos. Los ensayos más ampliamente empleados y recomendados son:

1. Actividad de biotinidasa: Emplea el sustrato artificial ácido biotina-4-amidobenzoico, que al ser metabolizado por la enzima presente en la muestra a evaluar (suero) produce ácido para-aminobenzoico (PABA). Tras la diazotización del PABA este reacciona con dihidrocloruro de N-1-naftil-etilendiamina resultando en un color púrpura que es medido por espectrofotometría a 546 nm.
2. Actividad de GALT (galactosa 1- fosfato uridil transferasa): el método cualitativo desarrollado inicialmente por Beutler consistía en el ensayo a partir de muestras de sangre total, empleando como sustrato  $^{14}\text{C}$ -gal1-fosfato y midiendo la radioactividad del producto UDP-galactosa (Beutler, 1991). A partir de esta técnica se desarrolló el ensayo cuantitativo en eritrocitos con sustrato no radioactivo (gal-1-fosfato); NADP que contiene la mezcla de reacción es reducido a NADPH en las reacciones sucesivas. La fluorescencia del NADPH es medida a 355 nm (Fujimoto, Okano, & Miyagi, 2000).
3. Dihidrobipterina reductasa: El ensayo enzimático para determinar si un paciente con fenilcetonuria es respondedor a BH<sub>4</sub> se realizó inicialmente en cultivos de fibroblastos (Kaufman, Holtzman, Milstien, Butler, & Krumholz, 1975). Posteriormente el ensayo en eritrocitos o sangre seca en papel de filtro hizo posible su automatización (Arai, Narisawa, Hayakawa, & Tada, 1982).
4. Otros ensayos enzimáticos disponibles son: alfa-glucosidasa ácida (enfermedad de Pompe), Glucocerebrosidasa (Enfermedad de Gaucher), alfa galactosidasa (enfermedad de Fabry), alfa iduronidasa -IDUA (MPS tipo I), IDS (MPS tipo II), y demás enzimas implicadas en los distintos tipos de mucopolisacaridosis; Arilsulfatasa A -ARSA- (leucodistrofia metacromática), esfingomielinasa (Niemann-Pick), hexosaminidasa A (Tay-Sachs) entre otros.

## D. PRUEBAS MOLECULARES

Las pruebas moleculares se están implementando cada vez más en el diagnóstico de EIM, e incluso en programas de tamización. En cuanto a PKU, más de 60 mutaciones del gen de la fenilalanina-hidroxilasa (12q22-24.1) han sido identificadas; entre éstas mutaciones, se han identificado genotipos que predicen buena respuesta a BH4 (p.E390G/R408W y p.P281L/E390G) (Karacic et al., 2009).

Estudios de genotipificación en deficiencia de biotinidasa han dado a conocer mutaciones con alta frecuencia y recurrencia, con potencial utilidad en confirmación diagnóstica. Por ejemplo, en EE.UU. se identificó la mutación c.1368A>C (p.Q456H) como la más prevalente en estos pacientes (Norrgard et al., 1997a).

En MCAD el diagnóstico genético molecular ha demostrado utilidad en la confirmación de casos positivos en la tamización (McCabe, 1994), y se han realizado aproximaciones para extender esta estrategia a otros de oxidación de ácidos grasos (Gallant et al., 2012). En academias orgánicas se han iniciado estos abordajes, como en el caso de academia isovalérica, encontrando importante heterogeneidad alélica (Hertecant et al., 2012).

### 2.8 Detección temprana por tamización

Para muchos la tamización es considerada como una herramienta útil en la salud pública como una medida preventiva dirigida a una detección temprana y de alta calidad de todos los recién nacidos con enfermedades endocrinas y metabólicas que pueden ser tratadas de manera oportuna (Sutton VR, Overview of the classification of inborn errors of metabolism, Uptodate. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Acceso Feb 2014).

La detección temprana de los neonatos afectados en su estado asintomático es de vital importancia ya que una intervención temprana reduce notablemente la morbi-mortalidad así como la discapacidad en estas poblaciones. Así, la prueba bioquímica es solo un componente dentro de un sistema de educación, tamización,

seguimiento, diagnóstico, tratamiento y evaluación para los EIM dentro de cada sistema nacional de salud (Beaudet et al., 2001) (Kamboj, 2008) (Niu et al., 2010).

Para que una entidad (un EIM) sea seleccionado dentro de un programa de tamización, Wilson y Junger a los años 60s plantearon la lista de chequeo, que llevan sus nombres, en la cual se debe cumplir ciertas condiciones para que pueda ser incluida en un programa de tamización (Petros, 2012; Wilson & Jungner, 1968):

1. La condición a tamizar debe ser un problema importante para la salud pública.
2. La historia natural de la condición debe ser conocida adecuadamente
3. Debe existir un estadio de detección temprana.
4. El tratamiento del estadio temprano debe ser de mayor beneficio que el del estadio tardío.
5. Debe existir un test para la etapa temprana.
6. El test debe ser aceptado.
7. Los intervalos para la repetición del test deben estar determinados.
8. Se debe contar con un servicio de salud adecuado para todo el trabajo extra clínico que resulte de la tamización.
9. Los riesgos, físicos y psicológicos de realizar el procedimiento de detección mediante tamización deben ser menores que los beneficios.
10. Los costos deben ser balanceados con los beneficios.

Sin embargo, la ausencia de un consenso en estos aspectos debida en parte a la interpretación que le da cada sistema de salud de cada país a los criterios de tamización (Wilson y Jungner) dificulta tener unos puntos de decisión. Por lo anterior, la OMS en el año 2008 propone los siguientes criterios mayores para integrar una condición de forma adecuada a un programa de tamizaje en recién nacidos (NBS) limitando en parte la tendencia cualitativa de los criterios anteriores (Petros, 2012; Wilson & Jungner, 1968):

**Tabla 1: Criterios NMS Mayores**

<b>Criterios NBS mayores. Resumidos de los criterios de Wilson y Jungler</b>
1. La condición es un importante problema de salud y un diagnóstico temprano beneficia al recién nacido
2. Se dispone de un tratamiento aceptado para la condición así como de las facilidades para la confirmación, asesoramiento y tratamiento
3. Se dispone de un test adecuado
4. La historia natural de la condición es entendida y existe un periodo temprano sintomático o de latencia reconocibles
5. Los costos de la tamización, confirmación y tratamiento son costo efectivos con respecto a los no tamizados

En Colombia se hizo el abordaje inicial en cuanto a tamización universal de los EIM mediante la Guía de Práctica Clínica para la Detección de Anomalías Congénitas en el recién nacido del 2013 en donde se estableció que, con un grado de recomendación alto fuerte a favor, se recomendaba para Colombia una tamización universal de EIM (hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de biotinidasa, fenilcetonuria, galactosemia, deficiencia a acil CoA deshidrogenasa de cadena media, acidemia propiónica y acidemia metilmalónica) a todos los recién nacidos entre las **48 a 72 horas de vida** utilizando la tecnología de tamización por espectrometría de masas en tándem (lo cual, de acuerdo al estudio económico realizado para este aspecto resulto ser costo-efectivo)(Alianza CINETS & Ministerio de la Protección Social, 2013).

Igualmente se estableció para nuestro país que si no se puede garantizar la toma de la muestra máximo a las 72 horas (tres días), esta debe ser tomada antes del egreso hospitalario del paciente (Alianza CINETS & Ministerio de la Protección Social, 2013).

## **2.9 Panorama de costo efectividad de los EIM**

### **2.9.1 Impacto económico**

Existen varias revisiones sistemáticas de la literatura a nivel mundial que proponen y comprueban la costo-efectividad de este tipo de programas. Dentro de ellas tenemos por ejemplo los trabajos realizados en Australia y Nueva Zelanda (Norman et al., 2009) en donde se evidencia que el costo neto de los test realizados dentro de un programa de tamización (detección, confirmación, tratamiento y seguimiento) se estima para el año 2008 en US \$ 218,000 por 100,000 infantes.

El número de años de vida salvados por 100,000 infantes tamizados fue 32.378 años de vida por 100,000 infantes con una reducción esperada de la tasa de mortalidad de 0.738 por 100,000 infantes. El costo por muerte evitada se estimó en US\$ 472,913 y el costo por año de vida salvado fue estimado en US\$ 10,779 lo cual evidencia unos adecuados estándares de costo-efectividad de los programas de tamización implementados. Estos estudios concluyeron que la metodología de espectrometría de masas en tándem dentro del programa de tamización para condiciones causadas por EIM raros (algunas aminoacidurias (tirosinemia tipo I), acidurias orgánicas y defectos en la oxidación de ácidos grasos (MCAD)) es una intervención costo efectiva en Australia y Nueva Zelanda (Norman et al., 2009).

Otro estudio clásico dentro de este tema es el realizado por el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (en sus siglas en inglés NHS) en conjunto con el centro nacional de coordinación para el asesoramiento en tecnologías en salud del reino unido (NCCHTA por sus siglas en inglés) (Pandor et al., 2004) en donde luego de una revisión sistemática de más de 25 EIM dentro de un programa nacional de tamización y detección a través de TM (entre ellos: PKU, tirosinemia tipo I, Homocistinuria, la enfermedad con orina con olor a jarabe de arce (MSUD), los desórdenes del ciclo de la urea, acidemias metilmalónica, propiónica e isovalérica, defectos en el metabolismo de acil-CoA de cadena ramificada, MCAD, defectos del catabolismo de ácidos grasos de cadena larga, deficiencia de glutaril CoA deshidrogenasa y deficiencia de acil CoA deshidrogenasa múltiple), se encontró que la PKU es era la entidad que cumplía con todos los criterios de costo-efectividad para hacer parte de un programa nacional de

tamización y tiene acuerdo y justificación universal dentro de la literatura. (NHS Institute for Innovation and Improvement, 2008), (Cleary & Green, 2005)

También el análisis de modelamiento económico del Reino Unido mostró que cambiar las pruebas enzimáticas tradicionales para PKU dentro de un programa de tamización por la TMS solo para ésta entidad, no era costo-efectiva, sin embargo al adicionarle los MCAD a la PKU dentro de un programa de tamización por TMS, mostraba resultados que si eran costo efectivos. De este modo, al usar un rango operacional de 50,000 – 60,000 especímenes por sistema por año, el costo de incremento promedio para la tamización combinada de PKU y MCAD usando TMS para el modelo fue de £23,312 para cada cohorte de 100,000 neonatos tamizados lo que se asoció a una ganancia de 59 años de vida (Pandor et al., 2004).

Estos resultados fueron respaldados en el año 2003 (sobre todo para MCAD por TMS) en el estudio realizado por la universidad de Pensilvania en los Estados Unidos de América en colaboración con el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos y la Academia Americana de Pediatría (Venditti et al., 2003) en donde se probó que el costo de la tamización para MCAD fue aproximadamente de US\$ 11,000 por año de vida salvado, o US\$5,600 por años de vida ajustados por calidad comparados con los no tamizados. Evidenciando que la tamización para MCAD por TMS es costo-efectiva.

Por último, el uso de nuevas tecnologías como la TMS para estos programas ha demostrado ser beneficioso para los programas de tamización como lo evidenció la evaluación económica realizada por el departamento de salud de California, Estados Unidos de América, en donde el tamizaje redujo los costos esperados de cuidado médico de los neonatos afectados en casi US\$ 7.2 millones de dólares y evidenció incremento en los años de vida ajustados por calidad de los pacientes tamizados (Feuchtbaum & Cunningham, 2006).

Para Colombia no se conocen las frecuencias de EIM. Se ha calculado que cada detección para un caso de un EIM tiene un costo aproximado de 50 a 150 US dólares

sin contar con el tratamiento y seguimiento del paciente, lo que correspondería a 13.500.000 de dólares de acuerdo a el número de nuestros nacimientos/año por lo que se ha propuesto primero la priorización de determinados EIM con determinada tecnología y por otro lado hacer énfasis en aquellos pacientes con características clínicas determinadas denominados como neonatos en población de riesgo para EIM (Alianza CINETS & Ministerio de la Protección Social, 2013).

## 2.9.2 Patologías evaluadas según costoefectividad

El **hipotiroidismo congénito**, patología muy frecuente en población latina, con tasas de 1: 2.550 afectados, la sintomatología clínica es desapercibida a nivel neonatal en el 95% de los casos y cuando se diagnostica tardíamente, presenta un cuadro de retardo mental de moderado a severo irreversible (Carrillo, 1986).

Desde 1981, el Department of Health and Social Security in Great Britain, issued a Health Notice autorizó la detección de esta patología por tamización neonatal. Desde esta fecha, muchos estudios han demostrado la importancia de este abordaje, mostrando tasas CE entre el 3 a 10 (Pollitt et al., 1997).

Según Geelhoed et al. en población australiana, el costo de un caso detectado de hipotiroidismo congénito es de US 1.590.701 australianos (\$2.895.020.000) y el costo ahorrado por el programa de detección de hipotiroidismo es de US 12.236.160 australianos, o sea de \$ 22.269.400.000 colombianos (Geelhoed, Lewis, Hounscome, & O'Leary, 2005a).

Para **Fenilcetonuria (PKU)**, enfermedad con una incidencia ponderada de 1:20.000, generada por el déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa, el programa de tamización fue desarrollado desde el año 1973 y desde allí, innumerables estudios han comprobado la costo efectividad de la prueba de tamización de PKU, con razones de CE superior a 1 (1,33 a 6,60) (Geelhoed, Lewis, Hounscome, & O'Leary, 2005b).

Si analizamos la costo-efectividad con relación al tiempo de institucionalización de los pacientes no tamizados para fenilcetonuria, encontramos que al tamizarlos, las razones de CE van de 1.37 a 2,6, teniendo en cuenta que estos pacientes no tamizados tendrán periodos de institucionalización de 30 a 70 años (Steiner & Smith, 1973).

En uno de los más recientes estudios de CE, Geelhoed et al. en población australiana sobre 25.000 casos tamizados por año, demostraron un costo por caso de fenilcetonuria de US 2.450.247 Australianos (\$4.459.370.000 por paciente) y unos gastos evitables por caso detectado en tamización de US 938.704 Australianos, o sea, \$1.708.410.000 Colombianos por paciente, ahorrando un total anual de US 3.381.345 Australianos, o sea de \$ 6.153.940.000 Colombiano (Geelhoed et al., 2005b).

Para **Fibrosis quística**, producida por mutaciones en el gen FCTR y quien se caracteriza principalmente por infecciones respiratorias recurrentes y alteraciones gastrointestinales, la tamización neonatal se lleva haciendo desde los años 80, usando la tripsina inmuno reactiva o ITR. De acuerdo a la literatura, Pauly en 1983, Dauphinais en 1992, Farrell & Mischler en 1992, Gregg en 1993, publican costos por paciente detectado de US 7.244 a US 10.187 Americanos.

Recientemente, Van der Akker et al demostraron que la implementación de la tamización para fibrosis quística usando IRT sobre una cohorte hipotética de 200.000 RN, genera una costo efectividad de 24.800 euros por año de vida ganado por el paciente manejado, llevando a ahorros anuales de hasta 1,8 millones de euros al año (\$4.504.630.000 pesos Colombianos) (van den Akker-van Marle, Dankert, Verkerk, & Dankert-Roelse, 2006).

En la tamización de **Hiperplasia suprarrenal congénita**, Brosnan et al, sobre una población tamizada de 325.521 RN en Texas, publicó sobre 7 pacientes detectados, un gasto de US 79.187 Americanos (US 11.312 por paciente) para 1994 y se ponderó un valor estimado de US 257.735 sobre 100.000 tamizaciones, generando un ahorro por paciente detectado de US 147093 (\$256.611.000) (Brosnan et al., 1998a).

La **Deficiencia de Biotinidasa**, patología autosómica recesiva con alteración en el reciclaje de biotina, es otro de los EIM que se pretende detectar en nuestro programa de tamización. Su incidencia va de 1 : 9.000 hasta 1:60.000 (Wolf & Heard, 1990) según lo reporta Neto et al en población brasilera (Neto et al., 2004) y puede cursar con sintomatología post neonatal dada por convulsiones, hipotonía, anormalidades dermatológicas, retardo del desarrollo, hipoacusia, entre otros.

Con relación al análisis de costo efectividad, Dunkel et al publicaron que se requiere de unos US 15.500 canadienses por paciente detectado para el año 1990 (Dunkel et al., 1989) (\$28.000.000 colombianos).

En el caso de **Galactosemia**, que genera una alteración en el metabolismo de la galactosa y con una frecuencia de 1: 15.000 a 1:20.000 RN según reportes mundiales, existe un estudio de costo efectividad para el estado de Sao Pablo en Brasil (2011), donde, sobre 600.000 RN anualmente, proponen: 1) Un costo de prueba para tamizar galactosemia de 912.000 reales / año, o sea, \$988.000.000; 2) Perdida por productividad y re llamado a los positivos, cerca de 70.000 reales / año; 3) El costo total del programa sería de 990.000 reales, o sea de unos \$1.072.000.000 año, estimándose que un RN con Galactosemia no diagnosticada estará al menos 4 días en UCIP, 35 días en intermedios y 1,29 cirugías, con un costo de estos gastos de unos 710.000 reales por paciente. Si la incidencia es de 1:20.000, en una población de 600.000 RN, el costo por gastos al no detectarlos es de 21.300.000 de reales, o sea, \$ 23.067.000.000 de pesos / año. Según este estudio, el costo de años de productividad ganados al hacer tamización para galactosemia es de unos 450.000 reales por paciente, o sea, unos \$ 488.000.000 por paciente. Finalmente, para una incidencia de 1:19.984, la razón de costo beneficio es de 1,33 (Camelo Junior et al., 2011).

En la revisión sistemática de costo-efectividad para la tamización de EIM a través de TMS realizado en el reino unido en el año 2004 por Pandor y Eastham se evidenció que, dentro de todos los EIM que pueden ser detectados por TMS, la mejor condición para añadirla al programa de tamización inglés fue la deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD). Para el resto de EIM que pueden ser

detectados por TMS (MSUD, hiperfenilalaninemias, LCGAD, VLCAD, deficiencias de carnitin-palmitiltransferasas I y II, acilcarnitina translocasa, defectos en el ciclo de la úrea y las acidemias orgánicas) no se encontró la evidencia clínica lo suficientemente robusta (Pandor et al., 2004).

Por último, adicional a lo ya mencionado se ha visto una tendencia en el mundo de un incremento en la producción científica en investigación clínica, de nuevas tecnologías médicas y medicamentos lo que hace muy difícil a los profesionales de la salud, a sus pacientes y familiares y a los actores de la salud pública tener un juicio claro sobre cuáles son las intervenciones, los procedimientos, los medicamentos, las pruebas diagnósticas que han demostrado ser, mediante investigaciones rigurosas, los que arrojan mejores resultados para el paciente con el menor riesgo para su salud y mejora de los indicadores en salud pública (Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe, & Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard, 2010).

Es por ello que en las últimas dos décadas varios grupos de investigación, a nivel mundial, han desarrollado métodos e instrumentos que guían el análisis e interpretación de la literatura científica y permiten emitir recomendaciones calificadas por su calidad y solidez. Esto que se ha acuñado con el término “medicina basada en evidencia” se ha trasladado también a la política pública para tener políticas basadas en evidencia, razón por la cual este trabajo está encaminado a generar dichas herramientas para la detección, diagnóstico y manejo iniciales de los EIM en pacientes Colombianos menores de un año (Ministerio de la Protección Social et al., 2010).

## **2.10. ¿Por qué es importante una guía?**

Antes de discutir sobre la importancia que tienen las guías de práctica clínica (GPC) para la comunidad científica y académica en las diferentes ramas de la salud, es importante definir que son las GPC.

Las guías de práctica clínica hacen parte de los estudios secundarios, siendo estos estudios de alta calidad en cuanto a su nivel y jerarquía dentro de la evidencia científica. En ellas se desarrollan un conjunto de recomendaciones elaboradas de manera sistemática y cuya misión es la de ayudar a los diferentes profesionales (para este caso en particular profesionales de la salud) y a pacientes a tomar las decisiones y directrices más apropiadas basados en la más alta evidencia científica disponible a la fecha para seleccionar las mejores opciones de diagnóstico y manejo frente a un problema de salud específico (Field & Lohr, 1990).

Con respecto a esto, cabe anotar que desde varias décadas atrás, en la mayoría de países desarrollados (Reino Unido, Brasil, Estados Unidos de Norteamérica, Alemania, Francia, España, Canadá y Australia entre otros) y otros países en vías de desarrollo (Chile, Méjico, Argentina, Perú, y Ecuador) han implementado las GPC como una estrategia para mitigar la variabilidad en la atención clínica estandarizándola, y de esta manera mejorar la calidad en la prestación de los servicios de salud, disminuyendo la presencia de eventos adversos y potenciando la costo-efectividad de dichos servicios que se prestan en estos países (Norheim, 1999).

En nuestro país, el Ministerio de la Protección Social de Colombia se ha dado a la tarea de la actualización del Plan Obligatorio de Salud con base en la evidencia científica y la Corte Constitucional de Colombia a través de la sentencia T-760 de julio de 2008 ordenó la revisión y actualización de los planes de beneficios de los regímenes contributivo y subsidiado así como su unificación en el corto plazo (establecido igualmente en la ley 100 de 1993 y ratificado por su reforma la ley 1122 de 2007) (Ministerio de la Protección Social et al., 2010).

Debido a lo anteriormente descrito, es muy relevante el desarrollo de recomendaciones basadas en la mejor evidencia que permitan de manera adecuada y costo-efectiva la actualización de los contenidos de los planes de beneficios en salud para nuestra población, así como mejorar la calidad de la atención en salud que se le presta al paciente quien asiste con una patología específica, disminuyendo los costos de la no calidad, los eventos adversos y centinelas y mejorando la morbi-mortalidad de la población (Ministerio de la Protección Social et al., 2010).

### 3. Pregunta de investigación

¿Cómo se pueden generar en Colombia recomendaciones específicas para la toma de decisiones con respecto a la detección y manejo iniciales de los EIM?

### 4. Planteamiento del problema y justificación

Magnitud del problema de salud

Dentro del contexto geopolítico relacionado con los EIM se deben tener en cuenta ciertas situaciones (Alianza CINETS & Ministerio de la Protección Social, 2013)

- 1) Para el año 2000, las Naciones Unidas dieron a conocer los Objetivos del Milenio para el año 2010 (World Health Organization. Millennium Development Goals. <http://www.who.int/mdg/en/> Acceso Feb 2014) que incluyen la reducción de la mortalidad infantil, desafortunadamente este objetivo está lejos de cumplirse si no se reconoce la contribución global de los trastornos congénitos en la mortalidad neonatal (Horton, 2005; Howse, Howson, & Katz, 2005).
- 2) El *World Health Report 2005* ubica a las AC (EIM como un tipo de AC) como una de las principales causas mortalidad infantil, morbilidad y discapacidad (Matthews, 2005), describiéndose un incremento en su frecuencia en los últimos 50 años (33%) y correlacionándose su frecuencia inversamente con el ingreso *per capita* doméstico (Rosano, Botto, Botting, & Mastroiacovo, 2000).

- 3) En Colombia, desde 1994 los trastornos congénitos (dentro de ellos los EIM) se ubican entre las 2 primeras causas de mortalidad en menores de un año (Medina, Margarita, & Martínez Gómez, 1999), presentan un incremento relativo en su frecuencia de 1994 a 2005; son generadoras del 21% de la mortalidad en menores de 1 año, se ubican entre las primeras tres causas de carga de enfermedad medida por AVISAs en cuanto a discapacidad entre los 0 a 4 años y están entre las 5 primeras causas de carga de enfermedad en mayores de 20 años (Gallardo & Rodríguez, 1999; Ramírez, Peñaloza, & García, 2005; “Transversalidad de discapacidad. Lineamientos,” 2006)
  
- 4) Al revisar las causas de mortalidad infantil en Colombia, se encuentra que dentro de las cinco primeras, cuatro de ellas son peri y neonatales por lo que el peso de la mortalidad infantil está dado por la mortalidad neonatal fundamentalmente (60%). Los cuadros clínicos que presentan las enfermedades metabólicas en el recién nacido pueden estar incluidos en algunas de las causas de la mortalidad neonatal: trastornos respiratorios específicos del período perinatal (1° causa), malformaciones congénitas y deformidades (2° causa), otras afecciones originadas en el período perinatal (3° causa) y sepsis bacteriana del recién nacido (5° causa) (Cifuentes, 2009); (Página web Secretaría Distrital de Salud, [www.saludcapital.gov.co](http://www.saludcapital.gov.co), Acceso marzo 2013).
  
- 5) A partir de los años 80 en los países desarrollados se han realizado esfuerzos para desarrollar estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria en el manejo de las AC, buscando una reducción en el impacto que tienen estas patologías en la salud pública. Una de estas estrategias es la creación de programas de detección temprana, vigilancia y seguimiento epidemiológico de anomalías congénitas, dentro de ellas EIM, los cuales permiten identificar la frecuencia de estas patologías, generar líneas de base poblacionales y permitir el seguimiento de estos pacientes y sus familias (Lin,

Forrester, Cunniff, Higgins, & Anderka, 2006).

- 6) El Plan Nacional de Salud Pública 2007 – 2010 en lo referente a SALUD MATERNA E INFANTIL y en especial a la prioridad nacional en salud sobre SALUD INFANTIL, propone la necesidad de generar una Guía de Atención integral para la detección de Anomalías Congénitas (siendo los EIM un grupo de estas), la cual debe generar recomendaciones para la buena práctica que estén basadas en la mejor evidencia clínica disponible y en la racionalización de costos, para mejorar la calidad de atención en salud (Ministerio de la Protección Social, 2007).
  
- 7) Es así que el proyecto del Ministerio de la Protección Social de Colombia de guías de atención integral para la detección de anomalías congénitas esta limitado al proceso de detccion debido a que únicamente está enfocado a la detección de anomalía congénita en el recién nacido (no en menores de un año) y no toma en cuenta la implementación completa de un programa de detección y manejo iniciales de las anomalías congénitas, que para nuestro caso particular se reducen únicamente a los EIM, temas que si podrán ser tratados por el presente trabajo.

## **5. Justificación**

Se reconoce un escenario complejo en el abordaje de los EIM debido a:

1. No existe clara evidencia de la frecuencia y comportamiento de los EIM en la población Colombiana (Vallejo Urrego & González, 2003). No se conocen los

indicadores ni perfiles epidemiológicos de los EIM para Colombia (<http://www.saludcapital.gov.co/Style%20Library/default.aspx>. Acceso Dic 2012).

2. La detección amplia el horizonte para el manejo de los EIM ya que no solo involucra a los tamizados sino también a los pacientes enfermos.
3. No hay una política nacional sobre la tamización de EIM
4. No hay guías nacionales sobre la detección de pacientes de alto riesgo para EIM.
5. No existe una guía para el manejo inicial de los EIM en conjunto.
6. El espectro de los EIM es amplio y heterogéneo. Puede ser enfrentado en la etapa antenatal (detección y diagnóstico antenatal de EIM), en el período neonatal inmediato o en etapas subsiguientes del desarrollo.
7. Hay variabilidad en la presentación de los posibles pacientes donde algunos tendrán un florido cuadro clínico, mientras que otros estarán dentro del espectro de la expresividad del rasgo; en otros habrá dificultad para la confirmación diagnóstica y en otros no habrá evidencia clínica de síntomas -pre sintomáticos-.
8. En los recién nacidos el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo (EIM) es difícil, las manifestaciones clínicas son inespecíficas, pueden pasar desapercibidos, confundidos con otras patologías como sepsis, hemorragia intracraneana, infección intrauterina, asfixia perinatal, encefalopatía hipóxica. Hallazgos como hipoglicemia, acidosis metabólica, acidosis láctica, hiperamonemia, hiperbilirrubinemia, alteración de la función hepática, cardiomiopatía, hidrops, anomalía congénita, dismorfismo, pueden ser expresión de un error innato del metabolismo.
9. Hay variabilidad global en las aproximaciones en prevención, detección y manejo de los distintos EIM.

10. No existe estandarización para la detección correcta y oportuna de los EIM por parte de los profesionales de salud así como por el sistema de salud.
11. Existe dificultad en la oportunidad y el manejo de costos de las interconsultas y los exámenes diagnósticos y su disponibilidad suele estar restringida, de suerte que es indispensable utilizarlos de forma altamente eficiente.
12. Se está llevando a cabo un programa piloto de tamización neonatal ampliada que no cuenta con los soportes epistemológicos, de praxis y de manejo para abordar integralmente a los pacientes que resulten detectados

Esta ausencia de políticas sobre detección y manejo de EIM en nuestro país, sumada a la variabilidad injustificada e indeseada en la aproximación al problema y la clara necesidad de racionalización y optimización del recurso humano y técnico necesario para la detección, diagnóstico y manejo inicial correcto y eficiente de los EIM hace necesario desarrollar un proceso de estandarización de actividades y procesos clínicos y paraclínicos que se obtiene de forma adecuada mediante la formulación de recomendaciones basadas en evidencia.

La disponibilidad de recomendaciones estandarizadas basadas en la mejor evidencia para la DETECCIÓN Y EL SEGUIMIENTO INICIAL de los EIM implica la generación de una mayor eficiencia, oportunidad y calidad en los sistemas de salud colombiano, optimizando el recurso humano y técnico en el abordaje de estas patologías, e impactando a corto, mediano y largo plazo en los perfiles de morbilidad en población infantil apoyados en estrategias basadas en evidencia clínica.

Pertinencia social:

El impacto en la morbilidad infantil que generan los errores innatos del metabolismo es elevado. Las consecuencias van más allá del manejo médico y se encuadran en la discapacidad física y mental así como el rechazo social que estas generan (Rivas Canino, Cáceres, Mora Pacheco, & Rivas Canino, 2003).

Los EIM conllevan a un aumento en la morbi-mortalidad perinatal e infantil sumado a un aumento en el costo social de las familias con pacientes con EIM. (Rivas Canino et

al., 2003)

Aporte a la educación:

Esta revisión sistemática de la literatura con respecto a los EIM se constituirá posiblemente en un referente importante para los currículos de las carreras de ciencias de la salud ya que contendrá elementos importantes para el abordaje adecuado respaldado por la mejor evidencia posible para que el clínico y el personal de salud tome la mejor decisión acerca del abordaje y el manejo de los EIM aquí descritos.

## **6. Hipótesis**

Al tratarse de un estudio secundario no es necesaria una hipótesis para este estudio.

## **7. Objetivo**

### **7.1 Objetivo General**

Desarrollar de manera sistemática recomendaciones que proporcionen pautas válidas para la creación del programa de detección y manejo inicial de los EIM en la población infantil colombiana menor de un año.

## 7.2 Objetivos Específicos

- Adoptar, adaptar y/o desarrollar grupos de recomendaciones basadas en evidencia acerca de los aspectos relacionados con la detección y manejo inicial de los EIM en la población infantil menor de un año.
  
- Adoptar, adaptar y/o desarrollar grupos de recomendaciones basadas en evidencia acerca de los aspectos relacionados con la detección y manejo inicial de los EIM en la población de Recién Nacido e infante menor de un año de alto riesgo (de acuerdo a lo definido como alto riesgo en anexos cuadro No. 7).

## 8. Glosario

*Errores Innatos del Metabolismo (EIM):* Son trastornos bioquímicos de origen genético debidos a un defecto específico en la estructura o función de enzimas, receptores o

transportadores, que ocasionan alteración en el metabolismo de los aminoácidos, grasas, carbohidratos simples o complejos o en la síntesis de hormonas (Rojas Soto & Sarmiento, 2004).

*Recién Nacido:* Un neonato o recién nacido es un bebé que tiene 28 días o menos desde su nacimiento, bien sea por parto o cesárea (N Blau et al., 2003). La definición de este período es importante porque representa una etapa muy corta de la vida; sin embargo, en ella suceden cambios muy rápidos que pueden derivar en consecuencias importantes para el resto de la vida del recién nacido. El término se ajusta a nacidos pre término, a término o pasados los 9 meses del embarazo.

*Infante menor a 1 año:* menor de edad con una edad cronológica menor a 365 días. Intervención o manejo inicial: el manejo inicial corresponde a todos los cuidados y/o intervenciones diagnósticas, de manejo y seguimiento diferentes al tratamiento definitivo de la entidad patológica a tratar y que conllevan a la instauración de esta de forma adecuada (Alianza CINETS & Ministerio de la Protección Social, 2013).

*Examen físico alterado:* examen físico que no se ajusta a los parámetros de normalidad para un niño de cierto grupo etario y que hace pensar en algunos de los signos de sospecha para la anomalía congénita tipo EIM descritos anteriormente (Alianza CINETS & Ministerio de la Protección Social, 2013).

*Trastorno de la diferenciación sexual:* El trastorno de diferenciación sexual es una anomalía genética u hormonal en el desarrollo del aparato genital interno o externo que hace que se produzca ambigüedad genital y, por tanto, sea difícil definir claramente el sexo al nacer de la de la persona (Brosnan et al., 1998b).

*Asesoramiento genético:* el asesoramiento genético es un proceso educativo a corto plazo para asesorar a individuos y familias que tienen una enfermedad genética o el riesgo de tenerla. El consejo genético les brinda a los pacientes información acerca de su enfermedad y les ayuda a tomar decisiones informadas (MA, 2009).

*Sepsis*: Conjunto de manifestaciones generales, comunes en la respuesta frente a agresiones diversas que suscitan inflamación (no necesariamente infecciones). Para diagnosticar un cuadro de sepsis se deben reunir, al menos, dos de los siguientes criterios: Fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) o hipotermia, Taquipnea ( $>20$  respiraciones por minuto) o  $\text{PCO}_2 < 32$  mmHg, Taquicardia ( $>90$  latidos por minuto), leucocitosis ( $>12.000$  leucocitos/cc) o leucopenia ( $<4.000$  leucocitos/cc) o desviación a la izquierda (recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica  $>10\%$ ) (Levy et al., 2003).

*Anomalia Congénita (AC)*: Son un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por alteraciones estructurales, funcionales o moleculares en un neonato, heredadas o no, producidas por factores desencadenantes antes de la concepción o durante la gestación a nivel genético, cromosómico o tisular y cuyas manifestaciones clínicas pueden ser aparentes mediante abordajes prenatales específicos, en el momento mismo del nacimiento o en etapas subsiguientes (Bale J, Stoll B, 2003). Incluye malformaciones congénitas, disrupciones, deformidades congénitas, displasias, trastornos metabólicos y alteraciones funcionales.

*Encefalopatía*: encefalopatía refiere a un síndrome de disfunción cerebral, el cual puede ser causado por múltiples etiologías. El sello de la encefalopatía es la alteración en el estado mental. Dependiendo del tipo y severidad de la encefalopatía, los síntomas neurológicos más comunes son la pérdida de funciones cognitivas, cambios en la personalidad, falta de concentración y disminución en el nivel de la conciencia. Otros signos incluyen mioclonía, asterixis, nistagmo, convulsiones, temblor y anormalidades respiratorias (como la respiración de Cheyne-Stockes por compromiso a nivel del tronco encefálico) (Rojas Soto & Sarmiento, 2004).

*Hemorragia intracraneana*: La **hemorragia intracraneal** ocurre cuando de forma espontánea y súbita hay ruptura de un vaso sanguíneo dentro del cerebro. Ello resulta en sangrado que se acumula en el parénquima cerebral causando una repentina hipertensión intracraneal y un probable accidente cerebrovascular hemorrágico. La tomografía es la prueba más sensible para el diagnóstico de una hemorragia intracerebral. Hay dos tipos principales de hemorragias intracraneales no traumáticas:

la hemorragia intraparenquimatosa y la hemorragia subaracnoidea (“Enfermedades cerebrovasculares,” 2006).

*Encefalopatía hipóxica:* La **encefalopatía hipóxica isquémica** es un estado anatómico-funcional anormal del sistema nervioso central (SNC) que se produce en el neonato asfíctico durante la primera semana de vida, en el que aparecen signos neurológicos en las primeras 24 horas. Es el síndrome producido por la disminución del aporte de oxígeno (O<sub>2</sub>) o la reducción mantenida del flujo sanguíneo cerebral al encéfalo. Puede ser provocada por una hipoxemia sistémica (asfixia) o una alteración en el transporte del O<sub>2</sub> (anemia aguda) (Mellado & Sandoval, 2004).

*Alteraciones del crecimiento:* falla para crecer dado por alteración en el crecimiento pondero-estatural del recién nacido o infante menor de un año de acuerdo a sus parámetros según edad, también retardo del crecimiento intrauterino no explicado por otra etiología diferente a un EIM (Alianza CINETS & Ministerio de la Protección Social, 2013).

*Consanguinidad:* es la relación de sangre entre dos personas: los parientes consanguíneos son aquellos que comparten sangre por tener algún pariente común (Sanderson, Green, Preece, & Burton, 2006).

*Mortinato:* Dícese del recién nacido que nace muerto con una edad gestacional mayor a 20 semanas (Roberts, 2013).

*Muerte súbita (SMSL):* se define como la muerte repentina e inesperada de un niño menor de un año aparentemente sano. Se considera SMSL si, después de una investigación post mórtem, la muerte permanece inexplicada (Roberts, 2013).

*Muerte neonatal:* muerte que se produce antes de los 28 días de edad del recién nacido. Hígado graso de la gestación: es la acumulación anormal de grasa usualmente en forma de triglicéridos, en el citoplasma de los hepatocitos en una mujer gestante (Roberts, 2013).

*Síndrome HELLP:* El síndrome HELLP es una complicación obstétrica severa considerada como una variedad de preeclampsia. Esta condición aparece durante la etapa tardía del embarazo y en ocasiones después del parto. La abreviatura HELLP es proveniente del inglés basada en algunas de sus características: Anemia hemolítica, (del inglés *Hemolytic anemia*), Elevación de enzimas hepáticas, (del inglés Elevated Liver enzyme), Trombocitopenia (del inglés Low Platelet count) (Brouwers et al., 2010).

*Hipoglicemia:* < 40 mg/dl en las primeras 72 horas de vida y < 45 mg/dl después de 72 horas de vida (Laboratorio Médico Las Américas Ltda., 2014).

*Hipoglicemia persistente:* hipoglicemia que dura más de 7 días o requiere más de 12 mg/kg/min por vía IV para mantener glicemias normales (Laboratorio Médico Las Américas Ltda., 2014).

*Hepatomegalia:* La hepatomegalia es un aumento patológico del tamaño del hígado. Normalmente, el hígado no es palpable, ya que queda por debajo del reborde costal. Es posible delimitarlo mediante percusión: al golpear con los dedos sobre la mano puesta en el abdomen y la parte inferior de las costillas, el sonido que se produce cambia su naturaleza de timpánico (cuando está sobre los pulmones o las asas intestinales, el gas que estas estructuras contienen hace que actúen como caja de resonancia) a mate (sonido sordo que se produce cuando la mano está sobre un órgano sólido) (Rojas Soto & Sarmiento, 2004).

*Colestasis:* es la detención del flujo de bilis hacia el duodeno. Independientemente de la causa que lo produzca o el nivel de la vía biliar en el que se halle la disfunción, el signo más frecuente de los pacientes con colestasis es la ictericia o coloración amarilla de piel y mucosas (Rojas Soto & Sarmiento, 2004).

*Hiperbilirrubinemia persistente:* Significa la presencia de Ictericia Neonatal que después de resuelta la causa vuelve a aparecer. En muchos casos la recidiva es

patológica y necesita re internación del recién nacido (Rojas Soto & Sarmiento, 2004).

*Falla hepática:* La insuficiencia hepática o fallo hepático es la incapacidad del hígado para llevar a cabo su función sintética y metabólica, como parte de la fisiología normal. Son dos las formas reconocidas (O'Grady, Schalm, & Williams, 1993): Insuficiencia hepática aguda - desarrollo de encefalopatía hepática (confusión, estupor y coma) y disminución de la producción de proteínas (tales como la albúmina y proteínas de coagulación) en las cuatro semanas posteriores a la aparición de los primeros síntomas (como la ictericia) de un problema hepático. Se dice que la insuficiencia hepática "hiperaguda" se presenta si este intervalo es de 7 días o menos, mientras que se trata de una insuficiencia hepática "subaguda" si el intervalo es de 5 a 12 semanas. La Insuficiencia hepática crónica por lo general ocurre en el contexto de una cirrosis hepática que, a su vez, puede ser la consecuencia de muchas causas posibles, tales como la excesiva ingesta de bebidas alcohólicas, la hepatitis B o la C, causas autoinmunes, hereditarias y metabólicas, tales como la hemocromatosis (acumulación excesiva de hierro) o la Enfermedad de Wilson (acumulación excesiva de cobre) o una esteatohepatitis no alcohólica.

*Hidrops no inmune:* Acumulación de líquido en al menos dos compartimientos fetales distintos, en ausencia de mediadores inmunológicos detectados en la circulación materna (Gonzalo, Berzosa, 2008).

*SDR (Síndrome de dificultad respiratoria):* El SDR puede manifiesta en recién nacidos justo después del parto o después de transcurridas varias horas. Se caracteriza por dificultad respiratoria más o menos marcada, respiración rápida, retracciones de las costillas y del centro del tórax con cada respiración, gruñido o quejido con cada respiración y aleteo o ensanchamiento de la nariz al respirar. Luego, por razón del distrés respiratorio aparece cianosis, apnea y letargo y especialmente frecuente en neonatos menores de 1 kg, se instala una neumonía que imposibilita aún más el respirar. Las cifras de una gasometría arterial muestran una acidosis con hipoxia lo

cual conduce a una vasoconstricción pulmonar con aumento de la resistencia pulmonar que promueven la deposición de fibrina, rigidez pulmonar y membranas hialinas .(Rojas Soto & Sarmiento, 2004)

*Neonato críticamente enfermo:* es el neonato con una situación clínica en la que el paciente tiene o puede tener severamente alteradas una o más constantes vitales, por un periodo de tiempo determinado o indeterminado; en neonatología las constantes vitales que se ven alteradas con más importancia son: Frecuencia Cardíaca (menor de 80 ó mayor de 200 latidos por minuto), Frecuencia Respiratoria (menor de 20 ó mayor de 70 respiraciones por minuto), Temperatura (menor de 34 grados o mayor de 40 grados centígrados), Presión Arterial: Sistólica: (menor de 50 ó mayor de 80 mmHg)/Diastólica: (menor de 30 ó mayor de 50 mmHg) (Rojas Soto & Sarmiento, 2004).

*Cetosis:* La cetosis es un estado del organismo que se produce cuando este no tiene suficientes hidratos de carbono para obtener energía y comienza a utilizar las grasas para obtener energía. En estado de cetosis, el cuerpo quema la grasa y, al convertirla en energía para funcionar, el hígado y los riñones generan unas sustancias llamadas cuerpos cetónicos. Estos cuerpos cetónicos son expulsados en la orina y el aliento. Algunos síntomas de la cetosis pueden ser: Presencia de cetonas en la orina, aumentando el olor de esta. Halitosis, al eliminar los cuerpos cetónicos por el aliento. Dolor de cabeza y/o mareo, debido a la escasez de glucosa para que el cerebro la utilice.

*Hiperamonemia:* elevación del amonio en plasma dependiendo de la condición clínica y de la edad. Concentraciones de amonio plasmáticas basales dependiendo de la edad (Colombo, Peheim, Kretschmer, Dauwalder, & Sidiropoulos, 1984):

**Tabla 2: Concentraciones de amonio plasmaticas basales dependiendo de la edad**

<b>Concentraciones de amonio plasmaticas basal es</b>	<b>μmol/l</b>	<b>μg/dl</b>
Recién nacidos (sangre arterial de cordón)	50–159	85–271
Infantes y niños	24–48	41–82
Adultos (mujeres)	11–48	19–82
Adultos (hombres)	15–55	26–94

*SCAD*: Deficiencia de Acetil Coenzima A deshidrogenasa de Cadena Corta.

*MCAD*: Deficiencia de Acetil Coenzima A deshidrogenasa de Cadena Media.

*LCAD*: Deficiencia de Acetil Coenzima A Deshidrogenasa de Cadena Larga.

*VLCAD*: Deficiencia de Acetil Coenzima A deshidrogenasa de Cadena Muy Larga.

*MELAS*: Síndrome genético del DNA mitocondrial caracterizado por Miopatia mitocondrial, Encefalopatía, Acidosis Láctica, y episodios parecidos a accidente cerebrovascular (ACV) (J, 2009).

*Ectopia lentis*: La ectopia lentis es la denominación que se utiliza en oftalmología para designar una posición anormal del cristalino en el interior del ojo (Rojas Soto & Sarmiento, 2004).

*Términos MeSH*: términos específicos y fijos (según la metodología a utilizar) a emplear en las búsquedas de los recursos existentes en la literatura científica (Ministerio de la Protección Social et al., 2010).

*Literatura Gris*: Literatura no indexada que proporciona información acerca de un tema específico (Ministerio de la Protección Social et al., 2010).

*AGREE*: Instrumento para calificación de la calidad de guías de práctica clínica (Ministerio de la Protección Social et al., 2010).

*GRADE*: La graduación de la calidad de la evidencia se realiza, según el sistema

GRADE para cada desenlace, por lo anterior, cada pregunta puede tener desenlaces con diversas calificaciones de calidad. El sistema GRADE califica la calidad de la evidencia en Alta, Moderada, Baja y Muy Baja (Ministerio de la Protección Social et al., 2010).

## **9. Materiales y Métodos**

### **9.1 Diseño del estudio**

Este trabajo es un estudio secundario del tipo analítico, utilizando una revisión sistemática de la literatura.

Se define como una Revisión Sistemática de la Literatura (RSL) una revisión que ha sido preparada y conducida empleando una estrategia sistemática, descrita en esta sección de materiales y métodos, para minimizar los errores sistemáticos y aleatorios (Chalmer & Altman, 1995) . Al resumir los resultados de las búsquedas sistemáticas de la literatura, las RSL permiten una aproximación al estado del conocimiento de un tema (para este trabajo los EIM su detección y manejo inicial) en un momento determinado generando las recomendaciones para su manejo más apropiadas de acuerdo a la evidencia (Chalmer & Altman, 1995).

Para el desarrollo del presente trabajo se siguió la siguiente estrategia sistemática:

- I. Planeación de la revisión:
  - Se realizó la declaración de conflictos de interés
  - Se identificaron las necesidades para la revisión y se determinaron los

recursos e insumos existentes.

- Se realizó la Formulación de preguntas: estrategia PECOTR
- Se realizó la Socialización de preguntas y graduación de los desenlaces.
- Se Exploro la literatura biomédica existente.
- Se Desarrollo un protocolo para la revisión.
- Se Estructuraro la estrategia de búsqueda.

## II. Realización de la revisión

- Se realizó la Búsqueda exploratoria definitiva

## III. Se Seleccionó, evalo, sintetizo y se graduo la evidencia.

- Se realizó la Selección de la literatura
- Se realizó la Evaluación de la evidencia científica:
  - De GPC: AGREE II
- Se Sintetizó de la evidencia: Plantillas GRADE
- Se realizó la Graduación de la calidad de la evidencia científica: aplicando AGREE II

## IV. Reporte y difusión de los resultados de la revisión de la literatura.

### 9.2 Población diana

La población diana de la revisión correspondio a todos los neonatos e infantes Colombianos MENORES DE UN AÑO DE EDAD, independientes de su edad gestacional.

- Grupos de edad: 0 hasta 1 años.
- Género: masculino, femenino, y pacientes con trastornos de la diferenciación

sexual.

Se excluirán de esta revisión:

- Población en etapa prenatal (tamización y diagnóstico prenatal) debido a la ausencia de normativa para el empleo masivo de estas estrategias y además debido al impedimento legal colombiano de la interrupción del embarazo por este motivo.
- Los niños mayores de 1 año, debido a la naturaleza y el objeto mismo (limitaciones epistemológicas, financieras, tecnológicas y normativas)
- Las patologías comórbidas menos frecuentes y de menor impacto en morbimortalidad, discapacidad y costo-efectividad.

### 9.3 Población de usuarios

La población de usuarios de la presente revisión correspondió a todo el grupo de profesionales de la salud encargados de la detección y manejos iniciales de los pacientes con EIM en los diferentes niveles de atención primaria, secundaria y terciaria (médicos generales, médicos especialistas en pediatría, neonatología, genética, enfermeras, terapeutas, psicólogos y personal de salud pública).

### 9.4 Definición de entidades a estudio

Los EIM que fueron evaluados en esta revisión sistemática corresponden a aquellos que fueron seleccionados por el Ministerio de la Protección Social Colombiano para ser tamizados inicialmente en nuestro país: **PKU, Deficiencia de Biotinidasa, Galactosemia, MCAD, Acidemia metilmalonica y Acidemia Propionica, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Hemoglobinopatías y el Hipotiroidismo** (Alianza CINETS & Ministerio de la Protección Social, 2013), entendiéndose a estas como las mas relevantes para el desarrollo óptimo de los objetivos de esta revisión. El hipotiroidismo congénito no fue evaluado en el presente trabajo por tener ya

establecido un programa de tamización en nuestro país. También se excluyeron la hiperplasia suprarrenal congénita por su presentación clínica evidente y las hemoglobinopatías.

Así, el presente trabajo según consenso interno de expertos se evaluó las siguientes entidades:

1. Galactosemia
2. Fenilcetonuria
3. Acidemia Propiónica
4. Acidemia Metilmalónica
5. MCAD
6. Deficiencia De Biotinidasa

## **9.5 Procedimientos**

### **9.5.1 Planeación de la revisión**

Durante esta fase, el grupo de revisión sistemática comisionado por el grupo organizador (ver numeral 23 del presente trabajo) de la guía determinó los aspectos científicos y administrativos que se requerían para ejecutar la revisión, tales como la identificación de los recursos e insumos con los cuales se contaba para realizar el proceso y se realizó la declaración de conflictos de interés dentro del grupo. También, se establecieron los aspectos críticos del proceso con el fin de contar con un plan de contingencia que permitiría dar una solución rápida en caso que sucediera algún imprevisto que dificulte el proceso de revisión (Centre for Reviews and Dissemination, 2008).

- 9.5.1.1 Identificación de las necesidades para la revisión y determinación de los recursos e insumos existentes.

Durante esta fase se realizó la selección de la metodología y los instrumentos de evaluación de la literatura por parte del grupo de RSL, además se unificaron los conceptos y se realizó la resolución de dudas (Ministerio de la Protección Social et al., 2010).

Otro aspecto que se consideró y documentó en esta fase de planeación fue la forma de manejar los desacuerdos de los revisores durante el proceso de selección, evaluación y síntesis de la literatura; entre las formas utilizadas están el protocolo de búsqueda de la literatura y la realización de un consenso que brindó la solución (Sterne, Egger, & Smith, 2001).

- 9.5.1.2 Exploración de la literatura biomédica existente.

En esta etapa se definieron los términos MeSH donde se realizó un listado de estudios primarios y secundarios relevantes para el tema. Se consultaron las bases de datos electrónicas seleccionadas y los demás recursos existentes para la búsqueda. Se consultaron otras fuentes de información (literatura gris) como lo fue la normatividad vigente para habilitación de instituciones de salud en Colombia (Colombiano, 2014). Por último se valoraron otras revisiones disponibles en el tema con el fin de determinar la metodología, la calidad, los aspectos de la revisión y otros aspectos que predisponen los resultados de cada revisión. (Ministerio de la Protección Social et al., 2010)

- 9.5.1.3 Desarrollo del protocolo para la revisión.

Se desarrolló un protocolo de búsqueda de la literatura que especificó como se desarrolló la revisión. Dicho protocolo se ejecutó en su totalidad durante el proceso de revisión e incluyó los siguientes aspectos:

- a) Contexto del aspecto de la revisión
- b) Justificación de la revisión

- c) Objetivos para la revisión propuesta
- d) Preguntas de investigación (PECOT) y (PECOT+R): La estrategia **PECOT** se utilizó para:
- Construir la pregunta de la investigación oriunda de la clínica, de la gestión de recursos humanos y materiales y de la búsqueda de instrumentos para evaluación de síntomas.
  - Maximizar la recuperación de evidencias en las bases de datos seleccionadas.
  - Por último, los componentes de la estrategia PECOT se resumen en la siguiente tabla (la R para PECOTR corresponde al ítem recursos):

**Tabla 3. Componentes Metodología PECOT-R** (Ministerio de la Protección Social et al., 2010)

COMPONENTES	CONTENIDO
Pacientes- Consumidores - participantes	En que pacientes estamos interesados (Edad, comorbilidades, estado de la enfermedad que deben contemplar subgrupos?
Exposición	Que intervención, tratamiento, factor pronostico, agente etiológico, prueba diagnostica deseamos evaluar?
Comparación	Que alternativa se prevé para comparar la exposición? Tratamiento habitual o placebo, ausencia del factos o pronostico, patrón de referencia, etc.
Resultados (Outcomes)	Que es realmente importante para el paciente/consumidor? Que afecta la exposición? Que se debe tener en cuenta? Intermedios o de corto tiempo (Baja de presión arterial)mortalidad, morbilidad, tasa de recaída, redimensiones, regreso al trabajo, actividad física o desempeño social, calidad de vida, estado de salud, desenlaces económicos
Tiempo	En que rango de tiempo se espera el desenlace? El rango de tiempo se recomienda en todos los casos

- Definición de los criterios de selección
  - Definición de las variables de interés para la revisión y las medidas resumen a emplear.
- 9.5.1.4 Estructuración de la estrategia de búsqueda.

La estructuración de la estrategia para la búsqueda se consensuó en el grupo de

revisión sistemática, basandose en los componentes básicos de las preguntas de investigación, como en los resultados preliminares obtenidos en la exploración de la literatura biomédica existente. Para elaborar la estrategia definitiva se realizó lo siguiente:

- Selección de los términos MeSH definitivos (libres e indexados) para la búsqueda, de acuerdo con los objetivos de la revisión (Lowe & Barnett, 1994)
- Selección de las fuentes de datos definitivas relevantes para ejecutar la búsqueda, según el aspecto de investigación en este caso solo páginas seleccionadas de GPC.

### **9.5.2 Realización de la revisión**

Se realizó la búsqueda de la literatura en una sola fase aclarando que la realización de la revisión es un proceso iterativo hasta lograr el balance entre sensibilidad y precisión en los términos.

#### ▪ 9.5.2.1 Realización de la Búsqueda exploratoria definitiva

Se realizó el reporte de los resultados de esta búsqueda en las herramientas de reporte establecidas por el protocolo definido teniendo en cuenta:

- La base consultada
- La fecha en que se realizaron las búsquedas y la fecha de la última actualización
- El listado de términos MeSH utilizados con sus respectivos resultados en la base de datos electrónica para cada uno de los componentes de la pregunta
- Los límites empleados
- La estrategia de búsqueda
- El resultado final de la búsqueda, especificando la concatenación de los componentes de la pregunta y los resultados en la base de datos
- La persona responsable de la búsqueda

### 9.5.3 Selección, evaluación, síntesis y graduación de la evidencia

Para este punto se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

- *Reproductividad e independencia*: esto se logró mediante evaluaciones individuales pareadas entre un experto metodológico y un experto temático.
- *Certificar la transparencia del proceso*: se consiguió a través de la documentación completa del proceso de RSL y de la difusión de los resultados, para que los lectores entrevistados pudieran revisar el proceso y dar sus aportes.

#### ▪ 9.5.3.1 Selección de la literatura

Se consolidaron las referencias obtenidas en un software para manejo de citas bibliográficas (Mendeley) que eliminó las duplicadas y facilitó el proceso de revisión (Lee, Millman, Osborne, & Cox, 1995).

#### ▪ 9.5.3.2 Evaluación de la evidencia científica

Esta evaluación de la evidencia científica seleccionada se realizó a través de los siguientes aspectos:

- *Validez interna*: se refiere al rigor metodológico de un estudio que controle las fuentes de error (sesgo, azar y factores de confusión).
- *Resultados*: incluyó la evaluación de los resultados en cuanto a su significancia estadística, precisión, fuerza y calidad.
- *Validez externa*: se refiere a la medida en la cual los resultados del estudio se extrapolaron a las poblaciones de la GPC- contexto local - (colombiano, en este caso). Uno de los aspectos que se debe analizar es si los resultados de los estudios tenidos en cuenta dentro de la revisión sistemática son generalizables a la pregunta inicial utilizando:

- Para guías de práctica clínica GPC, el sistema AGREE II (Brouwers et al., 2010).

- Para Consensos de expertos (CDR): el componente de revisión de la literatura las pautas estipuladas por University of York, Centre for Reviews & Dissemination (CDR) y Cochrane Collaboration (Centre for Reviews and Dissemination: <http://www.cochrane.org/> <http://www.rsc.ca/p://www.york.ac.uk/inst/crd/>). Para el componente del consenso tipo panel los lineamientos de la Royal Society of Canada (Committee on Expert Panels Royal Society of Canada, 2010).

- 9.5.3.3 Síntesis de la evidencia: Plantillas GRADE

La construcción de las tablas de evidencia se ciñó a las siguientes premisas:

- Consolidación de todos los aspectos de la pregunta de investigación y reflejo de la evaluación de los estudios incluidos en la revisión.
- El proceso de extracción de los datos explícito y reproducible; además, no suposición de datos que no estuvieran publicados.
- Creación del banco de datos de los estudios revisados, determinando la toma de Decisiones del grupo de revisores durante el proceso.

Las tablas de evidencia deben incluir los siguientes componentes:

- Encabezado: título de la revisión, nombre del revisor, fecha de elaboración
- Descripción del estudio: título del artículo, autor, referencia bibliográfica
- Características del estudio: diseño, métodos, duración, control de sesgos y lugar en el que se realizó
- Características de la población: contexto de la realización (incluir solo las variables que puedan estar relacionadas con el resultado de la intervención)
- Características de la intervención; comparación
- Medidas de resultados y síntesis de los resultados principales: incluyendo tanto los beneficios como los eventos adversos
- Problemas del estudio y fuentes de financiación
- Valoración general del estudio

#### ▪ 9.5.3.4 Graduación de la calidad de la evidencia científica: AGREE II

Para este punto, el presente trabajo utilizó la herramienta AGREE II. Dicho Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE II) se desarrolló para examinar el tema de la variabilidad en la calidad de las guías. Con este objetivo, el Instrumento AGREE es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía. El Instrumento AGREE original ha sido refinado, de lo cual ha resultado el nuevo AGREE II, que incluye un nuevo Manual del Usuario (AGREE Next Steps Consortium, 2009). El objetivo del AGREE II es ofrecer un marco para:

- Evaluar la calidad de las guías.
- Proporcionar una estrategia metodológica para el desarrollo de guías.
- Establecer qué información y cómo debe ser presentada en las guías.

El AGREE II reemplaza el instrumento original como la herramienta preferida y puede utilizarse como parte de las estrategias generales de calidad destinadas a mejorar los cuidados en salud.

### **9.5.4 Reporte y difusión de los resultados de la revisión de la literatura**

Para concluir el proceso de revisión sistemática se generó un reporte que especificó las recomendaciones finales para cada una de las preguntas de investigación resultantes, para lo cual se utilizó el escenario del XIII Congreso Colombiano de Genética Humana y VII Congreso Internacional celebrado en la ciudad de Cali, Colombia los días 3 al 5 de septiembre de 2014 mediante presentación oral.

De igual forma, se debe realizó un comentario sobre la implicación e importancia de la revisión realizada para futuras investigaciones.

Una vez se graduó la calidad de la evidencia científica bajo la metodología señalada en el paso anterior (RSL) se procedió a la formulación de las recomendaciones clínicas (no se realizó estudio económico para el presente trabajo debido a que las preguntas económicas se resolvieron con el trabajo para anomalías congénitas desarrollado por el Ministerio de la Protección Social Colombiano en el 2013 (Alianza CINETS & Ministerio de la Protección Social, 2013)).

## **10. Plan de análisis y Evaluación**

### **10.1 Indicadores de evaluación y seguimiento**

Un indicador es una variable cuantitativa de resumen que busca describir, en pocos números el mayor detalle posible de un sistema. Esto es para entender, comparar, predecir, mejorar o innovar (NHS Institute for Innovation and Improvement, 2008) En relación con las GPC se pueden clasificar los indicadores en dos **categorías:**

1. De gestión: aquellos que describen el proceso de implementación de las GAI, incluye las políticas y programas asociados a las mismas.
2. De resultado: describen las consecuencias o resultados en salud de la implementación de las recomendaciones

El indicador debe salir en una formula precisa y debe aclararse, cuando sea necesario, el método de su cálculo. Para poder crear un indicador se requiere la definición de cada uno de sus componentes:

- Denominación: actividad o proceso que valoran
- Tipo de indicador
- Centinela: mide un proceso o resultado grave, indeseable y a menudo evitable
- Basado en índices: mide un suceso que requiere posterior valoración solo si el índice muestra una tendencia específica en el tiempo, excede umbrales o diferencias significativas con patrones
- Trazadores: reflejan en forma fiable la globalidad del servicio, se refieren a situaciones frecuentes, en las que las deficiencias sean evitables y se logre un beneficio corrigiéndolas
- Fundamento: explica la utilidad del indicador en la medición del proceso o resultado
- Población del indicador: criterios de inclusión y exclusión en el numerador o denominador
- Datos que se deben recoger y fuentes: nombres de las fuentes de datos
- Reseña de estándares disponibles: patrones de referencia
- Periodicidad: define la frecuencia de recolección, que mientras más automatizada será mejor

Se debe definir un estándar que establece el rango o umbral aceptable para el concepto de cumplimiento con calidad.

Por último, a parte de los indicadores de calidad para el diseño puntual de cada recomendación, se generaran indicadores de desempeño que nos permitan hacer el seguimiento de las mismas antes y después de su implementación. Estos indicadores de desempeño nos medirán variables como el acceso que tiene la recomendación a los usuarios diana en cada nivel de atención, el desenlace de la misma tanto para el paciente como para el sistema de salud, la experiencia de los pacientes con la recomendación, el proceso que nos evalúa la calidad de los servicios de cuidado y la estructura para medir las características de las organizaciones de cuidado de la salud con respecto a cada recomendación.

Igualmente dichos indicadores deben medir también aspectos como la relevancia que tienen las recomendaciones para los interesados, la importancia clínica de cada

recomendación (prevalencia e incidencia), la aplicabilidad de la medición para una distribución equitativa del cuidado (posibles diferencias en el cuidados en diferentes grupos de pacientes), el potencial de mejoramiento de las recomendaciones y por último, el potencial de las recomendaciones de estar influenciadas por el sistema de salud en donde se apliquen.

Para este trabajo no se utilizaron los indicadores debido a que se trata de una revisión sistemática de la literatura; sin embargo se sugiere su uso para trabajos posteriores en la implementación de las recomendaciones aquí descritas.

## 11. Resultados esperados y recomendaciones

**Desenlaces de interés:** Relacionados con cada aspecto clínico que abordaría la revisión. Entiéndase en el documento como EIM únicamente a las patologías Galactosemia, Fenilcetonuria, Acidemia propiónica, Acidemia metilmalónica, MCAD y Deficiencia de biotinidasa.

### Resultados esperados:

#### a. A largo Plazo

- Identificación precoz de todo neonato e infante con EIM.
- Aumento del número de pacientes detectados desde el nacimiento con EIM que inician un seguimiento sistemático y ordenado.
- Aumento de la detección de trastornos específicos de EIM con diagnósticos confirmados.
- Aumento en la frecuencia de niños con EIM dentro de las curvas

normales de antropometría y neuro desarrollo.

- Reducción en la frecuencia de EIM en familias con antecedentes de estas patologías, producto del asesoramiento genético.
- Reducción en la frecuencia de mortalidad en menores de 1 año secundaria a EIM
- Reducción en la frecuencia de morbilidad y discapacidad en menores de 1 año secundaria a EIM
- Mayor conocimiento del personal de salud sobre el impacto que tienen los EIM en los
- perfiles epidemiológicos y la economía en salud del país.
- Mayor conocimiento por los usuarios del SGSS sobre el impacto que tienen los EIM en los perfiles epidemiológicos la economía en salud del país.
- Aumento del conocimiento por parte del personal de la salud con respecto a la adecuada toma de decisiones al verse enfrentados a pacientes con EIM descritos en esta revisión.
- Detección precoz de EIM en todo neonato de alto riesgo.
- Aumento del número de pacientes detectados desde el mes de vida con EIM que inician un seguimiento sistemático y ordenado.
- Aumento de la detección de trastornos específicos con diagnósticos de EIM confirmados.
- Aumento en la frecuencia de niños con EIM dentro de las curvas normales de antropometría y neuro desarrollo.
- Aumento del asesoramiento genético para familias con miembros con diagnóstico de EIM así como para parejas con antecedentes de EIM.

**b. A corto plazo:**

- Generación de Recomendaciones basadas en evidencia generadas por la revisión sistemática de la literatura para la población Colombiana con respecto a la detección y el manejo inicial de los EIM (Galactosemia, Fenilcetonuria, Acidemia propiónica, Acidemia metilmalónica, MCAD y

Deficiencia de biotinidasa).

**c. A mediano plazo:**

- Publicación en revista indexada e implementación de las recomendaciones por parte de ministerio de Salud para el sistema Colombiano.

### 11.1. Límites

#### ***Límites***

Listado preliminar de preguntas clínicas que abordaría la revisión:

- ¿Cómo debe ser la detección de EIM en RN e infantes con historia familiar positiva de EIM, muerte súbita, óbitos o hermanos fallecidos en edad neonatal sin explicación médica?
- ¿Cómo debe ser la detección de EIM en RN e infantes con examen físico alterado?
- ¿Cómo debe ser la detección de EIM en RN de alto riesgo?

La revisión se referirá a actividades, procedimientos, intervenciones y métodos de diagnóstico usadas para la detección temprana de EIM en neonatos y el abordaje, manejo y seguimiento iniciales de todos los niños de la población diana con diagnóstico de EIM aquí descritos.

Sin embargo, el presente trabajo no abordara metodologías de consenso de expertos para la resolución de las preguntas que no tengan la literatura suficiente

para responderlas, este paso se sugiere realizarse en una fase posterior.

#### **11.1.1. Los aspectos que NO abordará el presente trabajo:**

- Los aspectos de implementación para el Programa De Deteccion Y Manejo Inicial De Errores Innatos Del Mtaolismo (EIM) En La Población Infantil Menor De Un Año Para Colombia
- La tamización y diagnóstico prenatal.
- Los EIM menos frecuentes y de menor impacto en morbimortalidad, discapacidad y costo-efectividad en recién nacidos e infantes Colombianos, es decir otros diferentes a los seleccionados en consenso de expertos antes mencionado.
- Los niños mayores de 1 año.
- Las anomalías secundarias derivadas de las primarias.

## **12. Aspectos éticos**

El presente trabajo está en conformidad con las normas éticas establecidas en el decreto 1665 de 2002 del ministerio de educación nacional de la república de Colombia, en la resolución 008430 de 1993 del ministerio de salud de la república de Colombia así como en las normas éticas para investigaciones en sujetos humanos de la organización mundial de la salud (OMS) y la declaración de Helsinki. No se vulnera ninguno de los principios de autonomía, no maleficencia, beneficencia ni justicia.

Lo anterior es válido para las fases iniciales de la revisión sistemática, sin embargo para la difusión de las recomendaciones y la implementación de estas en el contexto del país en el cual se piensan poner en marcha se debe tener una gran consideración en los aspectos éticos para cada recomendación en particular, considerar sus riesgos y los posibles perjuicios para los grupos vulnerables en su implementación (Pardo Turriago, 2010).

Por lo anterior este trabajo no requiere de consentimiento informado para su realización.

### 13. Flujograma de actividades



## 14. Resultados

### 14.1. Conflictos de interés

El día 14 de Noviembre del año 2013, durante reunión del grupo desarrollador del trabajo “**Recomendaciones para la creación del programa de detección y manejo inicial de errores innatos del metabolismo (EIM) en la población infantil menor de un año para Colombia**” se entregaron los formatos para declaración de conflictos de interés de acuerdo con lo estipulado en la herramienta 2 (tabla No. 4) de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el sistema general de seguridad social en salud colombiano del Ministerio de la Protección Social Colombiano versión 2010 (), Dando como resultados que ninguno de los participantes presenta conflictos de interés para el trabajo ( ver tabla No. 5)

**Tabla 4. Formato de Analisis de conflicto de interés**

<b>HERRAMIENTA 2: Formato de Análisis de conflicto de intereses</b> (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2009)		
<b>Nombre del candidato</b>		<b>Cargo:</b>
<b>Nombre del Evaluador</b>		<b>Cargo:</b>
<b>Tipo de interés</b>	<b>Sección</b>	<b>Conducta</b>
Económico personal específico	<b>A</b>	Declaración y exclusión
Económico personal no específico	<b>A</b>	Declaración y participación (En casos específicos de duda se debe discutir la conveniencia de la participación)
Interés económico personal específico de un familiar	<b>D</b>	Declaración y exclusión
Interés económico personal no específico de un familiar	<b>D</b>	Declaración y participación (En casos específicos de duda se debe discutir la conveniencia de la participación)
Interés económico no personal específico	<b>B</b>	Declaración y participación, a menos que el individuo tenga conocimiento personal de la intervención o producto por su trabajo o por la supervisión de

		trabajo de otros, En estos casos no debe participar, podría contestar preguntas.
Interés económico no personal no específico	<b>B</b>	Declaración y participación (Es necesario revisar excepciones)
Interés no económico personal	<b>C</b>	Declaración y análisis
Conducta recomendada		Participación
		Exclusión

**Tabla 5. Participantes del trabajo.**

<b>PARTICIPANTE</b>	<b>CARGO</b>	<b>PERFIL ACADEMICO</b>	<b>CONDUCTA</b>
Michael Alexander Vallejo U.	Estudiante Maestría en Genética Humana UNAL	MD, Especialista en Epidemiología, Gerencia en calidad	Participación
Harvy Mauricio Velasco P.	Director de tesis	MD, M.Sc. Genetista, Coordinador Maestría en Genética Humana.	Participación
Claudia Granados	Asesora Metodológica externa PUJ	MD Peditra Epidemióloga Pontificia Universidad Javeriana	Participación
Luis Alfredo Umaña	Asesor temático	MD Peditra, Metabólogo, Genetista Univerisdad Nacional de Colombia	Participación

## 14.2 Preguntas de investigación

### 14.2.1 Preguntas PECOT + R (ver tabla número 6):

**Tabla 6. Preguntas PECOT+R**

<b>Pregunta</b>
P1. ¿Cuáles EIM deben ser tamizados públicamente en Colombia?
P2. ¿Qué tecnología se debe utilizar para realizar la tamización pública en Colombia?
P3: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamizacion de masas en tandem de la Deficiencia de Biotinidasa?
P4: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamizacion en masas en tandem de la Fenilcetonuria?
P5: ¿Cuáles van a ser los metabolitos e que se van a tener en cuenta para la detección por tamizacion en masas en tandem de Galactosemia?
P6: ¿Cuáles van a ser los metabolitos rte que se van a tener en cuenta para la detección por tamizacion en masas en tandem de MCAD?
P7: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por

tamizacion en masas en tandem de Acidemia Propionica?
P8: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamizacion en masas en tandem de Acidemia Metilmalonica?
P9: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Deficiencia de Biotinidasa dentro de la detección?
P10: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Fenilcetonuria dentro de la detección?
P11: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Galactosemia dentro de la detección?
P12: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para MCAD dentro de la detección?
P13: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Propionica dentro de la detección?
P14: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Metilmalonica dentro de la detección?
P15: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamizacion de Tandem en masas de Deficiencia de Biotinidasa ?
P16: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamizacion de Tandem en masas d de Fenilcetonuria?
P17: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamizacion de Tandem en masas de Galactosemia ?
P18: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamizacion de Tandem en masas de MCAD ?
P19: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamizacion de Tandem en masas de Acidemia Propionica?
P20: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamizacion de Tandem en masas de Acidemia Metilmalonica?
P21: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Deficiencia de Biotinidasa?
P22: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Fenilcetonuria?
P23: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Galactosemia ?
P24: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar MCAD?
P25: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Propionica?
P26: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Metilmalonica?
P27: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa al examen clínico?
P28: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Fenilcetonuria al examen clínico?
P29: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Galactosemia al examen clínico?
P30: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para MCAD al examen clínico?
P31: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Propionica al examen clínico?
P32: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalonica al examen clínico?
P33: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Deficiencia de Biotinidasa?
P34: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Fenilcetonuria'?
P35: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Galactosemia'?
P36: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la MCAD?

P37: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Propionica?
P38: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Metilmalonica?
P39. ¿Cuáles son los requerimientos mínimos para la unidad de referencia para el manejo inicial de los pacientes con EIM específico?

### 14.2.2 Definición de los criterios de selección:

- Inclusión: Son características que usted debe poseer para participar en el ensayo.
- Exclusión: son las características que usted no debe poseer para participar en el ensayo.
- Criterios de selección (inclusión, exclusión), los cuales deben ser definidos en los términos de los componentes de las preguntas de investigación con el fin de disminuir los sesgos en la selección de artículos. Vale la pena recordar que la determinación de la sensibilidad y especificidad de los criterios de selección son claves, pues criterios con una alta sensibilidad pueden identificar estudios irrelevantes y criterios altamente específicos, limitan la cantidad de estudios que ingresan a la revisión

### 14.2.3 Aspectos que incluirá el protocolo (ver criterios de inclusión, tabla 7):

1. Población: menores de 1 año
2. Intervenciones: tamizaje por tándem en masas masas fase liquida – examen físico dirigido – pruebas confirmatorias – pruebas complementarias – manejo inicial integral
3. Desenlaces: curación vs disminución de secuelas
4. Tipo de estudio: secundario.

Tabla No. 7. Criterios de Inclusion

Pregunta	CRITERIOS DE INCLUSION					
	P	E:	C:	O:	T:	R:
P1. ¿Cuáles EIM deben ser tamizados públicamente en Colombia?	Menores de 30 días de cualquier edad gestacional con y sin riesgo para EIM	tamización de masas en tándem	tamización de masas en tándem Vs Nada Vs Examen físico no dirigido	Detección de todos los RN que tengan EIM específico dentro del tamizaje	Permanente en menores de 30 días de vida	De acuerdo a evaluación económica de la guía del ministerio.
P2. ¿Qué tecnología se debe utilizar para realizar la tamización pública en Colombia?	Menores de 30 días de cualquier edad gestacional con y sin riesgo para EIM	Tándem en masas masas fase líquida	Tándem en masas vs HPLC vs test bacteriológicos vs tamización en Vs Fluorometría vs prueba molecular.	Elección de la tecnología más costo efectiva para la detección de los EIM seleccionados	Permanente, en menores de 30 días de vida	De acuerdo a evaluación económica de la guía del ministerio.
P3: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización de masas en tandem de la Deficiencia de Biotinidasa?	Menores de 30 días de cualquier edad gestacional con y sin riesgo para Deficiencia de Biotinidasa	Tandem en masas	Niveles de aa vs niveles de acilcarnitinas vs niveles de galactitol vs niveles de galactosa vs niveles de biotina vs niveles de ácidos orgánicos vs en sangre vs en orina	Descripción de los metabolitos mas sensibles para realizar la deteccion de la Deficiencia de Biotinidasa por Tamizacion de masas en tandem	Permanente, en menores de 30 días de vida	De acuerdo a evaluación económica de la guía del ministerio.
P4: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tandem de la Fenilcetonuria?	Menores de 30 días de cualquier edad gestacional con y sin riesgo para Fenilcetonuria	Tandem en masas	Niveles de aa vs niveles de acilcarnitinas vs niveles de galactitol vs niveles de galactosa vs niveles de biotina vs niveles de ácidos orgánicos vs en sangre vs en orina	Descripción de los metabolitos mas sensibles para realizar la deteccion de Fenilcetonurias por Tamizacion de masas en tandem	Permanente, en menores de 30 días de vida	De acuerdo a evaluación económica de la guía del ministerio.
P5: ¿Cuáles van a ser los metabolitos e que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tandem de Galactosemia?	Menores de 30 días de cualquier edad gestacional con y sin riesgo para Galactosemia	Tandem en masas	Niveles de aa vs niveles de acilcarnitinas vs niveles de galactitol vs niveles de galactosa vs niveles de biotina vs niveles de ácidos orgánicos vs en sangre vs en orina	Descripción de los metabolitos mas sensibles para realizar la deteccion de Galactosemia por Tamizacion de masas en tandem	Permanente, en menores de 30 días de vida	De acuerdo a evaluación económica de la guía del ministerio.
P6: ¿Cuáles van a ser los metabolitos rte que se van a tener en cuenta para la	Menores de 30 días de cualquier edad gestacional con y sin	Tandem en masas	Niveles de aa vs niveles de acilcarnitinas vs niveles de galactitol vs	Descripción de los metabolitos mas sensibles para realizar la deteccion	Permanente, en menores de 30 días de vida	De acuerdo a evaluación económica de la

detección por tamización en masas en tandem de MCAD?	riesgo para MCAD		niveles de galactosa vs niveles de biotina vs niveles de ácidos orgánicos vs en sangre vs en orina	de MCAD por Tamización de masas en tandem		guía del ministerio.
P7: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tandem de Acidemia Propionica?	Menores de 30 días de cualquier edad gestacional con y sin riesgo para Acidemia Propionica	Tandem en masas	Niveles de aa vs niveles de acilcarnitinas vs niveles de galactitol vs niveles de galactosa vs niveles de biotina vs niveles de ácidos orgánicos vs en sangre vs en orina	Descripción de los metabolitos mas sensibles para realizar la detección de Acidemia Propionica por Tamización de masas en tandem	Permanente, en menores de 30 días de vida	De acuerdo a evaluación económica de la guía del ministerio.
P8: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tandem de Acidemia Metilmalonica?	Menores de 30 días de cualquier edad gestacional con y sin riesgo para Acidemia Metilmalonica	Tandem en masas	Niveles de aa vs niveles de acilcarnitinas vs niveles de galactitol vs niveles de galactosa vs niveles de biotina vs niveles de ácidos orgánicos vs en sangre vs en orina	Descripción de los metabolitos mas sensibles para realizar la detección de Acidemia Metilmalonica por Tamización de masas en tandem	Permanente, en menores de 30 días de vida	De acuerdo a evaluación económica de la guía del ministerio.
P9: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Deficiencia de Biotinidasa dentro de la detección?	Pacientes menores de un año con Dx de Biotinidasa	Reporte a salud pública de Biotinidasa	Puntos de corte inadecuados Vs heterogeneidad en la presentación clínica vs solapamiento con otro Dx vs mala técnica/otros.	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Deficiencia de Biotinidasa.	Permanente, en menores de 30 días de vida y en menores de un año de vida	Según evaluación económica.
P10: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Fenilcetonuria dentro de la detección?	Pacientes menores de un año con Dx de Fenilcetonuria	Reporte a salud pública de Fenilcetonuria	Puntos de corte inadecuados Vs heterogeneidad en la presentación clínica vs solapamiento con otro Dx vs mala técnica/otros.	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Fenilcetonuria.	Permanente, en menores de 30 días de vida y en menores de un año de vida	Según evaluación económica.
P11: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Galactosemia dentro de la detección?	Pacientes menores de un año con Dx de Galactosemia	Reporte a salud pública de Galactosemia	Puntos de corte inadecuados Vs heterogeneidad en la presentación clínica vs solapamiento con otro Dx vs mala técnica/otros.	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Galactosemia.	Permanente, en menores de 30 días de vida y en menores de un año de vida	Según evaluación económica.
P12: ¿Cuáles son los	Pacientes menores de	Reporte a salud pública de	Puntos de corte	Descripción de los	Permanente, en	Según

eventos que generan falsos positivos para MCAD dentro de la detección?	un año con Dx de MCAD	MCAD	inadecuados Vs heterogeneidad en la presentación clínica vs solapamiento con otro Dx vs mala técnica/otros.	principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de MCAD.	menores de 30 días de vida y en menores de un año de vida	evaluación económica.
P13: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Propionica dentro de la detección?	Pacientes menores de un año con Dx de Acidemia Propionica	Reporte a salud pública de Acidemia Propionica	Puntos de corte inadecuados Vs heterogeneidad en la presentación clínica vs solapamiento con otro Dx vs mala técnica/otros.	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Acidemia Propionica.	Permanente, en menores de 30 días de vida y en menores de un año de vida	Según evaluación económica.
P14: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Metilmalonica dentro de la detección?	Pacientes menores de un año con Dx de Acidemia Metilmalonica	Reporte a salud pública de Acidemia Metilmalonica	Puntos de corte inadecuados Vs heterogeneidad en la presentación clínica vs solapamiento con otro Dx vs mala técnica/otros.	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Acidemia Metilmalonica	Permanente, en menores de 30 días de vida y en menores de un año de vida	Según evaluación económica.
P15: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de Deficiencia de Biotinidasa ?	Pacientes menores de 1 año con factor de riesgo para EIM en el examen clínico	Pruebas cualitativas y cuantitativas	Pruebas cualitativas vs cualitativas vs confirmatorias vs las dos primeras vs nada	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa en el examen clínico con alta especificidad.	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.
P16: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de Fenilcetonuria?	Pacientes menores de 1 año con factor de riesgo para EIM en el examen clínico	Pruebas cualitativas y cuantitativas	Pruebas cualitativas vs cualitativas vs confirmatorias vs las dos primeras vs nada	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Fenilcetonuria en el examen clínico con alta especificidad.	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.
P17: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de Galactosemia ?	Pacientes menores de 1 año con factor de riesgo para EIM en el examen clínico	Pruebas cualitativas y cuantitativas	Pruebas cualitativas vs cualitativas vs confirmatorias vs las dos primeras vs nada	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Galactosemia en el examen clínico con alta especificidad.	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.
P18: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de MCAD ?	Pacientes menores de 1 año con factor de riesgo para EIM en el examen clínico	Pruebas cualitativas y cuantitativas	Pruebas cualitativas vs cualitativas vs confirmatorias vs las dos primeras vs nada	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para MCAD en el examen clínico con alta especificidad.	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.

<p>P19: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de Acidemia Propionica?</p>	<p>Pacientes menores de 1 año con factor de riesgo para EIM en el examen clínico</p>	<p>Pruebas cualitativas y cuantitativas</p>	<p>Pruebas cualitativas vs cualitativas vs confirmatorias vs las dos primeras vs nada</p>	<p>Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Acidemia Propionica en el examen clínico con alta especificidad.</p>	<p>Permanente para pacientes menores de un año de vida.</p>	<p>Según estudio económico.</p>
<p>P20: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de Acidemia Metilmalonica?</p>	<p>Pacientes menores de 1 año con factor de riesgo para EIM en el examen clínico</p>	<p>Pruebas cualitativas y cuantitativas</p>	<p>Pruebas cualitativas vs cualitativas vs confirmatorias vs las dos primeras vs nada</p>	<p>Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalonica en el examen clínico con alta especificidad.</p>	<p>Permanente para pacientes menores de un año de vida.</p>	<p>Según estudio económico.</p>
<p>P21: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Deficiencia de Biotinidasa?</p>	<p>Menores de un año de edad y sus familias</p>	<p>Hallazgos clínicos sospechos de Deficiencia de Biotinidasa vs Antecedentes personal de hidrops fetalís no inmune vs asfíxia perinatal sin causa aparente vs consanguinidad en los padres vs mortinatos, muerte neonatal sin diagnóstico, muerte súbita en lactante, retardo mental en hermanos y tíos maternos.</p>	<p>Presencia o ausencia de factor de riesgo para Deficiencia de Biotinidasa</p>	<p>Detección de todos los menores de un año que tengan Deficiencia de Biotinidasa específico o riesgo de esto dentro del examen clínico</p>	<p>Permanente, en menores de 30 días de vida y en menores de un año de vida</p>	<p>De acuerdo a evaluación económica</p>
<p>P22: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Fenilcetonuria?</p>	<p>Menores de un año de edad y sus familias</p>	<p>Hallazgos clínicos sospechos de Fenilcetonuria vs Antecedentes personal de hidrops fetalís no inmune vs asfíxia perinatal sin causa aparente vs consanguinidad en los padres vs mortinatos, muerte neonatal sin diagnóstico, muerte súbita en lactante, retardo mental en hermanos y tíos maternos.</p>	<p>Presencia o ausencia de factor de riesgo para Fenilcetonuria</p>	<p>Detección de todos los menores de un año que tengan Fenilcetonuria específico o riesgo de esto dentro del examen clínico</p>	<p>Permanente, en menores de 30 días de vida y en menores de un año de vida</p>	<p>De acuerdo a evaluación económica</p>
<p>P23: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Galactosemia ?</p>	<p>Menores de un año de edad y sus familias</p>	<p>Hallazgos clínicos sospechos de Galactosemia vs Antecedentes personal de hidrops fetalís no inmune vs</p>	<p>Presencia o ausencia de factor de riesgo para Galactosemia</p>	<p>Detección de todos los menores de un año que tengan Galactosemia ?a específico o riesgo de esto dentro del examen clínico</p>	<p>Permanente, en menores de 30 días de vida y en menores de un año de vida</p>	<p>De acuerdo a evaluación económica</p>

		asfisia perinatal sin causa aparente vs consanguinidad en los padres vs mortinatos, muerte neonatal sin diagnóstico, muerte súbita en lactante, retardo mental en hermanos y tíos maternos.				
P24: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar MCAD?	Menores de un año de edad y sus familias	Hallazgos clínicos sospechos de MCAD vs Antecedentes personal de hidrops fetalis no inmune vs asfisia perinatal sin causa aparente vs consanguinidad en los padres vs mortinatos, muerte neonatal sin diagnóstico, muerte súbita en lactante, retardo mental en hermanos y tíos maternos.	Presencia o ausencia de factor de riesgo para MCAD	Detección de todos los menores de un año que tengan MCAD específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	Permanente, en menores de 30 días de vida y en menores de un año de vida	De acuerdo a evaluación económica
P25: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Propionica?	Menores de un año de edad y sus familias	Hallazgos clínicos sospechos de Acidemia Propionica vs Antecedentes personal de hidrops fetalis no inmune vs asfisia perinatal sin causa aparente vs consanguinidad en los padres vs mortinatos, muerte neonatal sin diagnóstico, muerte súbita en lactante, retardo mental en hermanos y tíos maternos.	Presencia o ausencia de factor de riesgo para Acidemia Propionica	Detección de todos los menores de un año que tengan Acidemia Propionica específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	Permanente, en menores de 30 días de vida y en menores de un año de vida	De acuerdo a evaluación económica
P26: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Metilmalonica?	Menores de un año de edad y sus familias	Hallazgos clínicos sospechos de Acidemia Metilmalonica vs Antecedentes personal de hidrops fetalis no inmune vs asfisia perinatal sin causa aparente vs consanguinidad en los padres vs mortinatos, muerte neonatal sin diagnóstico, muerte súbita	Presencia o ausencia de factor de riesgo para Acidemia Metilmalonica	Detección de todos los menores de un año que tengan Acidemia Metilmalonica específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	Permanente, en menores de 30 días de vida y en menores de un año de vida	De acuerdo a evaluación económica

		en lactante, retardo mental en hermanos y tíos maternos.				
P27: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa al examen clínico?	Pacientes menores de un año con diagnóstico de Deficiencia de Biotinidasa	De acuerdo al órgano blanco comprometido en Deficiencia de Biotinidasa	Pruebas cualitativas vs cualitativas vs confirmatorias vs las dos primeras vs nada	Detección de todo paciente de alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.
P28: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Fenilcetonuria al examen clínico?	Pacientes menores de un año con diagnóstico de Fenilcetonuria	De acuerdo al órgano blanco comprometido en Deficiencia de Fenilcetonuria	Pruebas cualitativas vs cualitativas vs confirmatorias vs las dos primeras vs nada	Detección de todo paciente de alto riesgo para Fenilcetonuria	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.
P29: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Galactosemia al examen clínico?	Pacientes menores de un año con diagnóstico de Galactosemia	De acuerdo al órgano blanco comprometido en Galactosemia	Pruebas cualitativas vs cualitativas vs confirmatorias vs las dos primeras vs nada	Detección de todo paciente de alto riesgo para Galactosemia	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.
P30: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para MCAD al examen clínico?	Pacientes menores de un año con diagnóstico de MCAD	De acuerdo al órgano blanco comprometido en MCAD	Pruebas cualitativas vs cualitativas vs confirmatorias vs las dos primeras vs nada	Detección de todo paciente de alto riesgo para MCAD	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.
P31: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Propionica al examen clínico?	Pacientes menores de un año con diagnóstico de Acidemia Propionica	De acuerdo al órgano blanco comprometido en Acidemia Propionica	Pruebas cualitativas vs cualitativas vs confirmatorias vs las dos primeras vs nada	Detección de todo paciente de alto riesgo para Acidemia Propiónica	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.
P32: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalonica al examen clínico?	Pacientes menores de un año con diagnóstico de Acidemia Metilmalonica específico	De acuerdo al órgano blanco comprometido en Acidemia Metilmalonica	Organo blanco comprometido en la Acidemia Metilmalonica vs manejar otros órganos vs nada	Detección de todo paciente de alto riesgo para Acidemia Metilmalónica	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.
P33: ¿Cuál es el manejo	Pacientes menores de	Grupo de instalaciones	Dieta vs terapia de	Manejo inicial de los	Permanente	Según estudio

inicial más eficaz para la Deficiencia de Biotinidasa?	un año con diagnóstico de Deficiencia de Biotinidasa	físicas, herramientas diagnósticas, medicamentos e insumos para el manejo de Deficiencia de Biotinidasa	reemplazo enzimático vs terapia génica vs manejo paliativo vs sintomático vs chaperonas farmacológicas vs asegurar anabolismo vs dextrosa IV para Deficiencia de Biotinidasa	menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	para pacientes menores de un año de vida.	económico.
P34: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Fenilcetonuria'?	Pacientes menores de un año con Dx de Fenilcetonuria	Grupo de instalaciones físicas, herramientas diagnósticas, medicamentos e insumos para el manejo de Fenilcetonuria	Dieta vs terapia de reemplazo enzimático vs terapia génica vs manejo paliativo vs sintomático vs chaperonas farmacológicas vs asegurar anabolismo vs dextrosa IV para Fenilcetonuria	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.
P35: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Galactosemia'?	Pacientes menores de un año con Dx de Galactosemia	Grupo de instalaciones físicas, herramientas diagnósticas, medicamentos e insumos para el manejo de Galactosemia	Dieta vs terapia de reemplazo enzimático vs terapia génica vs manejo paliativo vs sintomático vs chaperonas farmacológicas vs asegurar anabolismo vs dextrosa IV para Galactosemia	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.
P36: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la MCAD?	Pacientes menores de un año con Dx de MCAD	Grupo de instalaciones físicas, herramientas diagnósticas, medicamentos e insumos para el manejo de MCAD	Dieta vs terapia de reemplazo enzimático vs terapia génica vs manejo paliativo vs sintomático vs	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.

			chaperonas farmacológicas vs asegurar anabolismo vs dextrosa IV para MCAD	blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión		
P37: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Propionica?	Pacientes menores de un año con Dx de Acidemia Propionica	Grupo de instalaciones físicas, herramientas diagnósticas, medicamentos e insumos para el manejo de Acidemia Propionica	Dieta vs terapia de reemplazo enzimático vs terapia génica vs manejo paliativo vs sintomático vs chaperonas farmacológicas vs asegurar anabolismo vs dextrosa IV para Acidemia Propionica	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.
P38: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Metilmalonica?	Pacientes menores de un año con Dx de Acidemia Metilmalonica	Grupo de instalaciones físicas, herramientas diagnósticas, medicamentos e insumos para el manejo de Acidemia Metilmalonica	Dieta vs terapia de reemplazo enzimático vs terapia génica vs manejo paliativo vs sintomático vs chaperonas farmacológicas vs asegurar anabolismo vs dextrosa IV para Acidemia Metilmalonica	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.
P39. ¿Cuáles son los requerimientos mínimos para la unidad de referencia para el manejo inicial de los pacientes con EIM específico?	Pacientes menores de un año con diagnóstico de EIM específico	Grupo de instalaciones físicas, herramientas diagnósticas, medicamentos e insumos para el manejo de los EIM	Varios tipos de instalaciones bajo estos condicionamientos en el manejo de los EIM vs evaluación de indicadores de gestión en cuanto al manejo de EIM vs ambos	Descripción de los requerimientos mínimos para el manejo adecuado de los EIM seleccionados, evidenciando un adecuado desempeño en los desenlaces del manejo de un EIM específico	Permanente para pacientes menores de un año de vida.	Según estudio económico.



### 14.2.4 Aspectos que NO abordará la guía (criterios de exclusión, ver tabla 8):

**Tabla No. 8. Criterios de exclusión**

Aspecto según componente de pregunta PECOT	Criterios de exclusión generales
P	Los niños mayores de un año de edad.
E	La tamización y el diagnóstico prenatal.
C	Los EIM menos frecuentes y de menor impacto en morbimortalidad, discapacidad y costo-efectividad en recién nacidos e infantes Colombianos, es decir otros diferentes a los seleccionados en consenso de expertos antes mencionado.
O	Anomalías secundarias derivadas de las primarias
T	Mayores de 365 días de vida
R	Resultados diferentes a los establecidos para las evaluaciones económicas de las patologías evaluadas

### 14.2.5 Definición de las variables de interés para la revisión y las medidas resumen a emplear:

Definición de términos MESH globales, ver tabla No. 9:

**Tabla No. 9. Terminos MESH**

Pregunta	TERMINO MESH: en inglés (negro)/ en español (rojo)
P1. ¿Cuáles EIM deben ser tamizados públicamente en Colombia?	Inborn error screening - Newborn Screening - Neonatal Screening - Universal Screening-mass screening-early detection of (la enfermedad específica) / <b>tamizaje neonatal - tamización neonatal - tamizaje público - tamización pública – pesquisa neonatal.</b>
P2. ¿Qué tecnología se debe utilizar para realizar la tamización pública en Colombia?	Neonatal and Newborn Screening Methods - Neonatal and NewbornScreening technologies - Neonatal and NewbornScreening technology / <b>métodos de tamización o tamizaje neonatal o pesquisa neonatal - tecnologías de tamización o tamizaje neonatal o pesquisa neonatal.</b>
P3: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización de masas en tandem de la Deficiencia de Biotinidasa?	biotinidase deficiency Tandem mass newborn screening - biotinidase deficiency molecular weight newborn screening biotinidase deficiency metabolites newborn screening – newborn screening metabolites/ <b>tamizaje o tamización neonatal de masas en tandem AND deficiencia de biotinidasa ...</b>
P4: ¿Cuáles van a ser los	Phenylketonuria/PKU Tandem mass newborn screening -

metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tandem de la Fenilcetonuria?	Phenylketonuria/PKU molecular weight newborn screening - Phenylketonuria/PKU metabolites newborn screening – newborn screening metabolites / <b>tamizaje o tamización neonatal de masas en tandem AND fenilcetonuria</b>
P5: ¿Cuáles van a ser los metabolitos e que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tandem de Galactosemia?	galactosaemia/galactosemia/galactosemias Tandem mass newborn screening - galactosaemia/galactosemia/galactosemias molecular weight newborn screening - galactosaemia/galactosemia/galactosemias metabolites newborn screening – newborn screening metabolites / <b>tamizaje o tamización neonatal de masas en tandem AND galactosemia</b>
P6: ¿Cuáles van a ser los metabolitos rte que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tandem de MCAD?	medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency Tandem mass newborn screening - medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency molecular weight newborn screening - medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency metabolites newborn screening – newborn screening metabolites / <b>tamizaje o tamización neonatal de masas en tandem AND MCAD/deficiencia de acil coa de cadena media</b>
P7: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tandem de Acidemia Propionica?	propionic acidemia Tandem mass newborn screening - propionic acidemia molecular weight newborn screening - propionic acidemia metabolites newborn screening – newborn screening metabolites / <b>tamizaje o tamización neonatal de masas en tandem AND acidemia propionica</b>
P8: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tandem de Acidemia Metilmalonica?	methylmalonic acidemia Tandem mass newborn screening - methylmaloni acidemia molecular weight newborn screening - methylmalonic acidemia metabolites newborn screening – newborn screening metabolites / <b>tamizaje o tamización neonatal de masas en tandem AND acidemia metilmalonica</b>
P9: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Deficiencia de Biotinidasa dentro de la detección?	biotinidase deficiency false positive results - newborn screening biotinidase deficiency false positive results - newborn screening false positive/ <b>falso positivo para deficiencia de biotinidas AND tamizaje o tamización neonatal...</b>
P10: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Fenilcetonuria dentro de la detección?	phenylketonuria/PKU false positive results - newborn screening Phenylketonuri/PKU false positive results - newborn screening false positive / <b>falso positivo para fenilcetonuria/PKU AND tamizaje o tamización neonatal...</b>
P11: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Galactosemia dentro de la detección?	galactosaemia/galactosemia/galactosemias deficiency false positive results - newborn screening galactosaemia/galactosemia/galactosemias false positive results - newborn screening false positive / <b>falso positivo para deficiencia de galactosemia AND tamizaje o tamización neonatal...</b>
P12: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para MCAD dentro de la	medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency false positive results - newborn screening medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency -

detección?	newborn screening false positive /MCAD deficiency false positive results/ falso positivo para deficiencia de acil coa deshidrogenasa de cadena media/MCAD AND tamizaje o tamización neonatal...
P13: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Propionica dentro de la detección?	propionic acidemia false positive results - newborn screening propionic acidemia false positive results - newborn screening false positive / falso positivo para acidemia propionica AND tamizaje o tamización neonatal...
P14: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Metilmalonica dentro de la detección?	methylmalonic acidemia false positive results - newborn screening methylmalonic acidemia false positive results- newborn screening false positive / falso positivo para acidemia metilmalonica AND tamizaje o tamización neonatal...
P15: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de Deficiencia de Biotinidasa ?	biotinidase deficiency Confirmatory test/design - newbon screening - biotinidase deficiency gold standard test/design / prueba confirmatoria /patron de oro AND tamizaje o tamización AND deficiencia de biotinidas ...
P16: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas d de Fenilcetonuria?	phenylketonuria/PKU Confirmatory test/design - newbon screening - phenylketonuria/PKU gold standard test/design / prueba confirmatoria/ patron de oro AND tamizaje o tamización AND fenilcetonuria/PKU
P17: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de Galactosemia ?	galactosaemia/galactosemia/galactosemias Confirmatory test/design - newbon screening - galactosaemia/galactosemia/galactosemias gold standard test/design / prueba confirmatoria/ patron de oro AND tamizaje o tamización AND galactosemia
P18: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de MCAD ?	medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency Confirmatory test/design - newbon screening - medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency gold standard test/design / prueba confirmatoria/ patron de oro AND tamizaje o tamización AND deficiencia de acil coa deshidrogenasa de cadena media/MCAD.
P19: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de Acidemia Propionica?	propionic acidemia Confirmatory test/design - newbon screening - propionic acidemia gold standard test/design / prueba confirmatoria/ patron de oro AND tamizaje o tamización AND acidemia propionica
P20: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de Acidemia Metilmalonica?	methylmalonic acidemia Confirmatory test/design - newbon screening - methylmalonic acidemia gold standard test/design / prueba confirmatoria/ patron de oro AND tamizaje o tamización AND acidemia metilmalonica
P21: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Deficiencia de Biotinidasa?	biotinidase deficiency High risk patients - biotinidase deficiency diagnosis/signs/symptoms / alto riesgo AND deficiencia de biotinidasa - signos cardinales AND síntomas AND deficiencia de biotinidasa - sospecha clínica/manifestaciones polimorficas AND deficiencia de

	biotinidasa .
P22: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Fenilcetonuria?	phenylketonuria/PKU High risk patients - phenylketonuria/PKU diagnosis/signs/symptoms / <b>alto riesgo AND fenilcetonuria/PKU - signos cardinales AND síntomas AND fenilcetonuria/PKU - sospecha clínica//manifestaciones polimorficas AND fenilcetonuria/PKU.</b>
P23: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Galactosemia ?	galactosaemia/galactosemia/galactosemias High risk patients - galactosaemia/galactosemia/galactosemias diagnosis/signs/symptoms / <b>alto riesgo AND galactosemia - signos cardinales AND síntomas AND galactosemia - sospecha clínica//manifestaciones polimorficas AND galactosemia.</b>
P24: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar MCAD?	medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency High risk patients - medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency diagnosis/signs/symptoms / <b>alto riesgo AND deficiencia de acil coa de cadena media/MCAD - signos cardinales AND síntomas AND deficiencia de acil coa de cadena media/MCAD - sospecha clínica//manifestaciones polimorficas AND deficiencia de acil coa de cadena media/MCAD.</b>
P25: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Propionica?	propionic acidemia High risk patients - propionic acidemia diagnosis/signs/symptoms / <b>alto riesgo AND acidemia propionica - signos cardinales AND síntomas AND acidemia propionica - sospecha clínica//manifestaciones polimorficas AND acidemia propionica.</b>
P26: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Metilmalonica?	methylmalonic acidemia High risk patients - methylmalonic acidemia diagnosis/signs/symptoms / <b>alto riesgo AND acidemia metilmalonica - signos cardinales AND síntomas AND acidemia metilmalonica - sospecha clínica//manifestaciones polimorficas AND acidemia metilmalonica.</b>
P27: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa al examen clínico?	biotinidase deficiency complementary test/design - biotinidase deficiency blood analysis/blood gases / <b>paraclínico AND primera línea AND deficiencia de biotinidasa - prueba confirmatoria AND deficiencia de biotinidasa - gases arteriales AND deficiencia de biotinidasa .</b>
P28: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Fenilcetonuria al examen clínico?	phenylalanine levels phenylketonuria/phenylketonurias/pku - phenylketonuria/phenylketonurias/PKU complementary test/design - tyrosine levels phenylketonuria/phenylketonurias/pku / <b>niveles de fenilalanina AND fenilcetonuria AND pku AND paraclínicos de primera línea AND fenilcetonuria AND pku. niveles de tirosina AND fenilcetonuria AND pku AND paraclínicos de primera línea AND fenilcetonuria AND pku.</b>
P29: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para	galactosaemia/galactosemia/galactosemias reducing sugars/carbohydrates - galactosaemia/galactosemia/galactosemias complementary test/design - galactosaemia/galactosemia/galactosemias

Galactosemia al examen clínico?	liver function/physiology - galactosaemia/galactosemia/galactosemias glycemia/blood glucose/glucose - galactosaemia/galactosemia/galactosemias ophthalmology evaluation/evaluation studies / <b>azúcares reductores AND galactosemia AND paraclínicos de primera línea - función hepática AND galactosemia - Glicemia AND galactosemia - valoración oftalmológica AND galactosemia.</b>
P30: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para MCAD al examen clínico?	medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency complementary test/design - medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency liver function/physiology - medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency glycemia/blood glucose/glucose - medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency blood ketones - medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency kenonuria/ketosis/ketonemia / <b>función hepática AND MCAD - glicemia AND MCAD - cetonas AND MCAD - cetonuria AND MCAD - cetonemia AND MCAD AND paraclínicos de primera línea.</b>
P31: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Propionica al examen clínico?	propionic acidemia blood gas/ blood gas analysis/ blood gases - propionic acidemia glycemia/ blood glucose - propionic acidemia ammonia/ Blood ammonia - propionic acidemia Blood cell count/ complete blood count - propionic acidemia complementary test/ design / <b>Gases arteriales ... glicemia ... amonio en sangre ... hemograma AND acidemia propiónica AND paraclínicos de primera línea.</b>
P32: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalonica al examen clínico?	methylmalonic acidemia blood gas/ blood gas analysis/ blood gases - methylmalonic acidemia glycemia/ blood glucose - methylmalonic acidemia ammonia/ Blood ammonia - methylmalonic acidemia Blood cell count/ complete blood count - methylmalonic acidemia complementary test/ design / <b>Gases arteriales ... glicemia ... amonio en sangre ... hemograma AND acidemia metilmalónica AND paraclínicos de primera línea.</b>
P33: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Deficiencia de Biotinidasa?	biotinidase deficiency therapeutics/ therapy/ treatment / <b>manejo inicial AND deficiencia de biotinidasa - tratamiento/ terapia inicial AND deficiencia de biotinidasa.</b>
P34: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Fenilcetonuria'?	phenylalanine levels phenylketonuria/phenylketonurias/pku therapeutics/ therapy/ treatment / <b>manejo inicial AND fenilcetonuria/ pku - tratamiento/ terapia inicial AND fenilcetonuria/ pku.</b>
P35: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Galactosemia'?	galactosaemia/galactosemia/galactosemias therapeutics/ therapy/ treatment / <b>manejo inicial AND galactosemia - tratamiento/ terapia inicial AND galactosemia.</b>
P36: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la MCAD?	medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency therapeutics/ therapy/ treatment / <b>manejo inicial AND deficiencia de acil coa de cadena media / MCAD - tratamiento/ terapia inicial AND deficiencia de acil coa de cadena media / MCAD.</b>
P37: ¿Cuál es el manejo inicial	propionic acidemia therapeutics/ therapy/ treatment /

más eficaz para la Acidemia Propionica?	manejo inicial AND acidemia propionica - tratamiento/ terapia inicial AND acidemia propionica.
P38: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Metilmalonica?	methylmalonic acidemia therapeutics/ therapy/ treatment / manejo inicial AND acidemia metilmalonica - tratamiento/ terapia inicial AND acidemia metilmalonica.
P39. ¿Cuáles son los requerimientos mínimos para la unidad de referencia para el manejo inicial de los pacientes con EIM específico?	inborn errors metabolism ambulatory care facilities/ clinic/ hospital - inborn errors metabolism primary health care/ primary care / Infraestructura AND requerimientos mínimos AND centro de EIM AND centro metabólico.

#### 14.2.6 Resultados de socialización de las preguntas PECOTR y validación de sus desenlaces

Para la recolección de la información pertinente en este estudio se vio la necesidad de diseñar instrumentos para estandarizar las preguntas más representativas para los EIM tratados en este estudio y la clasificación de importancia del desenlace de estas enfermedades y, tanto para los familiares de pacientes con por lo menos algún EIM (para ello se obtuvieron familiares de pacientes con acidemia metilmalónica y fenilcetonuria) como para los usuarios de las recomendaciones (Pediatras, médicos generales y Enfermeras Jefes entre otros profesionales médicos involucrados) que cumplieran con este fin.

Para ello se utilizó la siguiente metodología:

##### A) SELECCIÓN DE PREGUNTAS – ESTRATEGIA FINER

El equipo de desarrollo de las recomendaciones para la creación del programa de detección y manejo inicial de errores innatos del metabolismo (EIM) en la población infantil menor de un año para Colombia, realizó un listado con las preguntas previamente elaboradas. Este primer acercamiento fue un listado preliminar de preguntas que fueron sometidas a discusión para aprobación. Los miembros de cada equipo después de análisis y discusión interna asignaron un puntaje de 1 a 5 en los siguientes apartados (Anexo 3):

- Factibilidad: De acuerdo con el objetivo de las recomendaciones, fase de priorización y proyección, se asigna una puntuación de 1 a 5 que indica la

probabilidad de que se presente la situación clínica que intenta resolver la pregunta planteada. Siendo 1 si es improbable que se presente esta pregunta clínica dentro del escenario real, o 5 si es probable que esta pregunta se presente a diario en el escenario Colombiano.

- **Interés:** De acuerdo con al objetivo de las recomendaciones se asigna una puntuación de 1 a 5 que indica la necesidad de desarrollar recomendaciones que guíen la práctica clínica para la pregunta específica planteada. Siendo 1 si es pregunta de poco interés para la comunidad científica y académica, o 5 si es una pregunta de alto interés en el escenario Colombiano
- **Novedad:** De acuerdo con el objetivo de las recomendaciones se asigna una puntuación de 1 a 5 que indica la ausencia de recomendaciones específicas con la pregunta o existencia de recomendaciones procedentes de otros países que requieran un ejercicio local sistemático para su adopción. Siendo 1 la existencia suficiente de recomendaciones que guíen la práctica clínica o que prevengan de otros sistemas y estén ya adoptadas en el contexto colombiano o 5 la inexistencia de recomendaciones en el nivel local o la existencia de recomendaciones que requieran un ejercicio de adaptación al nivel local.
- **Evidencia:** según la revisión preliminar del tema y el conocimiento de cada experto se asignarán a cada pregunta un puntaje de 1 a 5; siendo 1 la no existencia de información o 5 cuando a través de la búsqueda se dice que existe suficiente evidencia para responder la pregunta.
- **Relevancia:** Preguntas consideradas importantes para el sistema de salud y/o para pacientes y familias por la magnitud del problema que intenta resolver en términos de frecuencias, importancia de desenlaces clínicos y problemas económicos Siendo 1 la consideración de que responder esta pregunta no contribuirá en la solución de problemas importantes en términos de frecuencias de presentación, importancia de desenlaces clínicos y problemas y problemas

económicos, o 5 responder a esta pregunta contribuirá de manera importante en la solución de problemas a nivel local.

Una vez llenos los apartados por cada miembro del equipo, se reunieron y discutieron cuál iba a ser el listado final de preguntas aprobadas que son las preguntas finales descritas en este paso (Ver anexo 21.3 anexo 3).

## **B) CLASIFICACIÓN DE DESENLACES – ESTRATEGIA SEGÚN EL GRADE WORKING GROUP 2008.**

Posteriormente para la validación de los desenlaces por parte de familiares y profesionales de la salud se diseñó el instrumento según la estrategia GRADE (Anexo No. 7) para lo cual a cada uno de los desenlaces específicos por pregunta (COLUMNA O) se debía calificar dentro del instrumento GRADE establecido del 1 al 9 según la siguiente escala (tabla 10):

**Tabla No. 10. Clasificación de la importancia de los desenlaces**

<b>Escala de puntuación</b>	<b>Importancia</b>
7 – 9	Desenlace crítico, es clave para la toma de decisiones con respecto a los errores innatos del metabolismo (EIM) revisados en el trabajo
4 – 6	Importante no crítico, no es clave para la toma de decisiones con respecto a los errores innatos del metabolismo (EIM) revisados en el trabajo
1--3	No importante, se recomienda no incluirlo en la tabla de evaluación de resultados. No juega un papel en el proceso de elaboración de las recomendaciones para la creación del programa de detección y manejo inicial de errores innatos del metabolismo (EIM) en la población infantil menor de un año para Colombia

Una vez aprobado el instrumento se hizo entrega del mismo a cada familiar modificado para este grupo de personas (Anexo No. 8): **(Para pacientes y/o familiares): Clasificación de las preguntas PECOTR y sus desenlaces para el trabajo: “Recomendaciones para la creación del programa de detección y manejo inicial de errores innatos del metabolismo (EIM) en la población infantil menor de un año para Colombia”** previa capacitación de dichos familiares para el

diligenciamiento posterior del instrumento. (Ver formato Para Pacientes y/o familiares)

## CLASIFICACIÓN DE DESENLACES – ESTRATEGIA SEGÚN EL GRADE WORKING GROUP 2008 para familiares de pacientes con EIM.

Para la evaluación por parte de los familiares de los pacientes con EIM de cada uno de los desenlaces se utilizó la estrategia según el GRADE WORKING GROUP 2008 calificándolos del 1 al 9 según lo establecido en la tabla 9. Dicha información para estos familiares se recolectó en el instrumento establecido para este fin (Anexo 3).

### RESULTADOS DE FAMILIARES CON PACIENTES CON EIM

a) Familiares de pacientes con algún EIM (Acidemia Metilmalónica (MMA) y Fenilcetonuria (PKU) Población Diana

En cuanto a la validación de las preguntas PECOT para el contexto Colombiano de acuerdo a los familiares de pacientes con EIM (acidemia metilmalónica MMA y fenilcetonuria PKU) se encontraron los siguientes resultados que se presentan en la tabla No. 11.

**Tabla No.11: Preguntas PECOT-R a Familiares de pacientes con algún EIM**

Pregunta	Factibilidad			Interés			Relevancia		
	PKU	MMA	PROMEDIO	PKU	MMA	PROMEDIO	PKU	MMA	PROMEDIO
P1. ¿Cuáles EIM deben ser tamizados públicamente en Colombia?	1	1	1	5	1	3	5	5	5
P2. ¿Qué tecnología se debe utilizar para realizar la tamización pública en Colombia?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P3: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización de masas en tándem de la Deficiencia de Biotinidasa?	1	1	1	5	5	5	5	5	5
P4: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de la Fenilcetonuria?	1	1	1	5	5	5	5	5	5
P5: ¿Cuáles van a ser los metabolitos e que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Galactosemia?	1	5	3	5	5	5	5	5	5

P6: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de MCAD?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P7: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Acidemia Propiónica?	1	5	3	5	1	3	5	5	5
P8: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Acidemia Metilmalónica?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P9: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Deficiencia de Biotinidasa dentro de la detección?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P10: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Fenilcetonuria dentro de la detección?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P11: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Galactosemia dentro de la detección?	1	5	3	5	1	3	5	5	5
P12: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para MCAD dentro de la detección?	1	5	3	5	1	3	5	5	5
P13: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Propiónica dentro de la detección?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P14: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Metilmalónica dentro de la detección?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P15: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Deficiencia de Biotinidasa ?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P16: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas d de Fenilcetonuria?	1	5	3	5	1	3	5	5	5
P17: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Galactosemia ?	1	5	3	5	1	3	5	5	5
P18: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de MCAD ?	1	5	3	5	5	5	5	5	5

P19: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Propiónica?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P20: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Metilmalónica?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P21: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Deficiencia de Biotinidasa?	1	5	3	5	1	3	5	5	5
P22: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Fenilcetonuria?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P23: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Galactosemia ?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P24: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar MCAD?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P25: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Propiónica?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P26: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Metilmalónica?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P27: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa al examen clínico?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P28: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Fenilcetonuria al examen clínico?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P29: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Galactosemia al examen clínico?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P30: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para MCAD al examen clínico?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P31: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Propiónica al examen clínico?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P32: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en	1	5	3	5	5	5	5	5	5

pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalónica al examen clínico?									
P33. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Deficiencia de Biotinidasa de manera prioritaria a un nivel superior?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P34. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Fenilcetonuria de manera prioritaria a un nivel superior?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P35. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Galactosemia de manera prioritaria a un nivel superior?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P36. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de MCAD de manera prioritaria a un nivel superior?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P37. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Acidemia Propiónica de manera prioritaria a un nivel superior?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P38. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Acidemia Metilmalónica de manera prioritaria a un nivel superior?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P39: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Deficiencia de Biotinidasa?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P40: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Fenilcetonuria?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P41: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Galactosemia?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P42: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la MCAD?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P43: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Propiónica?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P44: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Metilmalónica?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
P45. ¿Cuáles son los requerimientos mínimos para la unidad de referencia para el manejo inicial de los pacientes con EIM específico?	1	5	3	5	5	5	5	5	5
<b>TOTALES</b>	<b>45</b>	<b>213</b>	<b>3</b>	<b>225</b>	<b>197</b>	<b>5</b>	<b>225</b>	<b>225</b>	<b>5</b>

Teniendo en cuenta los resultados de los promedios evidenciados en la Tabla No. 12 se puede concluir que en cuanto a:

- Factibilidad es probable que los escenarios que plantean estas preguntas se presenten en la realidad Colombiana debido a que se obtuvo un promedio de 3.
- Interés y Relevancia el promedio fue 5 lo que significa que los escenarios que intentan resolver estas preguntas son de alto interés para los pacientes con EIM en la realidad Colombiana y que el responder a estas preguntas contribuirá de manera importante en la solución de problemas de salud reales a nivel local en Colombia con una alta importancia para la percepción de salud pública para esta población en nuestro país.
- Novedad y Evidencia: para estos criterios, posterior a decisión de consenso dentro del grupo elaborador de las recomendaciones, se decidió que no eran apropiados para ser evaluados por los familiares de pacientes de dos patologías únicamente y que para disminuir el sesgo no les serían preguntados.

En cuanto a los desenlaces para los familiares de los pacientes con algún EIM (Acidemia Metilmalónica (MMA) y Fenilcetonuria (PKU)), en general estos obtuvieron un promedio de 9 lo cual indica que es un desenlace crítico que es clave para la toma de decisiones en cuanto a la detección y manejo iniciales de los EIM revisados en el presente trabajo y de vital importancia para ser contestado por los reponsables de las condiciones y estado de salud en el país (ver TABLA 12).

**Tabla 12: Resultado de Importancia de Desenlaces según los familiares de pacientes con algún EIM**

Preguntas	Desenlaces (O)	Calificación de los desenlaces de las preguntas PECOTR	
		MMA	PKU
P1: ¿Cuáles EIM deben ser tamizados públicamente en Colombia?	Detección de todos los RN que tengan EIM específico dentro del tamizaje	9	9
P2: ¿Qué tecnología se debe utilizar para realizar la tamización pública en Colombia?	Elección de la tecnología más costo efectiva para la detección de los EIM seleccionados	9	9
P3: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización de masas en tándem de la Deficiencia de Biotinidasa?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección de la Deficiencia de Biotinidasa por Tamización de masas en tándem	9	9
P4: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de la Fenilcetonuria?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección de Fenilcetonurias por Tamización de masas en tándem	9	9
P5: ¿Cuáles van a ser los metabolitos e que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Galactosemia?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección de Galactosemia por Tamización de masas en tándem	9	9
P6: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de MCAD?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección de MCAD por Tamización de masas en tándem	9	9
P7: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Acidemia Propiónica?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección Acidemia Propiónica por Tamización de masas en tándem	9	9
P8: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Acidemia Metilmalónica?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección Acidemia Metilmalónica por Tamización de masas en tándem	9	9
P9: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Deficiencia de Biotinidasa dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Deficiencia de Biotinidasa.	9	9

P10: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Fenilcetonuria dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Fenilcetonuria.	9	9
P11: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Galactosemia dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Galactosemia.	9	9
P12: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para MCAD dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de MCAD.	9	9
P13: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Propiónica dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Acidemia Propiónica.	9	9
P14: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Metilmalónica dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Acidemia Metilmalónica	9	9
P15: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Deficiencia de Biotinidasa?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa en el examen clínico con alta especificidad.	9	9
P16: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Fenilcetonuria?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Fenilcetonuria en el examen clínico con alta especificidad.	9	9
P17: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Galactosemia ?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Galactosemia en el examen clínico con alta especificidad.	9	9
P18: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de MCAD ?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para MCAD en el examen clínico con alta especificidad.	9	9
P19: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Propiónica?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Acidemia Propiónica en el examen clínico con alta especificidad.	9	9
P20: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Metilmalónica?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalónica en el examen clínico con alta especificidad.	9	9

P21: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Deficiencia de Biotinidasa?	Detección de todos los menores de un año que tengan Deficiencia de Biotinidasa específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	9	9
P22: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Fenilcetonuria?	Detección de todos los menores de un año que tengan Fenilcetonuria específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	9	9
P23: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Galactosemia ?	Detección de todos los menores de un año que tengan Galactosemia ?a específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	9	9
P24: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar MCAD?	Detección de todos los menores de un año que tengan MCAD específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	9	9
P25: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Propiónica?	Detección de todos los menores de un año que tengan Acidemia Propiónica específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	9	9
P26: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Metilmalónica?	Detección de todos los menores de un año que tengan Acidemia Metilmalónica específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	9	9
P27: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa	9	9
P28: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Fenilcetonuria al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para Fenilcetonuria	9	9
P29: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Galactosemia al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para Galactosemia	9	9
P30: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para MCAD al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para MCAD	9	9
P31: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Propiónica al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para Acidemia Propiónica	9	9

P32: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalónica al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para Acidemia Metilmalónica	9	9
P33. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Deficiencia de Biotinidasa de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de Deficiencia de Biotinidasa a un centro de referencia adecuado.	9	9
P34. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Fenilcetonuria de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de Fenilcetonuria a un centro de referencia adecuado.	9	9
P35. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Galactosemia de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de Galactosemia a un centro de referencia adecuado.	9	9
P36. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de MCAD de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de MCAD a un centro de referencia adecuado.	9	9
P37. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Acidemia Propiónica de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de Acidemia propiónica a un centro de referencia adecuado.	9	9
P38. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Acidemia Metilmalónica de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de Acidemia metilmalónica a un centro de referencia adecuado.	9	9
P39: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Deficiencia de Biotinidasa?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	9	9
P40: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Fenilcetonuria?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	9	9
P41: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Galactosemia?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o	9	9

	canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión		
P42: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la MCAD?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	9	9
P43: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Propiónica?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	9	9
P44: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Metilmalónica?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	9	9
P45: ¿Cuáles son los requerimientos mínimos para la unidad de referencia para el manejo inicial de los pacientes con EIM específico?	Descripción de los requerimientos mínimos para el manejo adecuado de los EIM seleccionados, evidenciando un adecuado desempeño en los desenlaces del manejo de un EIM específico	9	9
	<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>9</b>

## Resultados para profesionales de la Salud

De otro, para los usuarios de las recomendaciones (ej. Pediatras, médicos generales y Enfermeras Jefes) se obtuvieron los siguientes resultados (ver tablas No. 13 y 14):

Convenciones utilizadas:

1= Corresponde al Profesional 1 (Médico pediatra)

2= Corresponde al Profesional 2 (Jefe de enfermería)

PRO: Promedio

**Tabla No. 13: Validación de las Preguntas PECOT- R para profesionales.**

Pregunta	Factibilidad			Interés			Novedad			Evidencia			Relevancia		
	1	2	PRO	1	2	PRO	1	2	PRO	1	2	PRO	1	2	PRO
P1. ¿Cuáles EIM deben ser tamizados públicamente en Colombia?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P2. ¿Qué tecnología se debe utilizar para realizar la tamización pública en Colombia?	5	5	5	5	1	3	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P3: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización de masas en tándem de la Deficiencia de Biotinidasa?	1	1	1	5	1	3	5	5	5	5	1	3	5	1	3
P4: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de la Fenilcetonuria?	5	5	5	5	1	3	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P5: ¿Cuáles van a ser los metabolitos e que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Galactosemia?	5	5	5	5	1	3	5	5	5	5	1	3	5	5	5

P6: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de MCAD?	1	1	1	1	1	1	5	5	5	5	1	3	5	1	3
P7: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Acidemia Propiónica?	5	5	5	5	1	3	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P8: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Acidemia Metilmalónica?	5	1	3	5	1	3	5	5	5	5	1	3	5	1	3
P9: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Deficiencia de Biotinidasa dentro de la detección?	5	1	3	5	1	3	5	5	5	5	1	3	5	1	3
P10: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Fenilcetonuria dentro de la detección?	5	1	3	5	1	3	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P11: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Galactosemia dentro de la detección?	5	1	3	5	1	3	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P12: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para MCAD dentro de la detección?	5	1	3	5	1	3	5	5	5	5	1	3	5	1	3
P13: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Propiónica dentro de la detección?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P14: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Metilmalónica dentro de la detección?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P15: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Deficiencia de Biotinidasa ?	5	1	3	5	1	3	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P16: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas d de Fenilcetonuria?	5	1	3	5	1	3	5	1	3	5	5	5	5	1	3
P17: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Galactosemia ?	5	1	3	5	1	3	5	1	3	5	5	5	5	1	3
P18: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de MCAD ?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5

P19: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Propiónica?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P20: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Metilmalónica?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P21: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Deficiencia de Biotinidasa?	5	1	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
P22: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Fenilcetonuria?	5	5	5	5	1	3	5	1	3	5	1	3	5	1	3	3
P23: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Galactosemia ?	5	5	5	5	1	3	5	1	3	5	1	3	5	1	3	3
P24: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar MCAD?	5	1	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
P25: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Propiónica?	5	1	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
P26: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Metilmalónica?	5	1	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
P27: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa al examen clínico?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5	5
P28: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Fenilcetonuria al examen clínico?	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5	5	5	1	3
P29: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Galactosemia al examen clínico?	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5	5	5	1	3
P30: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para MCAD al examen clínico?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5	5
P31: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Propiónica al examen clínico?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5	5
P32: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalónica al examen clínico?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5	5

P33. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Deficiencia de Biotinidasa de manera prioritaria a un nivel superior?	5	1	3	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P34. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Fenilcetonuria de manera prioritaria a un nivel superior?	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5	5	5	5
P35. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Galactosemia de manera prioritaria a un nivel superior?	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5	5	5	5
P36. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de MCAD de manera prioritaria a un nivel superior?	5	1	3	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P37. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Acidemia Propiónica de manera prioritaria a un nivel superior?	5	1	3	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P38. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Acidemia Metilmalónica de manera prioritaria a un nivel superior?	5	1	3	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P39: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Deficiencia de Biotinidasa?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P40: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Fenilcetonuria'?	5	1	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
P41: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Galactosemia'?	5	1	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
P42: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la MCAD?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	1	3
P43: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Propiónica?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	1	3
P44: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Metilmalónica?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5
P45. ¿Cuáles son los requerimientos mínimos para la unidad de referencia para el manejo inicial de los pacientes con EIM específico?	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	3	5	5	5
<b>TOTALES</b>	<b>21</b> <b>7</b>	<b>14</b> <b>5</b>	<b>4</b>	<b>22</b> <b>1</b>	<b>16</b> <b>1</b>	<b>4</b>	<b>22</b> <b>5</b>	<b>19</b> <b>3</b>	<b>5</b>	<b>22</b> <b>5</b>	<b>93</b>	<b>4</b>	<b>225</b>	<b>17</b> <b>3</b>	<b>4</b>

Teniendo en cuenta los resultados que muestra la tabla No. 13 se puede concluir que en cuanto a:

- **Novedad:** Para este criterio se obtuvo un promedio de 5, es decir, se evidencia la inexistencia de recomendaciones para responder a estas preguntas específicas en el nivel local colombiano o también la posible ausencia de recomendaciones que posibiliten un ejercicio de adaptación al nivel local.
- **Factibilidad, Interés, Evidencia y Relevancia:** Para estos criterios el promedio fue de 4 para cada. Esto significa que las preguntas y los escenarios que ellas representan son suficientemente probables para estar presentes a diario en los eventos de salud pública colombianos. Igualmente son preguntas y escenarios de un alto interés para el escenario colombiano en cuanto a su estado de salud y respondiendo a estas preguntas se puede contribuir de manera importante en la solución de los problemas de salud allí especificados para el nivel local colombiano. Los profesionales encuestados enunciaron que aunque existe una buena cantidad aparente de evidencia para responder a las preguntas en validación, esta no fue totalmente suficiente.

Referente a la parte de desenlaces evaluados por los profesionales encuestados (tabla No 14) se evidencia que para el profesional 1 se obtuvo una calificación promedio de 8.7, correspondiente a una calificación para todos los desenlaces de las preguntas como desenlace Crítico lo que significa que estos son claves para la toma de decisiones con respecto a los EIM revisados en este trabajo. De otro lado, para el profesional 2 el promedio de esta calificación de desenlaces fue de 5.6, interpretado como desenlace importante No Crítico que significa que sin dejar de ser importante este desenlace, este no es clave para la toma de decisiones con respecto a los EIM revisados en el presente trabajo. No se evidenció ningún desenlace No Importante.

**Tabla No. 14: Resultado de Importancia de Desenlaces según Profesionales encuestados.**

Preguntas	Desenlaces (O)	Calificación de los desenlaces de las preguntas PECOTR	
		PROFESIONAL	PROFESIONAL
		1	2
<b>Totales</b>		<b>8,7</b>	<b>5,6</b>

Preguntas	Desenlaces (O)	Calificación de los desenlaces de las preguntas PECOTR	
		PROFESIONAL	PROFESIONAL
		1	2
P1: ¿Cuáles EIM deben ser tamizados públicamente en Colombia?	Detección de todos los RN que tengan EIM específico dentro del tamizaje	9	8
P2: ¿Qué tecnología se debe utilizar para realizar la tamización pública en Colombia?	Elección de la tecnología más costo efectiva para la detección de los EIM seleccionados	9	9
P3: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización de masas en tándem de la Deficiencia de Biotinidasa?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección de la Deficiencia de Biotinidasa por Tamización de masas en tándem	9	5
P4: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de la Fenilcetonuria?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección de Fenilcetonurias por Tamización de masas en tándem	9	4
P5: ¿Cuáles van a ser los metabolitos e que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Galactosemia?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección de Galactosemia por Tamización de masas en tándem	9	4
P6: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de MCAD?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección de MCAD por Tamización de masas en tándem	9	5
P7: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Acidemia Propiónica?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección de Acidemia Propiónica por Tamización de masas en tándem	9	5
P8: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Acidemia Metilmalónica?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección de Acidemia Metilmalónica por Tamización de masas en tándem	9	5

P9: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Deficiencia de Biotinidasa dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Deficiencia de Biotinidasa.	9	5
P10: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Fenilcetonuria dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Fenilcetonuria.	9	4
P11: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Galactosemia dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Galactosemia.	9	4
P12: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para MCAD dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de MCAD.	9	5
P13: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Propiónica dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Acidemia Propiónica.	9	5
P14: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Metilmalónica dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Acidemia Metilmalónica	9	5
P15: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Deficiencia de Biotinidasa?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa en el examen clínico con alta especificidad.	9	8
P16: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas d de Fenilcetonuria?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Fenilcetonuria en el examen clínico con alta especificidad.	9	7
P17: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Galactosemia ?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Galactosemia en el examen clínico con alta especificidad.	9	7
P18: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de MCAD ?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para MCAD en el examen clínico con alta especificidad.	9	8
P19: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Propiónica?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Acidemia Propiónica en el examen clínico con alta especificidad.	9	8
P20: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Metilmalónica?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalónica en el examen clínico con alta especificidad.	9	8
P21: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Deficiencia de Biotinidasa?	Detección de todos los menores de un año que tengan Deficiencia de Biotinidasa específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	9	4
P22: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Fenilcetonuria?	Detección de todos los menores de un año que tengan Fenilcetonuria específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	9	4

P23: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Galactosemia ?	Detección de todos los menores de un año que tengan Galactosemia ?a específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	9	4
P24: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar MCAD?	Detección de todos los menores de un año que tengan MCAD específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	9	4
P25: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Propiónica?	Detección de todos los menores de un año que tengan Acidemia Propiónica específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	9	4
P26: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Metilmalónica?	Detección de todos los menores de un año que tengan Acidemia Metilmalónica específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	9	4
P27: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa	7	3
P28: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Fenilcetonuria al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para Fenilcetonuria	7	2
P29: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Galactosemia al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para Galactosemia	7	2
P30: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para MCAD al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para MCAD	7	3
P31: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Propiónica al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para Acidemia Propiónica	7	3
P32: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalónica al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para Acidemia Metilmalónica	7	3
P33: ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Deficiencia de Biotinidasa de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de Deficiencia de Biotinidasa a un centro de referencia adecuado.	9	6
P34: ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Fenilcetonuria de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de Fenilcetonuria a un centro de referencia adecuado.	9	7
P35: ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Galactosemia de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de Galactosemia a un centro de referencia adecuado.	9	7
P36: ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de MCAD de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de MCAD a un centro de referencia	9	6

superior?	adecuado.		
P37. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Acidemia Propiónica de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de Acidemia propiónica a un centro de referencia adecuado.	9	7
P38. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Acidemia Metilmalónica de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de Acidemia metilmalónica a un centro de referencia adecuado.	9	7
P39: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Deficiencia de Biotinidasa?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbimortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	9	7
P40: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Fenilcetonuria'?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbimortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	9	8
P41: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Galactosemia'?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbimortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	9	7
P42: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la MCAD?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbimortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	9	8
P43: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Propiónica?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbimortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	9	8
P44: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Metilmalónica?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbimortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	9	8

P45. ¿Cuáles son los requerimientos mínimos para la unidad de referencia para el manejo inicial de los pacientes con EIM específico?	Descripción de los requerimientos mínimos para el manejo adecuado de los EIM seleccionados, evidenciando un adecuado desempeño en los desenlaces del manejo de un EIM específico	6	7
<b>Totales</b>		<b>8,7</b>	<b>5,6</b>

Posterior a esta validación realizada por los usuarios de las recomendaciones y los familiares de pacientes con EIM, las preguntas también fueron validadas en concenso dentro del grupo desarrollador de recomendaciones del presente trabajo quienes corrigieron y adaptaron las preguntas a las sugerencias dadas en la validación dando como resultado las preguntas PECOTR definitivas que se exponen específicamente en el numeral 16.2.1.

### 14.3 Metodología de la búsqueda

- 14.3.1. Seleccionar los términos definitivos (libres e indexados) para la búsqueda, de acuerdo con los objetivos de la revisión.

Para la selección de los términos definitivos para la búsqueda (términos MeSH) descritos en la tabla No. 6, se adoptó la metodología sugerida por el National Center for Biotechnology Information (NCBI) en su página [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov) (búsqueda realizada el día 09 de febrero de 2014) según lo descrito en el tutorial de PubMed siguiendo estos pasos:

- 1) Abrir la página [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)
- 2) Digitar el/los término(s) descritos para los criterios de inclusión en la barra de búsqueda en la parte superior de la pantalla (figura 2):

Figura No. 2.



3) Hacer click en search.

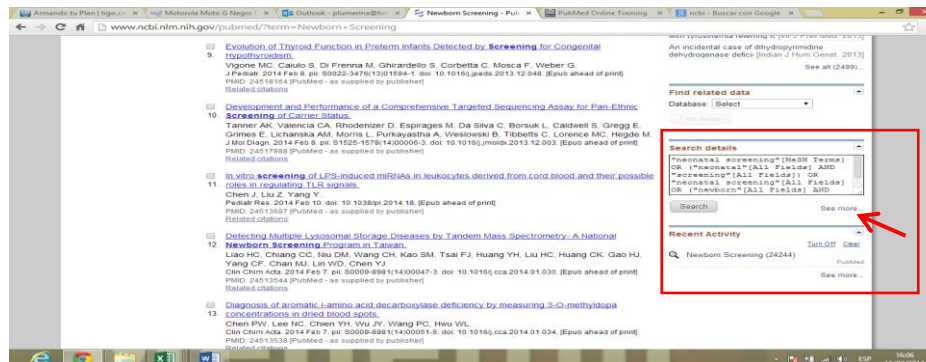
4) Allí se abrirá la página con los resultados de la búsqueda (figura 3):

Figura No. 3.



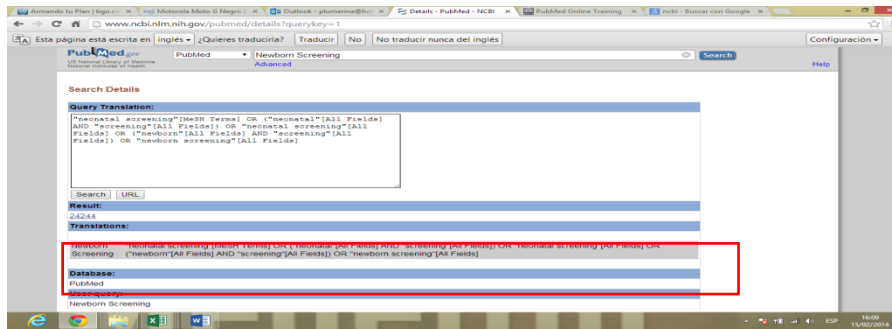
5) Luego se ubicó el título SEARCH DETAILS, que se encuentra en la costado derecho inferior de la página y de click en el botón SEE MORE... debajo de ese título (figura 4):

Figura No. 4.



6) Allí se abrió una nueva página con todos los términos MeSH sinónimos por los cuales se puede realizar la búsqueda (figura 5):

Figura No. 5.



7) Selección de todos los términos MeSH posibles para la búsqueda específica.

- 14.3.2. Seleccionar las fuentes de datos definitivas relevantes para ejecutar la búsqueda, según el tópico de investigación.

Las bases de datos más conocidas actualmente son MEDLINE, EMBASE y la Biblioteca Cochrane. La base MEDLINE, es producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, y contiene el registro electrónico de los artículos publicados a partir de 1966 con 4000 revistas publicadas en 40 idiomas y en más de 70 países; de ella depende la versión PubMed esta última disponible sin costo en internet.

EMBASE tiene registros desde 1974, a través de su proveedor comercial Elsevier contiene referencias de 4000 revista y no cuenta con acceso libre en internet. Se estima que estas dos bases de datos tienen una sobreposición del 70%.

Por ultimo tenemos la Biblioteca Cochrane, la cual incluye el registro Cochrane de experimentos clínicos; la base de datos más completa sobre este tipo de estudios, con cerca de 400.000 experimentos.

De otro lado existen bases de datos organizadas por regiones que para nuestro caso aplicaría la base de datos Lilacs la cual incluye la literatura científica latinoamericana indexada.

Una búsqueda conducida en MEDLINE por un experto logra identificar aproximadamente el 50% (Rango del 17% al 82%) de los estudios que se hayan publicado en cualquier revista de un tema en particular (Dickersin, Scherer, & Lefebvre, 1994) (dado que MEDLINE contiene aproximadamente el 15% de las revistas que se publican en el mundo).

El escenario cambia cuando el mismo experto limita su búsqueda solo a las revistas que están en MEDLINE, logrando identificar el 77% de los artículos que sobre el tema existen en la base de datos; esto debido a que muchos artículos están mal clasificados no pudiéndose recuperar en las bases de datos pese a que se encuentran allí. Es así que se recomienda que el revisor trate de hacer su búsqueda en varias bases de datos, no existe una cifra única, se entiende que entre más mejor. (Ruiz & Morillo, 2004)

Mediante consenso de expertos dentro del grupo de investigación se establecieron las siguientes fuentes de datos definitivos relevantes para ejecutar la búsqueda (ver tabla No. 15):

**Tabla No. 15. Bases de Datos seleccionadas**

Tipo de base de datos	Nombre de base de datos	Página Web.
Organismos compiladores	NGC, National Guideline Clearinghouse	<a href="http://www.guideline.gov">http://www.guideline.gov</a>
Organismos elaboradores	NICE, National Institute for Clinical Excellence	<a href="http://www.nice.org.uk/Guidance/Topic">http://www.nice.org.uk/Guidance/Topic</a>
Organismos compiladores, registros o clearinghouses	Guia salud	<a href="http://www.guiasalud.es">http://www.guiasalud.es</a>
Bases de datos genéricas y metabuscadores	PubMed	<a href="http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi</a>
Organismos compiladores, registros o clearinghouses	CISMeF, Catalogage et lindexation des Sites Medicaux	<a href="http://doccismef.chu-rouen.fr/CISMeFBPTR.html">http://doccismef.chu-rouen.fr/CISMeFBPTR.html</a>
Organismos compiladores, registros o clearinghouses	CMA Infobase, Canadian Medical Association	<a href="http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/1_a_id/1.htm">http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/1_a_id/1.htm</a>
Organismos elaboradores	NZGG, New Zeland Guidelines Group	<a href="http://www.nzgg.org.nz/index.cfm">http://www.nzgg.org.nz/index.cfm</a>
Organismos elaboradores	SING, Scottish Intercollegiate Network	<a href="http://www.sign.ac.uk/">http://www.sign.ac.uk/</a>
Organismos elaboradores	AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality	<a href="http://www.ahrq.gov/health-care-information/topics/topic-guidelines.html">http://www.ahrq.gov/health-care-information/topics/topic-guidelines.html</a>
Organismos elaboradores	Singapore Ministry of Health	<a href="http://www.moh.gov.sg/content/moh_web/">http://www.moh.gov.sg/content/moh_web/</a>

	Guidelines	healthprofessionalsportal/doctors/guidelines.html
Organismos elaboradores	CENETEC, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	<a href="http://www.cenetec.salud.gob.mx/">http://www.cenetec.salud.gob.mx/</a>

- 14.3.3. Determinar las cualidades de la estrategia

Sensibilidad (capacidad de identificar los artículos relevantes) y especificidad (capacidad de excluir los artículos inaplicables).

- 14.3.4. Definición de la estrategia de búsqueda

Se propone realizar la búsqueda de la literatura en dos fases: una exploratoria y una definitiva. Se aclara que la realización de la revisión es un proceso iterativo hasta lograr el balance entre sensibilidad y precisión en los términos. Lo más importante es que haya un acuerdo en el equipo sobre este proceso hasta el logro de una búsqueda adecuada.

- a. Búsqueda exploratoria: Se realiza con el fin de evaluar la estrategia de búsqueda estructurada previamente, y determinar el tipo de literatura disponible y de tener una idea aproximada del volumen de la misma.
- b. Búsqueda definitiva: Una vez identificada la estrategia óptima para identificar la literatura potencialmente relevante se procede a realizar la búsqueda final en cada una de las fuentes de datos seleccionadas
- c. De acuerdo a lo anterior, la estrategia de búsqueda definida para el presente trabajo se desarrollará de la siguiente manera:

**Paso 1:** Alistamiento del instrumentos “formato de protocolo para la revisión de la literatura” generado en el programa Excel 2010, que ha sido validado previamente por el asesor metodológico el proyecto (tabla 16).

**Tabla No. 16 Formato De Protocolo Para La Revisión De La Literatura**

TIPO DE BASE	NOMBRE BASE DE DATOS	Página Web	Fecha de búsqueda	Restricción de idioma	Restricción de fecha	Términos de búsqueda	# Referencias

**Paso 2:** Diligenciamiento completo del instrumento formato de protocolo para la revisión de la literatura de acuerdo a lo definido en este protocolo teniendo en cuenta lo siguiente: los tipos de bases de datos, sus nombres y páginas web son las indicadas en la tabla No. 15 de este documento. La fecha de búsqueda es aquella cuando se realiza propiamente las búsquedas en las bases de datos especificadas en cada fila del formato (dicha fecha puede variar según cuando sea realizada la búsqueda). La restricción de idioma se tiene únicamente para inglés y español. La restricción de fecha se tiene establecida entre el 01 de enero de 1990 hasta el 31 de enero de 2014. Los términos de búsqueda se refieren a los términos MeSH establecidos en la tabla No. 6 de este protocolo. Y por último, en # de referencias se deben registrar todas las referencias encontradas en la búsqueda para cada caso en cada base de datos según lo define el formato.

**Paso 3:** Realizar la búsqueda definitiva en cada una de las bases de datos seleccionadas para cada una de las 39 preguntas PECOT establecidas registrando en los link de búsqueda específica de cada base de datos cada uno de los términos MeSH definidos (separados por una líneas y registrados en inglés en color negro y en español en color rojo, sin colocar conectores o abreviaturas) en este protocolo así (ver figuras de la 6 a la 15):

Figura No. 6. Buscador 1: NGC, National Guideline Clearinghouse.

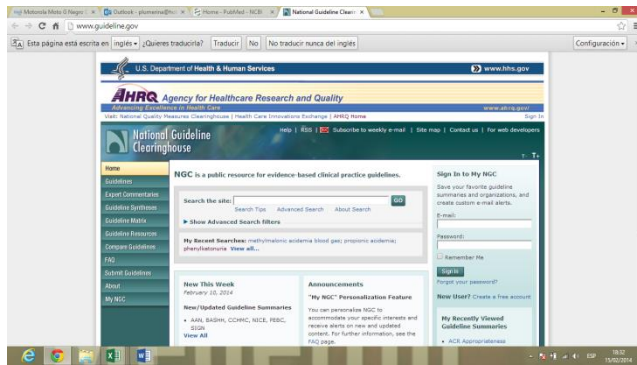


Figura No. 7. Buscador 2: NICE, National Institute for Clinical Excellence

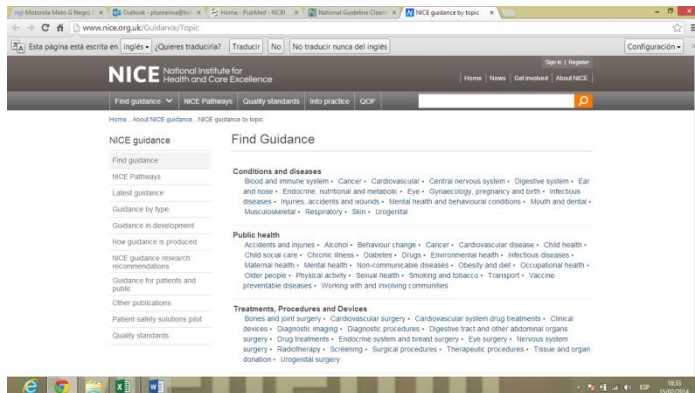


Figura No. 8. Buscador 3: Guia Salud



Figura No. 9. Buscador 4: Pubmed



Figura No. 10. Buscador 5: CISMef, Catalogage et l'indexation des Sites Medicaux



Figura No. 11. Buscador 6: CMA Infobase, Canadian Medical Association



Figura No. 12. Buscador 7: NZGG, New Zeland Guidelines Group (Nota: a todo termino MeSH se le adicionará el termino prefijo “guideline” en cada búsqueda)



Figura No. 13. Buscador 8: SIGN, Scottish Intercollegiate Network

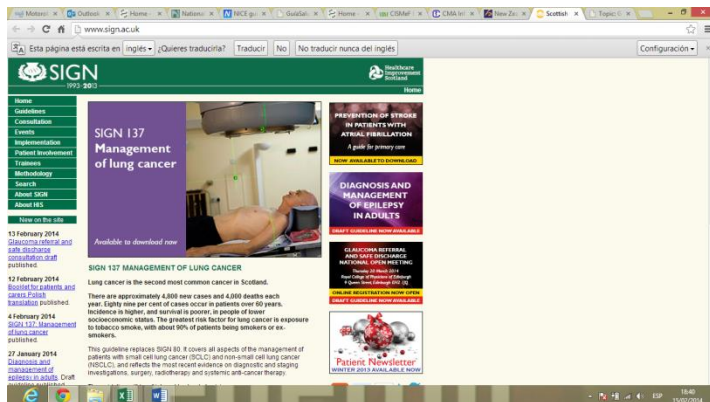


Figura No. 14. Buscador 9: AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality

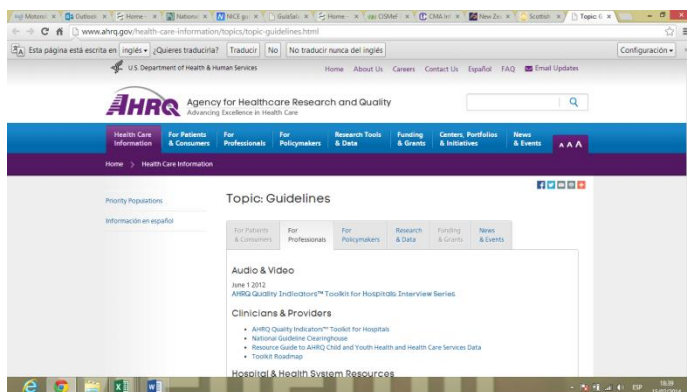


Figura No. 15. Buscador 10: Singapore Ministry of Health Guidelines (Nota: en este sitio la búsqueda se realizará en el link “Guidelines” de la página del Singapore Ministry of Health Guidelines)



**Paso 4:** Ser registraron los resultados de las búsquedas en la columna # referencias del formato “formato de protocolo para la revisión de la literatura”. Cada cita bibliográfica o dirección web debese separo por el signo (;) para dar comienzo a una nueva cita. Si no se encontraba ningún resultado después de realizar la búsqueda se coloco “0” en la casilla. De estos resultados salieron los documentos para evaluación y análisis para los pasos siguientes.

De igual manera, las búsquedas definitivas para investigadores, literatura de Internet, literatura gris, búsqueda manual y concatenación de citas quedaron registradas. Al finalizar la búsqueda definitiva se realizouna prueba piloto para comprobar que los resultados de la búsqueda son confiables y que clasifican los estudios apropiadamente.

Para dicha prueba piloto, se selecciono una muestra aleatoria de 10 o 12 artículos (elegibles, no elegibles, dudosos), y se realizo una evaluación pareada, independiente, enmascarada por un experto metodológico y un experto técnico científico miembros del grupo de RSL, quien les aplico los criterios de selección. Si se detectaba que la estrategia de la búsqueda definitiva no identificaba la literatura

apropiadamente se debería ajustar la estrategia, si por el contrario los resultados de la prueba piloto fueron satisfactorios se pasara a la siguiente fase.

#### **14.4 Estrategia para la extracción de datos**

El proceso de selección, evaluación, síntesis, análisis y graduación de la literatura biomédica implica un juicio por parte de los revisores, por lo cual para eliminar la subjetividad de los revisores y garantizar la confiabilidad del proceso es indispensable:

- Asegurar la reproductividad e independencia: esto se logra mediante evaluaciones individuales pareadas entre un experto metodológico y un experto técnico científico.
- Certificar la transparencia del proceso: se consigue a través de la documentación completa del proceso de RSL (en los formatos establecidos) y la difusión de los resultados, para que los lectores interesados puedan revisar el proceso y dar sus aportes.

##### **▪ 14.4.1 Selección de la literatura**

Una vez efectuada la búsqueda definitiva en las fuentes de datos elegidas, se procedió a realizar la selección de la literatura pertinente con el fin de identificar las principales guías de práctica clínica relevantes en el tema. Para tal efecto, se consolidaron las referencias obtenidas en un software para manejo de citas bibliográficas (Mendeley) que eliminó las duplicadas y facilitó el proceso de revisión (Lee et al., 1995). Las citas de las bases de datos de que no se pudieron ingresar en el software por tener un formato de traslado incompatible, se revisaron utilizando un procesador de texto estándar.

Para la selección de la literatura relevante se aplicaron los criterios de selección definidos al inicio de la revisión, solamente los estudios que cumplan todos los criterios de inclusión y que no tengan ninguno de los criterios de exclusión deben ser seleccionados. Se efectuaron estos tres pasos para la selección de la literatura biomédica:

1. Lectura de títulos
2. Lectura de resúmenes y
3. Lectura de artículos en texto completo.

Si durante la lectura de los resúmenes, el revisor determinó que el resumen del artículo ofrece dudas que impiden rechazarlo se procedió a obtener el texto completo del artículo para definir su selección.

Al finalizar el proceso, el grupo revisor reportó el resultado especificando para cada pregunta de investigación utilizando el formato “formato de reporte de resultados de la búsqueda definitiva versión 0” diligenciándolo completamente: las citas potencialmente relevantes que fueron identificadas (que se refiere a los mismos resultados descritos y diligenciados previamente en la columna “#referencias” del formato “formato de protocolo para la revisión de la literatura”; las citas que fueron excluidas (columna “citas excluidas-razones) con razones; y las citas que fueron seleccionadas para contextualizar la situación, para evaluación y síntesis (columna citas seleccionadas).

Únicamente las citas que quedaron seleccionadas pasaron al paso de evaluación y análisis de la evidencia científica (pasos H e I de este protocolo).

De igual manera, se documentaron los desacuerdos que se presentaron durante el proceso entre los expertos por la inclusión o exclusión de un título, un resumen o un artículo, especificando los motivos de los desacuerdos y la manera como se

resolvieron (Egger & Smith, 2001).

▪ 14.4.2 Evaluación de la evidencia científica

• Evaluación de estudios primarios y secundarios: La evaluación de la calidad de la evidencia es un paso fundamental para disminuir los sesgos y precisar la interpretación de los resultados de la revisión, y tendrá impacto en la graduación de la evidencia y en las recomendaciones que resulten (Grupo de trabajo sobre GPC, 2007).

Existen tres componentes en la evaluación de la evidencia Científica:

• Validez interna: se refiere al rigor metodológico de un estudio que controle las fuentes de error (sesgo, azar y factores de confusión).

• Resultados: incluye la evaluación de los resultados en cuanto a la significancia estadística, precisión, importancia y magnitud.

• Validez externa: se refiere a la medida en la cual los resultados del estudio se pueden extrapolar a las poblaciones de la GPC- contexto local - (colombiano, en este caso). Uno de los aspectos que se debe analizar es si los resultados de los estudios tenidos en cuenta dentro de la revisión sistemática son generalizables a la pregunta inicial.

### **14.5 Proceso metodológico para el análisis de resultados**

Para la evaluación y análisis de los documentos científicos encontrados en las diferentes bases de datos seleccionadas y que correspondan al tipo GUIA se utilizó el formato AGREE II, siguiendo el protocolo de evaluación de la literatura biomédica

AGREE II versión 2009.

Para disminuir sesgos, la evaluación se acompañó de dos expertos temáticos en forma independiente y definir el orden de evaluación en forma aleatoria (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2009). Cuando no hubo acuerdo en la evaluación, se tenía disponible un tercer evaluador independiente del grupo para resolver la falta de acuerdo, caso que no se presentó en el trabajo.

Al concluir el proceso de revisión sistemática se generó un reporte especificando las recomendaciones finales para cada una de las preguntas de investigación junto con un comentario sobre la implicación de la revisión actual para futuras investigaciones en el presente documento. Se reportaron también todos los aspectos del protocolo de RSL que se obtuvieron, así como todos los detalles de la búsqueda.

## **14.6 Resultados de la selección de la literatura general**

### **14.6.1 Resultados de la prueba piloto para reproducibilidad de la búsqueda de la literatura**

El día 25 de Marzo de 2014 a las 7pm se realiza prueba piloto con las diferentes bibliografías encontradas en los diferentes buscadores denominadas Citas potencialmente relevantes.

Se tomó una muestra aleatoria simple de 12 términos de las diferentes bases de datos.

El procedimiento consistió en:

1. Se abrió el Archivo de Excel denominado “ Formato de Reporte de Resultados de la Búsqueda definitiva Versión 3” donde se encuentran por libro u hoja cada buscador utilizado en el procedimiento de búsqueda de términos tales como:

AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality
NGC, National Guideline Clearinghouse
NICE, National Institute for Clinical Excellence
GUIA SALUD
CMA Infobase, Canadian Medical Association
CENETEC, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

- Paralelamente se abrió el archivo de Excel “Cuadro De Resultados Prueba Piloto” para diligenciar dicho formato el cual consta de (tabla No. 17):

**Tabla No. 17. Cuadro De Resultados Prueba Piloto**

PRUEBA PILOTO: BUSQUEDA DE LITERATURA	FECHA	BASE DE DATOS	PAGINA WEB	MeSH APROBADO UTILIZADO	REFERENCIA ESCOGIDA	CUMPLE CRITERIO DE BUSQUEDA SEGÚN PROTOCOLO ESTABLECIDO
			-			
			-			
			-		-	
			-		-	
			-		-	
			-		-	
			-		-	
			-		-	
			-		-	
			-		-	
			-		-	
			-		-	

- Se Registró la fecha en que se realiza la prueba
- Se registró el nombre de la base de datos por la que se va a comenzar y así sucesivamente al igual que en la tercera columna se registra la pagina web de dicha base de datos

5. Se eligió por sistema aleatoria simple el termino Mesh y se copia
6. Se abrió la página web de la base de datos
7. Se pegó el termino MeSH en el buscador de la base de datos y se da clic
8. Se abrió una nueva página donde Aparecen los resultados y en dicha página se comienza a buscar la referencia seleccionada
9. Se registró en el formato “Cuadro De Resultados Prueba Piloto” columna 6 SI **CUMPLE O NO CON EL CRITERIO DE BUSQUEDA SEGÚN PROTOCOLO ESTABLECIDO**
10. Dicho procedimiento se repitió con los 12 términos elegidos de manera aleatoria simple.
11. Los Resultado de la Prueba Piloto se resumen en la tabla 18:

Tabla No. 18. Resultados prueba piloto.

PRUEBA PILOTO: BUSQUEDA DE LITERATURA	FECHA	BASE DE DATOS	PAGINA WEB	MeSH APROBADO UTILIZADO	REFERENCIA ESCOGIDA	CUMPLE CRITERIO DE BUSQUEDA SEGÚN PROTOCOLO ESTABLECIDO
	27/02/2014	AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality	<a href="http://www.ahrq.gov/health-care-information/topics/topic-guidelines.html">http://www.ahrq.gov/health-care-information/topics/topic-guidelines.html</a>	Neonatal and Newborn Screening Methods	Ryan K, Bain BJ, Worthington D, James J, Plews D, Mason A, Roper D, Rees DC, de la Salle B, Streetly A, British Committee for Standards in Haematology. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. Br J Haematol. 2010 Apr;149(1):35-49	SI
	27/02/2014	NGC, National Guideline Clearinghouse	<a href="http://www.guideline.gov">http://www.guideline.gov</a>	biotinidase deficiency Confirmatory test	Bennett MJ, editor(s). Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screenings using tandem mass spectrometry. Washington (DC): National Academy of Clinical Biochemistry; 2009. 58 p	SI
	27/02/2014	NICE, National Institute for Clinical Excellence	<a href="http://www.nice.org.uk/Guidance/Topic">http://www.nice.org.uk/Guidance/Topic</a>	Neonatal and Newborn Screening Methods	<a href="http://publications.nice.org.uk/specialist-neonatal-care-quality-standard-qs4">http://publications.nice.org.uk/specialist-neonatal-care-quality-standard-qs4</a>	SI
	27/02/2014	GUIA SALUD	<a href="http://www.guiasalud.es">http://www.guiasalud.es</a>	phenylalanine levels phenylketonuria	<a href="http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedm/ex/apm-2012/apm126j.pdf">http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedm/ex/apm-2012/apm126j.pdf</a>	SI
	27/02/2014	CMA Infobase, Canadian Medical Association	<a href="http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm">http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm</a>	Neonatal Screening	Antidepressant use during pregnancy: considerations for the newborn exposed to SSRIs/SNRIs	SI
	27/02/2014	AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality	<a href="http://www.ahrq.gov/health-care-information/topics/topic-guidelines.html">http://www.ahrq.gov/health-care-information/topics/topic-guidelines.html</a>	inborn errors metabolism ambulatory care facilities	<a href="http://qualityindicators.ahrq.gov/Download/Modules/PSI/V21/psi_guide_rev2.pdf">http://qualityindicators.ahrq.gov/Download/Modules/PSI/V21/psi_guide_rev2.pdf</a>	SI
	04/03/2014	CENETEC, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	<a href="http://www.cenetec.salud.gob.mx/">http://www.cenetec.salud.gob.mx/</a>	propionic acidemia Tandem mass newborn screening	<a href="http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS_622_13_A_CIDEMIASORGANICAS/622GRR.pdf">http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS_622_13_A_CIDEMIASORGANICAS/622GRR.pdf</a>	SI
	04/03/2014	NGC, National Guideline Clearinghouse	<a href="http://www.guideline.gov">http://www.guideline.gov</a>	pku high risk patients	Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Lipid management in adults. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2011 Oct.	SI

				67 p. [86 references]	
04/03/2014	NICE, National Institute for Clinical Excellence	<a href="http://www.nice.org.uk/Guidance/Topic">http://www.nice.org.uk/Guidance/Topic</a>	phenylketonuria THERAPY	<a href="http://www.nice.org.uk/getinvolved/topicselection/considerationpanels/notreferred.jsp">http://www.nice.org.uk/getinvolved/topicselection/considerationpanels/notreferred.jsp</a>	SI
04/03/2014	GUIA SALUD	<a href="http://www.guiasalud.es">http://www.guiasalud.es</a>	manejo inicial fenilcetonuria	<a href="http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2012/apm126i.pdf">http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2012/apm126i.pdf</a>	SI
04/03/2014	AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality	<a href="http://www.ahrq.gov/health-care-information/topics/topic-guidelines.html">http://www.ahrq.gov/health-care-information/topics/topic-guidelines.html</a>	methylmalonic acidemia Confirmatory test	Bulas D, McGrane SL, Coley BD, Karmazyn B, Barr LL, Binkovitz LA, Dory CE, Garber M, Hayes LL, Keller MS, Kulkarni AV, Meyer JS, Milla SS, Myseros JS, Paidas C, Expert Panel on Pediatric Imaging. ACR Appropriateness Criteria® vomiting in infants up to 3 months of age. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2011. 9 p. [58 references]	SI
04/03/2014	NGC, National Guideline Clearinghouse	<a href="http://www.guideline.gov">http://www.guideline.gov</a>	methylmalonic acidemia false positive results	Bulas D, McGrane SL, Coley BD, Karmazyn B, Barr LL, Binkovitz LA, Dory CE, Garber M, Hayes LL, Keller MS, Kulkarni AV, Meyer JS, Milla SS, Myseros JS, Paidas C, Expert Panel on Pediatric Imaging. ACR Appropriateness Criteria® vomiting in infants up to 3 months of age. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2011. 9 p. [58 references]	SI

Resultado: Se obtuvo un 100% de coincidencia dentro de la búsqueda en la prueba piloto con la metodología utilizada.

### 14.6.2 Resultados de la selección de la literatura

La estrategia PECOTR dió como resultado la formulación de 39 preguntas las cuales fueron validadas y con base en estas se realizó la búsqueda sistemática de la literatura como se muestra en la Figura 1. El número de referencias obtenidas en los pasos iniciales de la búsqueda se muestra discriminado en el Anexo 2. Las referencias fueron importadas a *Mendeley reference manager* para realizar la eliminación de duplicados (Anexo 4). Se incluyeron en este estudio aquellas referencias de guías de práctica clínica únicamente, es decir, 251 guías (Anexo 5, archivo: Formato de Reporte de Resultados de la Búsqueda definitiva.xls)

Los sucesivos filtros de la literatura encontrada resultaron en 25 Guías de Práctica Clínica que cumplieron los criterios de inclusión según la estrategia PECOTR. Finalmente, al aplicar la herramienta AGREE II para determinar la calidad de cada guía, se obtuvieron 10 guías las cuales servirán para la formulación de recomendaciones de la mayor calidad posible (Anexo 6).

En cuanto a la herramienta AGREEII, el punto 21 (la guía ofrece criterios de monitorización y/o auditoría) se manejó a discreción puesto que no es relevante para la toma de decisiones en la selección de la literatura en este caso.

Las recomendaciones que se presentan se han graduado de acuerdo a la estrategia descrita en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (Ministerio de la Protección Social et al., 2010) la cual se ciñe al sistema GRADE para informar la calidad de la evidencia y la fuerza y dirección de las recomendaciones (Tabla 19).

**Tabla 19. Representación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones.**

<b>Calidad de la evidencia</b>	<b>Representación</b>	
Alta calidad	A	
Moderada calidad	B	
Baja calidad	C	
Muy baja calidad	D	
<b>Fuerza de las recomendaciones</b>	<b>Representación</b>	
Recomendación fuerte para uso de una intervención	↑↑	1
Recomendación débil para uso de una intervención	↑	2
Recomendación débil en contra del uso de una intervención	↓	-1
Recomendación fuerte en contra del uso de una intervención	↓↓	-2

### 14.6.3. Flujograma: Proceso revisión y selección de la literatura

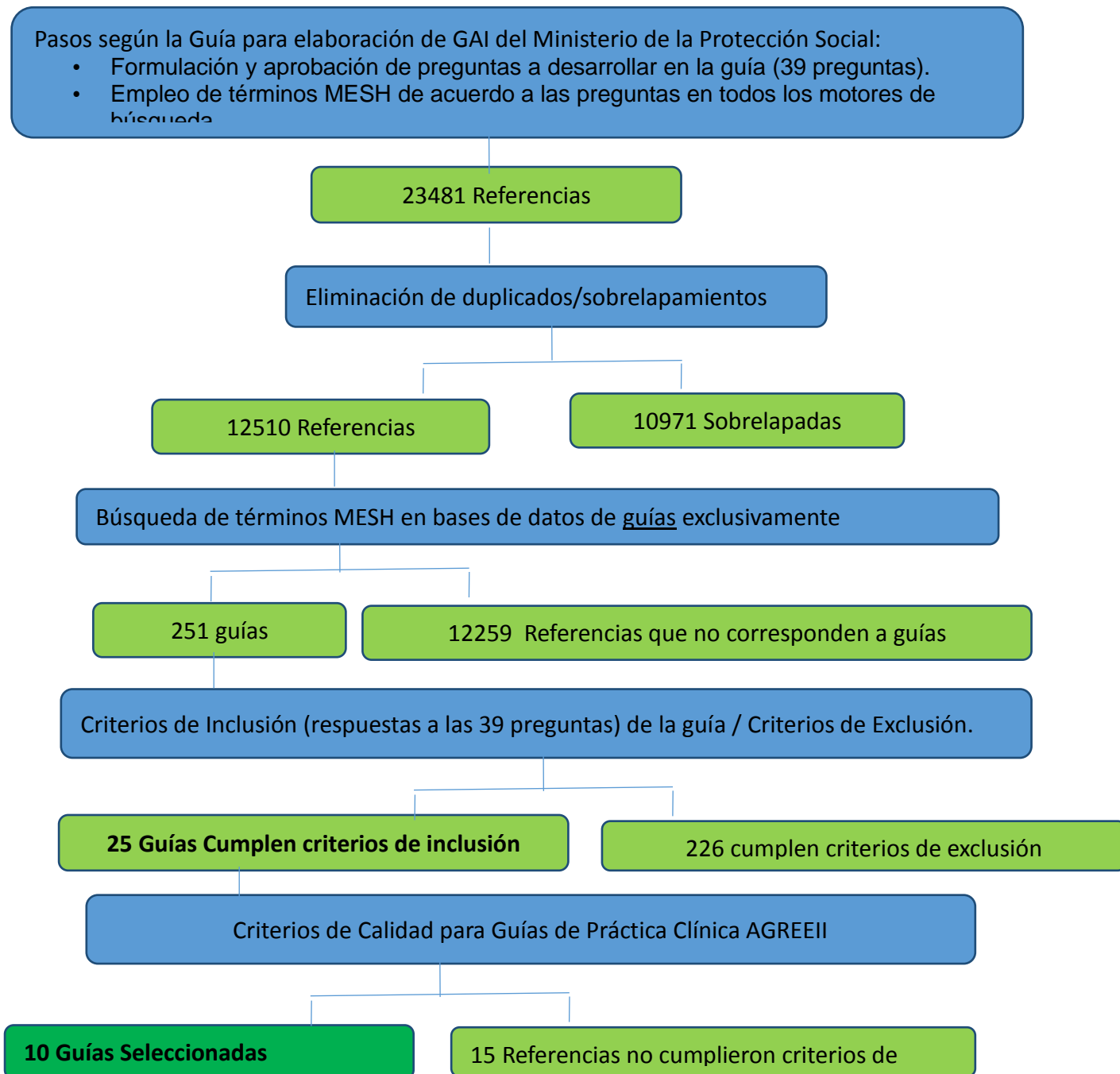


Figura 16. Proceso de Revisión y Selección de la literatura

## 14.7 Elaboración de las recomendaciones para la creación del programa de tamización

Empleando la literatura seleccionada en el paso anterior se procedió con la elaboración de las recomendaciones clínicas para la tamización, el diagnóstico y el manejo inicial de EIM en Colombia, las cuales se organizan en la Tabla 20.

**Tabla 20.** Recomendaciones para la tamización, diagnóstico y manejo inicial de errores innatos del metabolismo (EIM) seleccionado para la población infantil menor de un año para Colombia

RECOMENDACIONES	CALIDAD	FUERZA
<b>P1. ¿Cuáles EIM deben ser tamizados públicamente en Colombia?</b> Después de la revisión de la normativa para tamizaje neonatal ampliado en los EEUU, la cual recomienda la tamización de al menos 42 errores innatos del metabolismo (EIM) que cumplen con los criterios de Wilson y Junger para ser incluidos en programas de tamización en la población general (Dietzen et al., 2009), se puede establecer como recomendación para Colombia tamizar públicamente al menos 42 EIM. Sin embargo, en concordancia con la revisión sistemática de la literatura realizada dentro de elaboración de la GPC de Detección de anomalías congénitas en el recién nacido, <b>se reitera en la presente guía la recomendación inicial de realizar la tamización neonatal en la población general de Colombia de seis entidades (Déficit de Biotinidasa, Fenilcetonuria, Galactosemia, MCAD, Acidemia propiónica y Acidemia Metilmalónica) dentro de las primeras 48 horas de vida</b> (Alianza CINETS & Ministerio de la Protección Social, 2013).	B	↑↑
<b>P2. ¿Qué tecnología se debe utilizar para realizar la tamización pública en Colombia?:</b> Se recomienda para Colombia el empleo de Espectrometría de Masas en Tándem (MS/MS) para tamización pública de Fenilcetonuria, MCAD, Acidemia propiónica y Acidemia Metilmalónica. (Dietzen et al, 2009). Esta recomendación se basa en que MS/MS es la tecnología más eficiente y costo-efectiva disponible.	B	↑↑
Para la Galactosemia, los programas de tamización neonatal en otros países incluyendo EEUU utilizan la medición de la actividad enzimática de GALT (galactosa 1-fosfato uridiltransferasa) por ensayo fluorométrico. (ACMG ACT Sheets and Confirmatory Algorithms [Internet]. Bethesda (MD): American College of Medical Genetics; 2001 Available from: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55828/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55828/</a> ) Por lo tanto <b>se recomienda para tamización de Galactosemia Clásica en Colombia la medición de la Actividad enzimática de GALT (la determinación de niveles de Gal y Gal-P en sangre por MS/MS no detectan las deficiencias de GALE y GALK)</b> . El ensayo enzimático consiste en una modificación del test de Beutler (Fujimoto et al., 2000) con la cuantificación de la	A	↑↑

intensidad de fluorescencia. La actividad de GALT es monitoreada con la participación de fosfoglucomutasa y G6PDH. De cada reacción: Galactosa-1-P→Glucosa-1-P→6-fosfocluconato→ Ribulosa-5-P, resultan dos moléculas de NADP+. La intensidad de la fluorescencia (IF) del NADP+ se cuantifica a una longitud de onda de 360nm. IF de 300 es considerado como el punto de corte normal para recién nacidos. Valores de IF inferiores al 1% son altamente sugestivos de Galactosemia clásica, mientras valores entre el 1 y 10% sugieren otras variantes clínicas de Galactosemia. (Fujimoto et al., 2000)						
<b>Para la tamización de deficiencia de biotinidasa se recomienda el uso del ensayo enzimático en sangre seca</b> (dried blood spots) basado en ensayo colorimétrico (Heard, Secor McVoy, & Wolf, 1984) de la actividad de la biotinidasa. (Cowan, Blitzer, & Wolf, 2010)					<b>B</b>	↑↑
<b>Preguntas 3 a 8. ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización de masas en tándem de Deficiencia de Biotinidasa/ Fenilcetonuria/Galactosemia/MCAD/ Acidemia propiónica/Acidemia Metilmalónica</b>						
<b>ENTIDAD</b>	<b>METABOLITOS</b>	<b>iones [M+H]<sup>+</sup> (m/z)</b>	<b>REFERENCIA</b>	<b>CALIDAD</b>	<b>FUERZA</b>	
Deficiencia de Biotinidasa	Acilcarnitinas C5-OH, C3	318, 274	Dietzen et al.,2009	<b>A</b>	↑↑	
PKU	Fenilalanina,	222, 238	Dietzen et al.,2009	<b>A</b>	↑↑	
	Tirosina (baja o normal)				↑↑	
MCAD	Acilcarnitinas C 6, C8 y C10	316, 344, 372	Dietzen et al.,2009	<b>A</b>	↑↑	
Acidemia propiónica	Acilcarnitina c3	274	Dietzen et al.,2009	<b>A</b>	↑↑	
Acidemia metilmalónica	Acilcarnitina C3	274	Dietzen et al.,2009	<b>A</b>	↑↑	
Galactosemia Clásica	Galactosa Total	>4,3 a 10 mg/dL	S. González et al.,2009	<b>C</b>	↑↑	
CONDICIONES EXPERIMENTALES EN MS/MS: Se recomienda la derivatización química de los aminoácidos y las acilcarnitinas para lograr mayor sensibilidad y especificidad del MS/MS. Típicamente, la derivatización, esto es, la obtención de derivados butil-éster de estos analitos, se realiza utilizando cloruro de hidrógeno en butanol calentando a 65°C por 15 minutos. También se puede realizar el análisis directo sin derivatización. (Dietzen et al, 2009). Los analitos en su forma iónica son medidos y el resultado se expresa en forma de relación masa contra carga (m/z).					<b>B</b>	↑
Tanto para aminoácidos como para acilcarnitinas se recomienda el uso de un control interno con isótopos estables de aminoácidos y de acilcarnitinas. Si no hay disponible una preparación comercial de estos isótopos, se puede emplear un homólogo de masa cercana como control interno. Por ejemplo, d3-C16 puede ser usado para estimar las concentraciones de C16, C16:1, C16OH. Estos controles internos deben ser validados realizando la recuperación de calibradores de acilcarnitinas no isotópicos de masa conocida. Los controles internos deben ser analizados con cada espécimen.					<b>A</b>	↑↑
<b>P9: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Deficiencia de Biotinidasa dentro de la detección?</b> Aproximadamente 50% de falsos positivos se deben a prematuridad, inadecuada manipulación de las muestras y posible exposición de estas a excesivo calor o humedad (Cowan et al., 2010)					<b>B</b>	↑↑
<b>P10: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Fenilcetonuria dentro de la detección?:</b> Muchos medicamentos y artificios dietarios afectan los resultados en el análisis de aminoácidos (por ejemplo, aumento en glicina por ácido valproico). La contaminación bacteriana potencia la conversión de glutamina y asparagina en ácidos glutámico y aspártico, y la conversión de cistationina a homocisteína. En cuanto a muestras de suero, la hemólisis y/o contaminación de plasma/suero con células sanguíneas puede llevar a la elevación de varios aminoácidos en la muestra. (Dietzen et al, 2009)					<b>A</b>	↑↑

<p><b>P11: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Galactosemia dentro de la detección?:</b> El deterioro de la enzima por la humedad da lugar a falsos positivos, así como el <i>quenching</i> por la hemoglobina (Fujimoto et al., 2000).</p>	A	↑↑												
<p><b>P12: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para MCAD dentro de la detección?:</b> Medicamentos como Acido valproico, cefotaxime, ácido pivalico, entre otros, producen falsos positivos en la tamización tanto por MS/MS como por otras técnicas de laboratorio. Otros compuestos exógenos (metabolitos de medicamentos, aditivos de alimentos, dextrosa IV) pueden resultar en la aparición de picos con valores m/z muy próximos o sobrelapados con aquellas acilcarnitinas de significancia diagnóstica. Una alta ingesta de ácidos grasos (por ejemplo, una dieta cetogénica) puede llevar a falsos positivos en la interpretación (Dietzen et al, 2009).</p>	A	↑↑												
<p><b>P13, P14: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Metilmalónica /Acidemia propiónica dentro de la detección?:</b> Medicamentos como Acido valproico, cefotaxime, ácido pivalico, entre otros, producen falsos positivos en la tamización tanto por MS/MS como por otras técnicas de laboratorio. Otros compuestos exógenos (metabolitos de medicamentos, aditivos de alimentos, dextrosa IV) pueden resultar en la aparición de picos con valores m/z muy próximos o sobrelapados con aquellas acilcarnitinas de significancia diagnóstica. Una alta ingesta de ácidos grasos (por ejemplo, una dieta cetogénica) puede llevar a falsos positivos en la interpretación. (Dietzen et al, 2009). En cuanto a la interpretación de los ácidos orgánicos, factores dietarios como la suplementación parenteral con triglicéridos de cadena media, pueden producir artificios. Medicamentos como ácido valproico y aspirina deben ser reportados en la historia para evitar interpretación errada. Se debe evitar la contaminación bacteriana de los especímenes. (Dietzen et al, 2009).</p>	A	↑↑												
<p><b>P15: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Deficiencia de Biotinidasa?</b> La prueba confirmatoria es la medición de la actividad biotinidasa en suero + ácidos orgánicos en orina por cromatografía de gases por espectrometría de masas donde se pueden detectar los ácidos 3-hidroxisovalérico, láctico, 3-metilcrotonilglicina, 3-hidroxi propionato, propionato y metilcitrato. Se recomienda medir la actividad de carboxilasas seleccionadas simultáneamente con la medición de la actividad de biotinidasa para excluir la deficiencia múltiple de carboxilasa (Dietzen et al, 2009). Los puntos de corte se han establecido de la siguiente manera(Cowan et al., 2010): Cabe anotar que para su evaluación diagnóstica, a todas las muestras sospechosas para deficiencia de biotinidasa se les debe probar la presencia de sustancias que interfieren la prueba tal como las sulfas (contraindicadas en el embarazo y en neonatos), las cuales causan resultados falsos-negativos. (Cowan et al., 2010)</p>	A	↑↑												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="170 1013 821 1040">Categoría</th> <th data-bbox="821 1013 1453 1040">Actividad enzimática nmol/min/mil suero</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="170 1040 821 1068">No afectados</td> <td data-bbox="821 1040 1453 1068">7.57 ± 1.4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="170 1068 821 1096">Portadores</td> <td data-bbox="821 1068 1453 1096">3.49 ± 0.72</td> </tr> <tr> <td data-bbox="170 1096 821 1123">Profunda deficiencia + signos clínicos</td> <td data-bbox="821 1096 1453 1123">0.12 ± 0.18</td> </tr> <tr> <td data-bbox="170 1123 821 1151">Profunda deficiencia sin signos clínicos (neonato)</td> <td data-bbox="821 1123 1453 1151">0.19 ± 0.16</td> </tr> <tr> <td data-bbox="170 1151 821 1187">Deficiencia parcial</td> <td data-bbox="821 1151 1453 1187">1.47 ± 0.41</td> </tr> </tbody> </table>	Categoría	Actividad enzimática nmol/min/mil suero	No afectados	7.57 ± 1.4	Portadores	3.49 ± 0.72	Profunda deficiencia + signos clínicos	0.12 ± 0.18	Profunda deficiencia sin signos clínicos (neonato)	0.19 ± 0.16	Deficiencia parcial	1.47 ± 0.41		
Categoría	Actividad enzimática nmol/min/mil suero													
No afectados	7.57 ± 1.4													
Portadores	3.49 ± 0.72													
Profunda deficiencia + signos clínicos	0.12 ± 0.18													
Profunda deficiencia sin signos clínicos (neonato)	0.19 ± 0.16													
Deficiencia parcial	1.47 ± 0.41													
<p><b>P16: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Fenilcetonuria?</b> Se recomienda realizar análisis de aminoácidos en plasma, generalmente se emplea cromatografía de intercambio iónico y detección fotométrica de los cromóforos aminoácido-ninhidrina. Se encontrará fenilalanina elevada y tirosina normal o disminuida (Dietzen et al, 2009)</p>	A	↑↑												
<p>Se requiere medir la actividad de Dihidrobiopterina reductasa para evaluar la integridad del metabolismo de la tetrahidrobiopterina. Si el metabolismo está integro, el paciente es respondedor a terapia con dihidrocloruro de sapropterina (BH4) (Dietzen et al, 2009).</p>	A	↑↑												
<p><b>P17: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Galactosemia?:</b></p>	A	↑↑												

El Gold standard para el diagnóstico de Galactosemia Clásica es la medición de la actividad enzimática de GALT en eritrocitos. Este ensayo mide el consumo de UDP- glucosa por espectrofotometría. El punto de corte esperado para Galactosemia Clásica es < 6 umol/h/gHb. (Saudubray & Charppentier, 2001)		
El estudio molecular del gen GALT se recomienda como apoyo en la confirmación del diagnóstico, pues permite diferenciar la Galactosemia clásica verdadera de otras variantes (ej. Duarte) con implicaciones en el tratamiento. (Saudubray & Charppentier, 2001).	<b>B</b>	↑↑
<b>P18: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de MCAD?:</b> Se recomienda medición en plasma de acilcarnitinas C6, C8, C10 (elevación preponderante de octanoilcarnitina -C8-) y ácidos orgánicos en orina (ácidos dicarboxílicos de cadena media, bajos cuerpos cetónicos, hexanoilglicina, suberilglicina, 3-fenilpropionilglicina. (Dietzen et al, 2009) La MCAD se confirma también de manera confiable por prueba genética molecular para la mutación c.985A>G. Esta mutación se presenta en el 63% de los alelos mutados en casos detectados por tamización neonatal (Dietzen et al, 2009).	<b>A</b>	↑↑
La MCAD se confirma también de manera confiable por prueba genética molecular para la mutación c.985A>G. Esta mutación se presenta en el 63% de los alelos mutados en casos detectados por tamización neonatal (Dietzen et al, 2009).	<b>A</b>	↑↑
<b>P19: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Propiónica:</b> La prueba de confirmación del diagnóstico es la detección de la actividad enzimática deficiente de PCC (propionil-CoA carboxilasa) (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2013)	<b>C</b>	↑↑
<b>P20: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Metilmalónica?:</b> El diagnóstico de certeza de Acidemia metilmalónica aislada se basa en el análisis de ácidos orgánicos en plasma y/o orina mediante cromatografía líquida de gases por espectrometría de masas. Posteriormente se evalúa la respuesta a vitamina B12, análisis de complementación somática y la incorporación 14C-propionato (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2013)	<b>C</b>	↑
Para definir si un paciente con acidemia metilmalónica tiene una variedad respondedora a la vitamina B12 se debe realizar una prueba: Se aplica solamente en pacientes clínicamente estables con el mismo tratamiento por lo menos un mes. Si el paciente recibió cobalamina, debe ser suspendida por un mes antes de la prueba, si el paciente se deteriora, reiniciar la vitamina B12 y posponer la prueba. Nota: Como regla general los pacientes con excreción de ácido metilmalónico mayor de 10,000 mmol/mol creatinina y los que son clínicamente inestables raramente responden a la vitamina B12. Se toman concentraciones basales: al menos tres muestras deben ser recolectadas en diferentes días. La concentración plasmática puede utilizarse solo si se dispone de una prueba sensible (ensayo de dilución de isotopos estable) Aplicar 1.0 mg de hidroxicobalamina (OH- Cbl) intramuscular por tres días consecutivos Después de la inyección de cobalamina, recolectar muestras de orina o plasma en días alternos por 10 días Las muestras de orina o plasma deben ser analizadas en el mismo corrimiento por un laboratorio con reconocido esquema de control de calidad para ácido metilmalónico utilizando CG-EM Una disminución del promedio de la concentración plasmática o urinario de más del 50% debe considerarse como una respuesta positiva (Acidemias, 2013).	<b>A</b>	↑↑
<b>P21: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Deficiencia de Biotinidasa?:</b> Pacientes mayores a 2	<b>C</b>	↑↑

meses de edad pueden presentar síntomas iniciales que reflejan compromiso del SNC, generalmente convulsiones e hipotonía. Otras manifestaciones son eczema y alopecia (Cowan et al., 2010).		
<b>P22: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Fenilcetonuria?</b> Pacientes con alteración en el neurodesarrollo o encefalopatía crónica (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2012) y aquellos con cambios en la pigmentación de ojos y cabello (ojos y cabello claro en un recién nacido o niño de padres sin estas características).	C	↑↑
<b>P23: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Galactosemia ?</b> : Los recién nacidos afectados tienen un fenotipo normal y posterior a la ingesta de leche materna, la cual contiene abundante galactosa, se presenta la sintomatología: emesis, diarrea, ictericia a expensas de bilirrubina indirecta, catarata bilateral congénita, hepato-esplenomegalia, anemia, disfunción tubular renal, insuficiencia hepática, trastorno de la coagulación, acidosis metabólica, albuminuria, sepsis por E coli y retraso del crecimiento. En la Galactosemia Clásica existe adicionalmente compromiso del sistema nervioso central que se manifiesta como letargia, irritabilidad e hipotonía. (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012).	C	↑↑
<b>P24: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar MCAD?</b> Pacientes con hipoglicemia hipocetósica, falla hepática y encefalopatía hepática deben ser estudiados para MCAD (Dietzen et al, 2009).	A	↑↑
<b>P25: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Propiónica?</b> : La sintomatología de las acidemias orgánicas es inespecífica. Los signos asociados a la Acidemia propiónica son vómitos recurrentes, letargia, cetosis, neutropenia, trombocitopenia, hipogamaglobulinemia, retardo en el crecimiento e intolerancia a las proteínas. Esta sintomatología es precipitada por eventos de estrés catabólico tales como infección, traumatismo o cirugía. Se recomienda considerar como diagnóstico diferencial a las acidemias orgánicas en todo recién nacido previamente sano que presente deterioro súbito con pobre alimentación, vómitos y somnolencia (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2013).	C	↑↑
<b>P26: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Metilmalónica?</b> : Los signos asociados a la Acidemia metilmalónica son, como en la Acidemia propiónica, inespecíficos: emesis persistente, letargia, cetosis, neutropenia, trombocitopenia, hipogamaglobulinemia, retardo en el crecimiento e intolerancia a las proteínas. Esta sintomatología es precipitada por eventos de estrés catabólico tales como infección, traumatismo o cirugía. Se recomienda considerar como diagnóstico diferencial a las acidemias orgánicas en todo recién nacido previamente sano que presente deterioro súbito con pobre alimentación, vómitos y somnolencia (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2013).	C	↑↑
<b>P27: ¿Cuáles son los paraclicnicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa al examen clínico?</b> Ante un paciente con cuadro sugestivo de EIM que curse con acidosis metabólica, se recomienda Lactato (Cowan et al., 2010); Amonio (hiperamoniemia), propiónico, 3-OH isovalérico, tiglicina, 3-metilcrotonilglicina y metilcitrato (Cowan et al., 2010). Niveles séricos de cuerpos cetónicos (Cowan et al., 2010); Medición de ácidos orgánicos en orina por cromatografía líquida de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS) encontrando como marcadores los ácidos 3-OH propiónico, 3-OH isovalérico, tiglicina, 3-metilcrotonilglicina y metilcitrato. (12)	C	↑↑
<b>P28: ¿Cuáles son los paraclicnicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Fenilcetonuria al examen clínico?</b> Se recomienda Análisis de aminoácidos en plasma: se realiza generalmente por cromatografía de intercambio iónico y detección fotométrica de los cromóforos aminoácido-ninhidrina. En PKU se espera obtener niveles elevados de Fenilalanina y niveles normales o bajos de Tirosina (Dietzen et al, 2009)	A	↑↑
<b>P29: ¿Cuáles son los paraclicnicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Galactosemia al examen clínico?</b> : Se deben solicitar Bilirrubinas, Transaminasas Y Tiempos de Coagulación, Hemoleucograma completo, Uronálisis (detectar albuminuria, acidosis tubular renal), Electrolitos (hipokalemia,	C	↑↑

hipofosfatemia, debidos al síndrome renal de Fanconi), Gases arteriales preferiblemente sanguíneos, Urocultivo , Hemocultivos y glucemia (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012).		
<b>P30: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para MCAD al examen clínico?:</b> Uroanálisis, Niveles séricos de Cuerpos cetónicos, Glicemia, acilcarnitinas C6, C8, C10, Ácidos orgánicos en orina, En el contexto de una aciduria dicarboxílica la orina de los individuos afectados es relativamente hipocetósica, por lo tanto dentro de los paraclínicos de primera línea a solicitar es un uroanálisis completo (identificación de cuerpos cetónicos en orina) (Dietzen et al, 2009).	<b>A</b>	↑↑
La ausencia de cuerpos cetónicos urinarios no excluye la presencia de cetonas en sangre, dado que la MCAD inhibe la mayoría pero no toda la cetosis. Una cetonemia significativa (3-5 mM) puede existir antes de que la cetosis sea evidente en orina (Dietzen et al, 2009).	<b>A</b>	↑↑
Ante la sospecha diagnóstica, se solicita la medición por GC/MS de acilcarnitinas C6, C8, C10 y ácidos orgánicos en orina (ácidos dicarboxílicos de cadena media, bajos cuerpos cetónicos, hexanoilglicina, suberilglicina, 3-fenilpropionilglicina. Estos mismos también son marcadores de seguimiento (Dietzen et al, 2009).	<b>A</b>	↑↑
<b>P31: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Propiónica al examen clínico?</b> Amonio sérico: Los niveles de amonio se encontrarán elevados. Se debe tener en cuenta que los niveles capilares de amonio en neonatos son más altos que en adultos: en el primer día de vida el rango es 30-144mumol/L mientras que en el quinto día de vida es de 31-104mumol/L. El amonio arterial es más bajo en general (38-89 mumol/l) (Colombo et al., 1984).	<b>C</b>	↑↑
Hemoleucograma con plaquetas y leucocitos, Gases arteriales, electrolitos séricos, glucosa, cetonas en orina. Las alteraciones de estos estudios, permiten tener un nivel de sospecha alto ante una enfermedad de este tipo, específicamente la presencia de acidosis metabólica con brecha aniónica ensanchada, hipoglucemia y cetosis (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2013)...	<b>C</b>	↑↑
Medición por GC/MS de ácidos orgánicos en orina, específicamente 3-OH propiónico, tigilil-glicina, metilcitrato. Estos ácidos orgánicos son también marcadores de seguimiento (Dietzen et al, 2009).	<b>A</b>	↑↑
<b>P32: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalónica al examen clínico?</b> Amonio sérico: Los niveles de amonio se encontrarán elevados (Colombo et al., 1984). Hemoleucograma con plaquetas y leucocitos, Gases arteriales, electrolitos séricos, glucosa, cetonas en orina.	<b>C</b>	↑↑
Las alteraciones de estos estudios, permiten tener un nivel de sospecha alto ante una enfermedad de este tipo, específicamente la presencia de acidosis metabólica con brecha aniónica ensanchada, hipoglucemia y cetosis (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2013). Ácidos orgánicos en orina por GC/MS (ácido metilmalónico, 3-OH propiónico, tigilil-glicina, metilcitrato) (Dietzen et al, 2009)	<b>A</b>	↑↑
<b>P33: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Deficiencia de Biotinidasa?:</b> Concomitante con el pertinente manejo de las complicaciones y la acidosis metabólica, se recomienda el inicio de biotina 5 - 20 mg/día (disponible para vía oral, intramuscular, o intravenosa según las condiciones del paciente) (Cowan et al., 2010).	<b>C</b>	↑↑

<p><b>Para tratamiento inicial en la emergencia general para EIM inespecífico:</b> Las siguientes recomendaciones son generales y no específicas para cada enfermedad. Se deben instaurar y mantener hasta que se aclare el diagnóstico y se de el tratamiento indicado y específico: 1) Aporte de líquidos: en general, el aporte debe favorecer la poliuria (contraindicado en edema cerebral o insuficiencia renal). 2) Interrumpir todo tipo de alimentación tradicional las primeras 24 horas (siempre y cuando no exista contraindicación establecida, ver recomendaciones específicas por EIM). 3) Asegurar un aporte calórico adecuado, mediante glucosa IV con un flujo de glucosa entre 6 y 8 mg/kg/minuto (90 a 115 ml/kg/día de glucosa 10%). Esto no ser suficiente en pacientes con acidemias orgánicas o trastornos del ciclo de la urea y está contraindicado en caso de deficiencia de piruvato deshidrogenasa o en MELAS; en esos casos, el equilibrio ácido-básico y el ácido láctico son los indicadores de alarma. 4) Suspensión del aporte de todo otro azúcar que no sea glucosa por estas 24 horas iniciales mientras se aclara el diagnóstico. 5) Al reiniciar la alimentación luego de las primeras 24 horas, hacerlo con 0,5 g/kg./día e incrementar lentamente, subiendo de a 0,5 g/kg cada 24 o 48 horas controlando el equilibrio ácidobásico y el amonio (nota: "Tener muy en cuenta que si durante las primeras 24 h de establecidas las medidas aquí mencionadas el paciente mejora y al reiniciar la alimentación desmejora nuevamente, es altamente probable que padezca un error innato del metabolismo intermedio. Si por alguna razón no cuenta con las muestras iniciales: <i>tómelas en este momento</i>"). 6) Adicionar al tratamiento inicial: a) Carnitina 50 mg/kg/día (detoxificante en trastornos de la oxidación grasa, acidemias orgánicas y trastornos del ciclo de la urea). b) Vitamina B12,1 mg IM/día (coenzima en algunos pacientes con acidemia metilmalónica). c) Biotina 5-20 mg/día (coenzima en acidemia propiónica, deficiencia de biotinidasa o múltiple de carboxilasas) (Bay &amp; Massaro, 2007).</p>	<b>C</b>	⇑⇑
<p><b>P34: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Fenilcetonuria?</b> Se debe iniciar tratamiento tan pronto como sea posible no más allá de los 10 días posterior a tener el diagnóstico de PKU (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2012).</p>	<b>C</b>	⇑
<p><b>Para tratamiento inicial en la emergencia general para EIM inespecífico:</b> Las siguientes recomendaciones son generales y no específicas para cada enfermedad. Se deben instaurar y mantener hasta que se aclare el diagnóstico y se de el tratamiento indicado y específico: 1) Aporte de líquidos: en general, el aporte debe favorecer la poliuria (contraindicado en edema cerebral o insuficiencia renal). 2) Interrumpir todo tipo de alimentación tradicional las primeras 24 horas (siempre y cuando no exista contraindicación establecida, ver recomendaciones específicas por EIM). 3) Asegurar un aporte calórico adecuado, mediante glucosa IV con un flujo de glucosa entre 6 y 8 mg/kg/minuto (90 a 115 ml/kg/día de glucosa 10%). Esto no ser suficiente en pacientes con acidemias orgánicas o trastornos del ciclo de la urea y está contraindicado en caso de deficiencia de piruvato deshidrogenasa o en MELAS; en esos casos, el equilibrio ácido-básico y el ácido láctico son los indicadores de alarma. 4) Suspensión del aporte de todo otro azúcar que no sea glucosa por estas 24 horas iniciales mientras se aclara el diagnóstico. 5) Al reiniciar la alimentación luego de las primeras 24 horas, hacerlo con 0,5 g/kg./día e incrementar lentamente, subiendo de a 0,5 g/kg cada 24 o 48 horas controlando el equilibrio ácidobásico y el amonio (nota: "Tener muy en cuenta que si durante las primeras 24 h de establecidas las medidas aquí mencionadas el paciente mejora y al reiniciar la alimentación desmejora nuevamente, es altamente probable que padezca un error innato del metabolismo intermedio. Si por alguna razón no cuenta con las muestras iniciales: <i>tómelas en este momento</i>"). 6) Adicionar al tratamiento inicial: a) Carnitina 50 mg/kg/día (detoxificante en trastornos de la oxidación grasa, acidemias orgánicas y trastornos del ciclo de la urea). b) Vitamina B12,1 mg IM/día (coenzima en algunos pacientes con acidemia metilmalónica). c) Biotina 5-20 mg/día (coenzima en acidemia propiónica, deficiencia de biotinidasa o múltiple de carboxilasas) (Bay &amp; Massaro, 2007).</p>	<b>C</b>	⇑⇑
<p>En el manejo inicial más eficaz para la fenilcetonuria es iniciar tratamiento dietético en todos los pacientes con niveles de fenilalanina (Phe) sérica persistentes mayores a 6 mg/dL y de tirosina (Tyr) bajo con una relación Phe/Tyr &gt;3. Los pacientes con niveles de Phe entre 2 a 6 mg/dL continúan en seguimiento. De acuerdo a las características clínicas se deben hacer seguimientos de Phe para mantener esta dentro de los rangos seguros mínimos para permitir la</p>	<b>B</b>	⇑⇑

maduración del Sistema Nervioso Central (SNC) igualmente se debe medir la Tyr en sangre como parte del seguimiento bioquímico. Se recomienda lactancia materna (o fórmula láctea) más el sustituto proteico, este último luego de suspender la lactancia materna representará el 80% de los aportes de las recomendaciones proteicas. La tolerancia de Phe es individual de cada paciente y para cada uno se debe calcular (Chiesa, Fraga, Prieto, & Pardo, 2012).		
De acuerdo a las características clínicas se deben hacer seguimientos de Phe para mantener esta dentro de los rangos seguros mínimos para permitir la maduración del Sistema Nervioso Central (SNC) igualmente se debe medir la Tyr en sangre como parte del seguimiento bioquímico. Se recomienda lactancia materna (o fórmula láctea) más el sustituto proteico, este último luego de suspender la lactancia materna representará el 80% de los aportes de las recomendaciones proteicas. La tolerancia de Phe es individual de cada paciente y para cada uno se debe calcular (20).	C	↑
Se recomienda prescribir dieta baja en Phe con suplementación de Tyr y proteína. Los niveles de Phe deben ser monitorizados semanalmente durante los primeros 4 años de vida del paciente (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2012).	C	↑
Se recomienda mantener los niveles sanguíneos de Phe durante el primer año de vida entre 120 a 308 $\mu\text{mol/L}$ . (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2012).	C	↑
Se recomienda además de la restricción dietaria, el consumo diario de un suplemento de aminoácidos esenciales libres o con bajo contenido de Phe y otros nutrientes que puedan estar deficientes en el régimen restrictivo (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2012).	C	↑
El uso de la sapropterina debe ser reservado únicamente a aquellos pacientes quienes presentan formas PKU respondedoras a la tetrahidrobiopterina (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2012).	C	↑↑
Se recomienda la exclusión de alimentos con alto contenido proteico con alto contenido de Phe (carnes rojas, pescados, queso y huevos). Sin embargo al ser un aminoácido esencial debe ser sustituido con alimentos que contengan concentraciones bajas de Phe (papas y cereales). Igualmente se recomiendan alimentos con muy bajas concentraciones de Phe (frutas, verduras, grasas naturales y azúcar) (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2012).	C	↑
Se recomienda seguimiento de evaluación nutricional al paciente con PKU (concentraciones de Phe y Tyr en sangre, aumento de peso, índice de masa corporal), seguimiento del rendimiento neuropsicológico, medidas de inteligencia, medidas de conducta alimentaria, medidas de calidad de vida, muerte (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2012).	A	↑↑
<b>P35: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Galactosemia?:</b> Se recomienda interrumpir la lactancia materna o la ingestión de fórmula que contenga algún contenido de galactosa aun cuando de sospeche la entidad Galactosemia en el periodo posnatal o se tenga un resultado positivo en la tamización. Esta interrupción puede interrumpir la intoxicación aguda pero no evita las complicaciones a largo plazo (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012).	C	↑
<b>Para tratamiento inicial en la emergencia general para EIM inespecífico:</b> Las siguientes recomendaciones son generales y no específicas para cada enfermedad. Se deben instaurar y mantener hasta que se aclare el diagnóstico y se de el tratamiento indicado y específico: 1) Aporte de líquidos: en general, el aporte debe favorecer la poliuria (contraindicado en edema cerebral o insuficiencia renal). 2) Interrumpir todo tipo de alimentación tradicional las primeras 24 horas (siempre y cuando no exista contraindicación establecida, ver recomendaciones específicas por EIM). 3) Asegurar un aporte calórico adecuado, mediante glucosa IV con un flujo de glucosa entre 6 y 8 mg/kg/minuto (90 a 115 ml/kg/día de glucosa 10%). Esto no ser suficiente en pacientes con acidemias orgánicas o trastornos del ciclo de la urea y está contraindicado en caso de deficiencia de piruvato deshidrogenasa o en MELAS; en esos casos, el	C	↑↑

<p>equilibrio ácido-básico y el ácido láctico son los indicadores de alarma. 4) Suspensión del aporte de todo otro azúcar que no sea glucosa por estas 24 horas iniciales mientras se aclara el diagnóstico. 5) Al reiniciar la alimentación luego de las primeras 24 horas, hacerlo con 0,5 g/kg/día e incrementar lentamente, subiendo de a 0,5 g/kg cada 24 o 48 horas controlando el equilibrio acidobásico y el amonio (nota: "Tener muy en cuenta que si durante las primeras 24 h de establecidas las medidas aquí mencionadas el paciente mejora y al reiniciar la alimentación desmejora nuevamente, es altamente probable que padezca un error innato del metabolismo intermedio. Si por alguna razón no cuenta con las muestras iniciales: <i>tómelas en este momento</i>"). 6) Adicionar al tratamiento inicial: a) Carnitina 50 mg/kg/día (detoxificante en trastornos de la oxidación grasa, acidemias orgánicas y trastornos del ciclo de la urea). b) Vitamina B12, 1 mg IM/día (coenzima en algunos pacientes con acidemia metilmalónica). c) Biotina 5-20 mg/día (coenzima en acidemia propiónica, deficiencia de biotinidasa o múltiple de carboxilasas) (Bay &amp; Massaro, 2007).</p>		
<p>Se recomienda iniciar tratamiento de suspensión de la galactosa de la dieta del paciente con un diagnóstico presuntivo de galactosemia clásica, aun cuando no se tenga la prueba confirmatoria (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012).</p>	<b>C</b>	↑
<p>Se recomienda realizar el monitoreo clínico, bioquímico y metabólico de acuerdo al estado clínico del paciente diagnosticado con galactosemia clásica. (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012).</p>	<b>C</b>	↑
<p>Se recomienda utilizar la medición de Galactosa 1-fosfato en eritrocitos siendo este el método más confiable para la medición del cumplimiento de la dietoterapia (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012).</p>	<b>C</b>	↑
<p>Se debe establecer una dietoterapia específica a los pacientes lactantes cuya actividad enzimática GALT sea menor al 10% de la actividad del control y cuya galactosa 1 -fosfato en eritrocitos sea menor a 10 mg/dL (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012).</p>	<b>C</b>	↑
<p>Se recomienda realizar examen oftalmológico desde el primer momento del diagnóstico inicial de galactosemia y anualmente del segmento anterior con lámpara hendidura y fundoscopia indirecta con pupilas dilatadas. (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012).</p>	<b>C</b>	↑↑
<p>Se recomienda la realización de una FSH y valores sanguíneos de estradiol en todas las niñas pre púberes con galactosemia clásica. (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012).</p>	<b>C</b>	↑↑
<p>Se recomienda realizar resonancia nuclear magnética cerebral en todos los pacientes que presentan problemas del desarrollo para seguimiento del daño cerebelar. (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012).</p>	<b>C</b>	↑
<p>Se recomienda la remisión de los pacientes con galactosemia clásica con retraso en el desarrollo al servicio de terapia de rehabilitación a fin de garantizar una intervención temprana y desarrollar habilidades sociales adecuadas para el paciente. (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012).</p>	<b>C</b>	↑
<p>Durante los seguimientos del paciente con galactosemia clásica se recomienda utilizar algunos indicadores de diagnóstico como: peso/edad para la desnutrición aguda, peso/talla para la desnutrición crónica, circunferencia del brazo/edad para evaluación de las reservas calórica y proteica, perímetro cefálico/edad y seguimiento del score Z. (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012). Se recomienda que los hidratos de carbono deban constituir del 50 al 55% de la energía requerida. (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012).</p>	<b>C</b>	↑
<p>Se recomienda que el plan alimentario del paciente con galactosemia clásica debe ser individualizado considerando todas las fuentes de galactosa exógena y los tipos de procesamiento del alimento (esto último disminuye los niveles de galactosa: ej. Congelación, escaldado, deshidratado, conserva, horneado en microondas). Se debe también calcular la ingesta de galactosa en los diferentes grupos de alimentos que consume el paciente (ver producto y contenido de galactosa de acuerdo a las recomendaciones mínimas de galactosa (lactantes 50 – 200 mg/día; niños preescolares 150 – 200 mg/día, estableciéndose como una dieta muy estricta en galactosa los 40 mg/día) (18). La terapia nutricional</p>	<b>C</b>	↑↑

debe adecuarse a la respuesta metabólica de cada paciente en particular y a sus comorbilidades y complicaciones (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012).			
<b>PRODUCTO</b>	<b>CONTENIDO DE GALACTOSA</b>		
Leche de vaca	18.000mg/DI		
Leche MATERNA	12.222mg/DI		
Caseína 100g	184mg		
Hidrolizado de caseína	60-70 mg/L		
Formula infantil con base en asilado de proteína se soya	11.1mg/L		
Formulas elementales	0		
La terapia nutricional debe adecuarse a la respuesta metabólica de cada paciente en particular y a sus comorbilidades y complicaciones (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012).			
<b>P36: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la MCAD?</b> En las guías seleccionadas no se encontró evidencia para dar respuesta a esta pregunta, sin embargo el tratamiento inicial para MCAD se traduce principalmente en evitar los periodos prolongados de ayuno y prevenir la descompensación metabólica durante el estrés agudo (ej. infecciones agudas) (Saudubray & Chappentier, 2001). Al evitar la lipólisis se disminuye notablemente la oxidación de ácido grasos (lo que originaría la descompensación metabólica) por lo que se recomienda en el manejo agudo iniciar con bebidas con cantidades apropiadas de glucosa ante el primer signo de enfermedad continuado su ingesta cada 2 a 3 horas hasta inicio de la mejoría (Dixon & Leonard, 1992). Si no hay tolerancia de la vía oral por parte del paciente o este se deteriora se recomienda remisión urgente al hospital con una vía intravenosa permeable con glucosa IV a una dosis de 6-12 mg/Kg/minuto dependiendo de la edad (tasa fisiológica de producción de glucosa hepática)(Dixon & Leonard, 1992).		C	↑↑
<b>Para tratamiento inicial en la emergencia general para EIM inespecífico:</b> Las siguientes recomendaciones son generales y no específicas para cada enfermedad. Se deben instaurar y mantener hasta que se aclare el diagnóstico y se de el tratamiento indicado y específico: 1) Aporte de líquidos: en general, el aporte debe favorecer la poliuria (contraindicado en edema cerebral o insuficiencia renal). 2) Interrumpir todo tipo de alimentación tradicional las primeras 24 horas (siempre y cuando no exista contraindicación establecida, ver recomendaciones específicas por EIM). 3) Asegurar un aporte calórico adecuado, mediante glucosa IV con un flujo de glucosa entre 6 y 8 mg/kg/minuto (90 a 115 ml/kg/día de glucosa 10%). Esto no ser suficiente en pacientes con acidemias orgánicas o trastornos del ciclo de la urea y está contraindicado en caso de deficiencia de piruvato deshidrogenasa o en MELAS; en esos casos, el equilibrio ácido-básico y el ácido láctico son los indicadores de alarma. 4) Suspensión del aporte de todo otro azúcar que no sea glucosa por estas 24 horas iniciales mientras se aclara el diagnóstico. 5) Al reiniciar la alimentación luego de las primeras 24 horas, hacerlo con 0,5 g/kg./día e incrementar lentamente, subiendo de a 0,5 g/kg cada 24 o 48 horas controlando el equilibrio acidobásico y el amonio (nota: "Tener muy en cuenta que si durante las primeras 24 h de establecidas las medidas aquí mencionadas el paciente mejora y al reiniciar la alimentación desmejora nuevamente, es altamente probable que padezca un error innato del metabolismo intermedio. Si por alguna razón no cuenta con las muestras iniciales: <i>tómelas en este momento</i> "). 6) Adicionar al tratamiento inicial: a) Carnitina 50 mg/kg/día (detoxicante en trastornos de la oxidación grasa, acidemias orgánicas y trastornos del ciclo de la urea). b) Vitamina B12,1 mg IM/día (coenzima en algunos pacientes con acidemia metilmalónica). c) Biotina 5-20 mg/día (coenzima en acidemia propiónica, deficiencia de biotinidasa o múltiple de carboxilasas)(Bay & Massaro, 2007).		C	↑↑
<b>P37: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Propiónica?</b> El tratamiento consiste en restringir la ingestión de los aminoácidos metionina, treonina, valina e isoleucina (M, T, V, I), evitar el catabolismo proteico endógeno y la lipólisis (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2013). Incrementar líquidos en las primeras 24 horas a 150-200 ml/kg/día con o sin diuréticos para mantener diuresis por arriba de 1ml/Kg/min. En caso		C	↑↑

de hiperglucemia mayor de 180 mg/dl no reducir el aporte, se debe iniciar una infusión de insulina de 0.015-0.025 UI/kg/hora e incrementar según necesidades. Monitorizar los signos vitales, cetonas en la orina, amonio y gasometría. Hay que suspender las fuentes de proteína que contengan isoleucina, metionina, treonina y valina por 24 a 48 h máximo		
<b>Para tratamiento inicial en la emergencia general para EIM inespecífico:</b> Las siguientes recomendaciones son generales y no específicas para cada enfermedad. Se deben instaurar y mantener hasta que se aclare el diagnóstico y se de el tratamiento indicado y específico: 1) Aporte de líquidos: en general, el aporte debe favorecer la poliuria (contraindicado en edema cerebral o insuficiencia renal). 2) Interrumpir todo tipo de alimentación tradicional las primeras 24 horas (siempre y cuando no exista contraindicación establecida, ver recomendaciones específicas por EIM). 3) Asegurar un aporte calórico adecuado, mediante glucosa IV con un flujo de glucosa entre 6 y 8 mg/kg/minuto (90 a 115 ml/kg/día de glucosa 10%). Esto no ser suficiente en pacientes con acidemias orgánicas o trastornos del ciclo de la urea y está contraindicado en caso de deficiencia de piruvato deshidrogenasa o en MELAS; en esos casos, el equilibrio ácido-básico y el ácido láctico son los indicadores de alarma. 4) Suspensión del aporte de todo otro azúcar que no sea glucosa por estas 24 horas iniciales mientras se aclara el diagnóstico. 5) Al reiniciar la alimentación luego de las primeras 24 horas, hacerlo con 0,5 g/kg/día e incrementar lentamente, subiendo de a 0,5 g/kg cada 24 o 48 horas controlando el equilibrio acidobásico y el amonio (nota: "Tener muy en cuenta que si durante las primeras 24 h de establecidas las medidas aquí mencionadas el paciente mejora y al reiniciar la alimentación desmejora nuevamente, es altamente probable que padezca un error innato del metabolismo intermedio. Si por alguna razón no cuenta con las muestras iniciales: <i>tómelas en este momento</i> "). 6) Adicionar al tratamiento inicial: a) Carnitina 50 mg/kg/día (detoxicante en trastornos de la oxidación grasa, acidemias orgánicas y trastornos del ciclo de la urea). b) Vitamina B12, 1 mg IM/día (coenzima en algunos pacientes con acidemia metilmalónica). c) Biotina 5-20 mg/día (coenzima en acidemia propiónica, deficiencia de biotinidasa o múltiple de carboxilasas)(Bay & Massaro, 2007).	<b>C</b>	↑↑
El pilar de la terapia para AP es la reversión del hipermetabolismo por lo que se debe realizar lo siguiente: 1. Eliminar todas las fuentes de proteína temporalmente (nutrición enteral y parenteral). 2. Dar calorías no proteicas por vía intravenosa (glucosa al 10%) 3. Electrolitos; 4. Líquidos a requerimientos normales 120-150 ml/kg/día y mantener una infusión de glucosa de 6-8 mg/kg/ min. 5. Lípidos intravenosos, se pueden iniciar a 3 g/kg/día para proporcionar calorías adicionales. 6. No suspender calorías en fase aguda sin motivo. Debido a la baja tolerancia de las proteínas naturales, la alta susceptibilidad a descompensaciones y al requerimiento mayor de proteínas, el uso de fórmula especial libre de MTVI, resulta imprescindible en el tratamiento de las acidemias orgánicas para mantener balance metabólico y promover anabolismo (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2013).	<b>B</b>	↑↑
<b>PRESENTACIÓN AGUDA:</b> La AP y la AMM en las formas de presentación neonatal o durante las descompensaciones, constituyen una urgencia real, que obliga a tomar decisiones rápidas para preservar la vida del paciente y prevenir secuelas irreversibles. En el tratamiento de emergencia de los pacientes con AP y AMM se recomienda: Suspender el aporte de proteínas, Mantener la infusión de glucosa entre 8 y 12 mg/kg/min (30-55 kcal/kg/día) y en caso de hipoglucemia subir hasta cubrir necesidades.	<b>C</b>	↑↑
Suspender el aporte de proteínas, Mantener la infusión de glucosa entre 8 y 12 mg/kg/min (30-55 kcal/kg/día) y en caso de hipoglucemia subir hasta cubrir necesidades.		
En la acidosis metabólica grave, definida con valores de pH inferior a 7.20, bicarbonato menor de 22 mmol, exceso de base menor o igual a 5 mmol e hiperamonemia: iniciar cargas con bicarbonato a 1Eq/kg/dosis en dilución 1:3.	<b>A</b>	↑↑
En la Acidemia Propiónica, la eliminación renal del ácido propiónico no es efectiva, por lo que el recién nacido necesita técnicas de depuración extrarrenal, como exanguinotransfusiones múltiples con sangre fresca, que no contenga amonio	<b>C</b>	↑↑
En pacientes con AMM y AP sin inestabilidad hemodinámica: se debe corregir la acidosis en forma lenta en 24- 48 horas hasta lograr un pH entre 7.30 y 7.33, recordando que la acidosis leve tiene ligero efecto protector a nivel cerebral	<b>C</b>	↑↑

en el paciente con hiperamonemia (Acidemias, 2013).		
Dar fármacos para permitir el metabolismo del amonio a productos no tóxicos o que activen el ciclo de la síntesis de la urea. El uso de cofactores puede activar posibles reacciones enzimáticas que estén afectadas.	C	↑↑
Si el amonio es mayor de 350 $\mu\text{mol/l}$ , el paciente debe ingresar a la unidad de cuidados intensivos para realizar medidas antiedema y depuración extrarrenal del amonio. En hiperamonemias 50-150 $\mu\text{mol/l}$ indicar: - L-arginina 700 mg/kg/día. - N-carbamilglutamato 100 mg/kg/día, si no hay mejoría en 2 hrs. En hiperamonemias 150 -350 $\mu\text{mol/l}$ indicar: - L-arginina 700 mg/kg/día. - N-carbami L-arginina 700 mg/kg/día. - N-carbamil glutamato 100 mg/kg/día,	C	↑↑
Si no hay mejoría en 2 hrs. - Fenilbutirato 500 mg/kg/día. - Benzoato de sodio 500 mg/kg/día. - Cofactores ante la sospecha de alteración de beta oxidación.	C	↑↑
En hiperamonemia mayor de 350 $\mu\text{mol/l}$ : - L-arginina 700 mg/kg/día. -N-carbamil L-arginina 700 mg/kg/día. - N-carbamil glutamato 100 mg/kg/día, si no hay mejoría en 2hrs.	C	↑↑
- Fenilbutirato 500 mg/kg/día. - Benzoato de sodio 500 mg/kg/día. Contraindicado en sospecha de alteraciones de la beta oxidación. IV (Shekelle)		
Además de aplicar medidas de depuración extrarrenal, si no mejora en 3 h, valorar controlar la presión intracraneal en la UCI.	C	↑↑
Medicamentos prohibidos totalmente hasta el diagnóstico: Valproato de magnesio, midazolam, acetil salicílico, pivampicina. Medicamentos que deben utilizarse con precaución: Fenitoína, carbamazepina, topiramato. Vigilar concentraciones de amonio en caso de prescribir fenobarbital. Las técnicas de depuración extrarrenal, como la exanguinotransfusión, la hemodiálisis o la diálisis peritoneal son útiles sobre todo en pacientes con Acidemia propiónica, debido a la escasa excreción urinaria del ácido propiónico y por no disponer de vías alternativas efectivas de desintoxicación. Indicar hemofiltración en menores de 10 kg, con valores de amonio > 350 $\mu\text{mol/l}$ y sin descenso significativo del mismo en 2 horas con tratamiento específico. ECMO con hemofiltración ante cifras de amonio > 1000 $\mu\text{mol/l}$ . La hemodiálisis es muy eficaz pero con dificultades técnicas y mal tolerada en menores de 5 kg. La exanguineotransfusión sólo está indicada como medida transitoria, mientras se logra otra técnica. En pacientes mayores de 10 kg, hemodiálisis con ultrafiltración es la medida de elección. La diálisis peritoneal no es efectiva en la depuración de amonio. (16)	C	↑↑
El fenilbutirato de sodio en los pacientes con ácido propiónico puede causar depleción de glutamina, por esta razón no se debe usar. El tratamiento de elección de la hiperamonemia es con hemofiltración y/o N- carbamil-glutamato.	B	↓↓
En las crisis de AP se recomienda usar carnitina intravenosa o en comprimidos a dosis de 100 mg/kg/dosis 3-4 veces al día. Actúa como detoxicante de los grupos propiónicos, liberando CA y restaurando la síntesis de ATP.	B	↑↑
Se recomienda introducir las proteínas de manera progresiva, una vez que las concentraciones de amonio alcancen valores de 100 $\mu\text{mol/l}$ , comenzando por dosis de 0,25-0,5 g/kg/día.	C	↑↑
<b>P38: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Metilmalónica?:</b> El manejo inicial para la Acidemia Metilmalónica es semejante al descrito para la Acidemia propiónica. En el tratamiento de urgencia de pacientes con Acidemia metilmalónica se recomienda: Suspender el aporte de proteínas: suspender las fuentes de proteína que contengan isoleucina, metionina, treonina y valina por 24 a 48 h máximo. Mantener la infusión de glucosa entre 8 y 12 mg/kg/min (30-55 kcal/kg/día) y en caso de hipoglucemia subir hasta cubrir necesidades. Lípidos intravenosos al 20% (2 -3 g/kg/día IV o CVC) cuando se cuente con el recurso y no hay contraindicación para su uso. En caso de hiperglucemia mayor de 180 mg/dl no reducir el aporte, se debe iniciar una infusión de insulina de 0.015-0.025 UI/kg/hora e incrementar según necesidades. En el tratamiento de los pacientes con AMM con hiperamonemia se debe utilizar benzoato de sodio a dosis de 250 a 300 mg/kg/día dividida en cuatro a seis dosis (si sólo se dispone de presentación oral, en caso de vómito o riesgo de broncoaspiración se debe colocar una sonda nasogástrica o nasoyeyunal). (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2013).	C	↑↑

<p><b>Para tratamiento inicial en la emergencia general para EIM inespecífico:</b> Las siguientes recomendaciones son generales y no específicas para cada enfermedad. Se deben instaurar y mantener hasta que se aclare el diagnóstico y se de el tratamiento indicado y específico: 1) Aporte de líquidos: en general, el aporte debe favorecer la poliuria (contraindicado en edema cerebral o insuficiencia renal). 2) Interrumpir todo tipo de alimentación tradicional las primeras 24 horas (siempre y cuando no exista contraindicación establecida, ver recomendaciones específicas por EIM). 3) Asegurar un aporte calórico adecuado, mediante glucosa IV con un flujo de glucosa entre 6 y 8 mg/kg/minuto (90 a 115 ml/kg/día de glucosa 10%). Esto no ser suficiente en pacientes con acidemias orgánicas o trastornos del ciclo de la urea y está contraindicado en caso de deficiencia de piruvato deshidrogenasa o en MELAS; en esos casos, el equilibrio ácido-básico y el ácido láctico son los indicadores de alarma. 4) Suspensión del aporte de todo otro azúcar que no sea glucosa por estas 24 horas iniciales mientras se aclara el diagnóstico. 5) Al reiniciar la alimentación luego de las primeras 24 horas, hacerlo con 0,5 g/kg./día e incrementar lentamente, subiendo de a 0,5 g/kg cada 24 o 48 horas controlando el equilibrio acidobásico y el amonio (nota: "Tener muy en cuenta que si durante las primeras 24 h de establecidas las medidas aquí mencionadas el paciente mejora y al reiniciar la alimentación desmejora nuevamente, es altamente probable que padezca un error innato del metabolismo intermedio. Si por alguna razón no cuenta con las muestras iniciales: <i>tómelas en este momento</i>"). 6) Adicionar al tratamiento inicial: a) Carnitina 50 mg/kg/día (detoxicante en trastornos de la oxidación grasa, acidemias orgánicas y trastornos del ciclo de la urea). b) Vitamina B12, 1 mg IM/día (coenzima en algunos pacientes con acidemia metilmalónica). c) Biotina 5-20 mg/día (coenzima en acidemia propiónica, deficiencia de biotinidasa o múltiple de carboxilasas) (Bay &amp; Massaro, 2007).</p>	<b>C</b>	↑↑
<p><b>P39. ¿Cuáles son los requerimientos mínimos para la unidad de referencia para el manejo inicial de los pacientes con EIM específico?</b> : Se recomienda que el manejo del paciente con un EIM (ej. PKU) debe realizarse por un equipo multidisciplinario conformado por profesionales de la salud: pediatra, epidemiólogo, genetista, nutriólogo, psicólogo, enfermera, bioquímico y trabajo social (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2012).</p>	<b>C</b>	↑
<p>Se recomienda siempre informar a toda persona con EIM de los riesgos genéticos y opciones disponibles para enfrentarlos (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2012).</p>	<b>C</b>	↑

## 15. Discusión

La tamización de Errores Innatos del Metabolismo (EIM) es una herramienta de vital importancia en la salud pública, ya que va dirigida a la detección temprana durante el estado asintomático de aquellas enfermedades endocrinas y metabólicas que al ser tratadas de manera oportuna resultan en una reducción notable de la morbi-mortalidad así como de la discapacidad en las poblaciones. Así, la prueba bioquímica es solo un componente dentro de un sistema de educación, tamización, seguimiento, diagnóstico, tratamiento y evaluación para los EIM dentro de cada sistema nacional de salud (Beaudet et al., 2001).

Para que un EIM sea seleccionado dentro de un programa de tamización, debe cumplir con los criterios de Wilson y Junger, es decir, que sea un problema importante de salud pública, su historia natural sea conocida y exista un periodo de latencia, su tratamiento temprano ofrezca mayor beneficio que el tardío, exista un test aceptado así como pruebas diagnósticas confirmatorias, que el servicio de salud pueda ofrecer seguimiento adecuado y resulte costo-efectiva la tamización (Petros, 2012; Wilson & Jungner, 1968).

Para casi todos los eventos en salud pública desde hace varios años, en los países más desarrollados, se han implementado las Guías de Práctica Clínica como una estrategia para disminuir la variabilidad en la atención, mejorar la calidad y hacer más racional la prestación de servicios de salud en dichos eventos (Ministerio de la Protección Social et al., 2010).

Es así que los programas de tamización, así como cualquier otro programa en salud pública, se deben ceñir a los lineamientos desarrollados por Guías de Práctica Clínica basadas en la mejor evidencia científica disponible que permitan a sus usuarios (profesionales de la salud, paciente y sus familiares) tomar decisiones acertadas con respecto al manejo que se le debe dar a un paciente con características clínicas específicas que estén enfrentando (Ministerio de la Protección Social et al., 2010).

¿Por qué es importante una guía para EIM?

La importancia de la elaboración de una guía para detección temprana y manejo inicial de los EIM reside en varios aspectos que van desde la salud pública hasta el mejoramiento de la calidad de la atención en salud de la población infantil en nuestro país.

La reducción de la mortalidad infantil se ha convertido en uno de los objetivos pilares para las Naciones Unidas durante los últimos años (Christianson, Howson, & Modell, 2006). En nuestro país el 60% de los casos de mortalidad infantil están refelejados en la mortalidad neonatal y en menores de 5 años, por lo que no sería equivocado pensar que muchos de los EIM podrían estar influyendo en las mortalidades de este grupo, posiblemente debido al desconocimiento que aun persiste entre los profesionales de la salud para la detección de estas patologías así como su manejo adecuado (Reflexiones XIII Congreso Nacional de Genética Humana, Cali, Colombia 3 al 5 septiembre de 2014).

Desde la década de los 90's, el departamento encargado de las estadísticas en Colombia (DANE), ubicó a las anomalías congénitas (dentro de ellas incluidos los EIM) entre las dos primeras causas de mortalidad en menores de 1 año, atribuyendo a este grupo de entidades el 30% de esta mortalidad ([www.dane.gov.co](http://www.dane.gov.co) Acceso: 13 marzo 2011).

En Colombia se cuenta con el acuerdo 117 de 1998 y la resolución 412 de febrero de 2000 (capítulo 2, artículo 8 y 9) donde se estipula únicamente la toma de TSH

neonatal como prueba de laboratorio obligatoria mas no como programa de tamización universal (Zarante, Franco, López, & Fernández, 2010). El plan nacional de salud pública (decreto 3039 de 2007) en lo referente a salud materna e infantil, propone la necesidad de generar guías para la detección de anomalías congénitas que generen recomendaciones para la buena práctica clínica basadas en la mejor evidencia científica disponible que mejoren la calidad de atención en salud de los pacientes que poseen este tipo de patologías (Zarante et al., 2010).

En nuestro país, solo existen datos estadísticos públicos para hipotiroidismo congénito por su obligatoriedad como examen de laboratorio en el periodo neonatal; donde se ha evidenciado una frecuencia de 1 a 2500 (Bermudez et al., 2008). Sin embargo los resultados obtenidos para este EIM para el año 2004, indicaron que las EPSs solo alcanzaron el 68% de cumplimiento en indicadores de reporte y cobertura por motivos tales como: no relizar la tamización, no confirmación de diagnostico, falta de adherencia al tratamiento a pesar de contar con un diagnostico, desconocimiento de la presentación clínica y por técnicas de laboratorio no acopladas dentro de un programa de tamización además de una falta de seguimiento a las mismas(Bermudez et al., 2008).

La anterior situación se acompaña del hecho de que en nuestro país, no existe un programa público de tamización, sólo existe una prueba obligatoria (TSH) para hipotiroidismo congénito, y pruebas hechas de manera particular para la tamización de fenilcetonuria, galactosemia, deficiencia de biotinidasa, hemoglobinopatías y MCADD, lo cual limita el acceso a estas tecnologías de detección para el total de recién nacidos vivos que tiene el país (Borrajo, 2007).

Por último, en varios estudios, con cohortes robustas en programas de tamización ya establecidos e implementados desde hace varios años (Alemania, Portugal, Taiwan) (Lindner et al., 2011; Niu et al., 2010; Vilarinho et al., 2010) se evidencia que la detección temprana, así como el diagnóstico oportuno del EIM, su confirmación y manejo inicial, disminuye las tasas de descompensaciones metabólicas y de daño

neurrológico, mejora la morbilidad y disminuye la discapacidad en algunos EIM (ej, acidemias orgánicas), mejora el rendimiento escolar (ej, PKU y MCAD), y optimiza el asesoramiento genético para la población en riesgo de estas enfermedades (Lindner et al., 2011) (Jumbo-Lucioni et al., 2012).

En galactosemia se evidenció en el estudio de Jumbo-Lucioni y colaboradores una disminución de las complicaciones a largo plazo (enfermedad hepática, renal, anemia, retardo en el desarrollo pondoestatural, desórdenes oftalmológicos, problemas neurrológicos, entre otros) entre un 10 a 40% gracias al diagnóstico y manejo oportunos (Jumbo-Lucioni et al., 2012).

En cuanto al conjunto de EIM, en Taiwan, se encontró que la mayoría de las alteraciones en el neurodesarrollo así como la muerte debida a los EIM detectados por este tipo de programas de tamización puede ser disminuida a través de las intervenciones terapéuticas tempranas que de él se originan (Niu et al., 2010)

Este trabajo es el primero en su clase en realizar la generación de recomendaciones para la detección y manejo iniciales de los siguientes EIM para Colombia en un solo documento:

1. Fenilcetonuria
2. Galactosemia
3. Deficiencia de Biotinidasa
4. MCAD (Deficiencia de Acil-CoA Deshidrogenasa de cadena media)
5. Acidemia Propiónica.
6. Acidemia Metilmalónica.

Además es el primer grupo de recomendaciones para el desarrollo de una guía basada en la mejor evidencia disponible seleccionada que brinde los lineamientos para el inicio de la creación de un programa de tamización de estos EIM en el país.

Para el desarrollo de este trabajo se empleo la metodología descrita por el Ministerio de la Protección Social Colombiano (Ministerio de la Protección Social et al., 2010) para el desarrollo de GPC en el país.

La estrategia PECOTR llevó al planteamiento de 39 preguntas (validadas por representantes de los usuarios Diana y pacientes, así como avaladas por el líder temático médico especialista en pediatría, genética y metabología) para la elaboración de las recomendaciones para la creación del programa de detección y manejo inicial de seis EIM en Colombia en población menor de 1 año (Deficiencia de Biotinidasa, Fenilcetonuria, Galactosemia, MCAD, Acidemia metilmalónica y Acidemia Propiónica). A partir de la búsqueda sistemática, orientada exclusivamente a la recuperación de documentos correspondientes a Guías de Práctica Clínica, se seleccionaron 10 guías de alta calidad. En 92% (36/39) de las preguntas, la respuesta se obtuvo a partir de dichas guías.

En las tres preguntas restantes, las cuales estaban relacionadas con Deficiencia de Biotinidasa (pacientes con alto riesgo de presentar este EIM, laboratorios iniciales y manejo inicial) nos dimos a la tarea de buscar literatura de alta calidad a través del asesoramiento del líder temático encontrando las guías académicas de Cowan, Blitzer y Wolf las cuales exponen una limitación al informar que “los estándares y guías allí expuestos están diseñados como una fuente educativa para genetistas clínicos con el fin de ayudarles a proveer servicios genéticos de laboratorio de calidad. La adherencia a estos estándares no asegura un resultado medico exitoso y estas guías no deben ser consideradas como mandatorias, sino que deben ajustarse al criterio profesional de cada genetista clínico...”(Cowan et al., 2010). Esta guía no se obtuvo a partir de la búsqueda inicial puesto que no se encuentran en los repositorios de guías de práctica clínica seleccionados en la metodología del proyecto.

En la búsqueda sistemática las guías británicas de NICE (National Institute of Clinical Excellence) obtenidas sólo mencionaban el tamizaje neonatal como ítem dentro de las

actividades de cuidado perinatal sin incluir mayor información al respecto, puesto que estas guías estaban centradas en la promoción y prevención en un nivel básico de atención para niños de todas las edades y gestantes. No se logró obtener información a partir de guías completas especializadas en tamizaje neonatal en el Reino Unido (UK), ya que estas poseían restricciones de acceso, lo cual constituye otra de las limitaciones de nuestro trabajo.

Las guías seleccionadas no informan sobre los puntos de corte para los metabolitos a analizar por MS/MS. Estos puntos de corte deben ser establecidos por el laboratorio de referencia ya que varían según la edad y el origen geográfico de la población (Dietzen., 2009) A pesar de que esto no hace parte del alcance de las presentes recomendaciones, se muestran en las recomendaciones de la 3 a la 8, los puntos de corte para población neonatal de EE.UU.

En la tabla 20 se encuentra la evidencia incluida en cada guía que soporta la calidad y fuerza de las recomendaciones.

En cuanto a cuáles EIM deben ser tamizados públicamente en Colombia, se tomó como referencia el trabajo *Follow-Up Testing For Metabolic diseases Identified By Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry* (Dietzen et al., 2009). En dicho trabajo, la evidencia soporta que aunque los EIM son condiciones raras tomadas individualmente, en colectivo son numerosas: en la población británica de West Midlands, Sanderson y colegas realizaron el análisis retrospectivo a partir de la información derivada del laboratorio de referencia para EIM (Birmingham, UK) por 5 años (1999-2003), encontrando una prevalencia global de 1 en 784 nacidos vivos (CI 95% 619 a 970) basado en un total de 396 casos en una población de 5.2 millones de habitantes (Sanderson et al., 2006).

En este mismo estudio, los diagnósticos más frecuentes fueron: trastornos mitocondriales (1 en 4929), enfermedades de depósito lisosomal (1 en 5175), trastornos del metabolismo de aminoácidos diferentes de PKU (1:5354), acidemias orgánicas (1:7962) y PKU (1:12400) (Sanderson et al., 2006). Un trabajo similar

realizado en Carolina del Norte (Estados Unidos de América) reportó una incidencia global de EIM de 1.4300 (Frazier et al., 2006).

Además un estudio piloto llevado a cabo en Taiwan con 592.717 neonatos la incidencia global fue de 1:5882, encontrando como los más comunes: los defectos del metabolismo de la fenilalanina, MSUD, Acidemia metilmalónica y MCAD (Niu et al., 2010).

Heard y colegas tamizaron 81.243 niños en Virginia para Deficiencia de Biotinidasa en un estudio piloto llevado a cabo por 1 año. Al detectar dos neonatos afectados por Deficiencia de Biotinidasa en este período pudieron concluir que la frecuencia de este EIM es similar a otros EIM que son rutinariamente incluidos en los programas de tamización (Heard et al., 1986).

Thomason y colegas realizaron una revisión sistemática de la literatura para evaluar la pertinencia de los programas de tamización de EIM: de un total de 1866 artículos seleccionaron 407, los cuales demostraron que la tamización neonatal universal para Fenilcetonuria cumplía todos los criterios de pertinencia justificándose el gasto y la infraestructura necesarios para la ejecución del programa (Thomason et al., 1998).

Se resaltan las ventajas de la implementación de un programa de tamización en EIM en el trabajo de Schulze en Alemania, en el cual se tamizaron 250.000 neonatos, investigados para 23 EIM con un completo seguimiento y tratamiento. Se observó que de 106 neonatos con diagnóstico confirmado, 61 pacientes se beneficiaron del programa (es decir, ninguno de estos 61 pacientes falleció ni presentó retardo psicomotor o descompensaciones metabólicas) (Schulze et al., 2003).

En la Columbia Británica (Canadá) (Applegarth et al., 2000) los resultados del programa de tamización entre los años 1969 y 1996 fueron analizados retrospectivamente encontrando que la incidencia mínima global de los EIM es de aproximadamente 40 casos por 100 000 nacidos vivos. PKU y Galactosemia (juntas)

tienen una incidencia de aproximadamente 30 casos por 100 000 nacidos vivos. Aproximadamente 24 de 100.000 nacidos vivos (66% del total de los pacientes positivos en la tamización) tenían trastornos del metabolismo de los aminoácidos (incluyendo PKU), de ácidos orgánicos, acidosis láctica primaria, galactosemia o enfermedad del ciclo de la urea. Aproximadamente 3 por 100.000 nacidos vivos (5%) tenían alguna forma de enfermedad de depósito del glucógeno. Aproximadamente 8 por 100.000 (7-8%) tenían una enfermedad de la cadena respiratoria mitocondrial y aproximadamente 3 a 4 por 100.000 (6%) tenían una enfermedad peroxisomal (Applegarth et al., 2000).

En Alemania, entre los años 2005-2008 se realizó la expansión del programa de tamización, incluyendo en total las siguientes enfermedades: Hipotiroidismo congénito, síndrome adrenogenital, deficiencia de biotinidasa, galactosemia, fenilcetonuria, MSUD, MCAD (el más frecuente de los defectos de la beta oxidación), tres de los defectos del ciclo de la carnitina y acidemias glutárica e isovalérica. Los autores encontraron una frecuencia de 1932 casos (de todos los EIM), con una incidencia global de 1:1428. En este trabajo, los autores hacen énfasis en incluir aquellos EIM que cumplen los criterios de Wilson y Jungner para obtener los mejores resultados, es decir, disminución la muerte y la discapacidad gracias a la intervención terapéutica oportuna. La ventaja del programa es más evidente en defectos de la oxidación de ácidos grasos (MCAD) ya que el estado catabólico fisiológico presente en los días inmediatamente después del nacimiento permite la detección más confiable de los patrones anormales de los metabolitos (Harms & Olgemöller, 2011).

Lo anterior esta acorde con las recomendaciones dadas por el ministerio de la protección social colombiano (Alianza CINETS & Ministerio de la Protección Social, 2013), las patologías que se deben tamizar inicialmente en Colombia son: Fenilcetonuria, Déficit de Biotinidasa, Galactosemia, MCAD, Acidemia metilmalónica, acidemia Propiónica, Hiperplasia Suprarrenal congénita, hemoglobinopatías e hipotiroidismo congénito. El grupo de asesores temáticos de nuestro proyecto, luego

de la validación de toda la información y evidencia disponible, seleccionó los seis EIM tratados en este trabajo.

Para la pregunta No. 2 se recomendó el empleo de la espectrometría de masas en tándem para la tamización pública en nuestro país debido a su alta eficiencia y costo efectividad en la detección de los EIM seleccionados (deficiencia de biotinidasa, fenilcetonuria, MCAD, academia propiónica y academia metilmalónica) (Dietzen et al., 2009).

Es así que se evidencia alrededor del mundo una tendencia ascendente en el uso de este tipo de tecnologías en salud para los programas de tamización neonatal al tamizar gotas de sangre seca para más de 20 marcadores de diferentes EIM en un solo ensayo (Zytkovicz et al., 2001). Esta técnica en tándem es más sensible, específica, confiable y comprensiva que los demás ensayos tradicionales dentro de los programas de tamización neonatal, y permite la adición de nuevas patologías a los paneles existentes sin mayores esfuerzos tecnológicos o económicos (Donald H Chace, Kalas, & Naylor, 2003).

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 (Dámaso Ortiz et al., 1995) (Raghuvver, Garg, & Graf, 2006).

En el caso puntual de la galactosemia clásica la técnica más recomendada para realizar su tamización es la medición de la actividad enzimática de GALT por ensayo fluorométrico (ACMG ACT Sheets and Confirmatory Algorithms [Internet]. Bethesda (MD): American College of Medical Genetics; 2001 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55828/>), el cual es un método confiable, útil clínicamente, simple y automatizado que a pesar de la influencia de la temperatura, la humedad, las condiciones clínicas del paciente como la anemia y el tiempo

transcurrido entre la toma y el análisis de la muestra, es una tecnología válida y altamente confiable para la realización de los programas de tamización neonatal de galactosemia (Fujimoto et al., 2000).

Por último, en el caso de la tecnología para la tamización de la deficiencia de Biotinidasa los métodos semicuantitativos para la determinación de la actividad de esta enzima en sangre seca se han venido utilizando desde su desarrollo en 1984 (Heard et al., 1984), siendo estos ensayos enzimáticos más confiables que los resultados dados por el MS/MS ya que este último falla en la identificación de la mayoría de los casos de deficiencia de biotinidasa debido principalmente a su gran sensibilidad en la detección pero su poca especificidad para esta patología (Cowan et al., 2010).

Para dar respuestas a las preguntas de la 3 a la 8 las guías que cumplieron los criterios de calidad de la estrategia AGREEII y que fueron por lo tanto seleccionadas, no informan sobre los puntos de corte para los metabolitos a analizar por MS/MS. Estos puntos de corte deben ser establecidos por el laboratorio de referencia ya que varían según la edad y el origen geográfico de la población (Dietzen., 2009).

En el estudio de Chace y colegas llevado a cabo en Carolina del Norte, la medición de fenilalanina y tirosina por espectrometría de masas en tandem permitió diferenciar la PKU de otras hiperfenilalaninemias (D H Chace et al., 1993): La detección selectiva de butil-éster de fenilalanina a  $m/z$  222 así como del butyl-éster de tirosina a  $m/z$  238, y el cálculo de la relación molar entre ambos metabolitos demostró ser un indicador confiable. Además esta técnica pudo distinguir con razonable grado de certidumbre una verdadera PKU de hiperfenilalaninemias atribuibles a circunstancias del cuidado intensivo, como por ejemplo, la suplementación con aminoácidos (D H Chace et al., 1993).

En Alemania un estudio que incluyó 78 muestras de pacientes reafirmó lo anterior, encontrando que el cálculo de la relación fenilalanina/tirosina tiene una sensibilidad

de 100% en el diagnóstico diferencial de la Fenilcetonuria mediante espectrometría de masas en tándem (Schulze, Kohlmüller, & Mayatepek, 1999).

El análisis de acilcarnitinas permite la detección de MCAD por MS/MS: el estudio realizado por van Hove y colegas incluyó muestras de 62 pacientes, 42 controles no afectados, y otro grupo de pacientes (no MCAD) así: 32 individuos recibían ácido valproico, 9 recibían suplemento de triacilglicéridos, 4 tenían deficiencia múltiple de Acil-Coenzima A deshidrogenasa y ocho con otras etiologías. Se encontró que el nivel elevado ( $>0.3$   $\mu\text{mol/L}$ ) de Octanoil-carnitina (C8) más una relación C8/C10  $>5$  y la ausencia de elevación de especies de carnitina con más de 10 carbonos tuvo una sensibilidad de 100% y especificidad del 100%. Estos criterios no se vieron afectados por el estado clínico del paciente ni por el tratamiento con carnitinas, así como tampoco por la mutación subyacente. No se obtuvieron falsos positivos ni falsos negativos. Estos resultados fueron reproducibles tanto con muestras de suero como con muestras de sangre seca en papel de filtro (Van Hove et al., 1993).

Un estudio prospectivo realizado por Chace y colegas reportó la aplicación de MS/MS en tamización neonatal de MCAD y validó la medición de acilcarnitinas y sus butil-esteres en como método robusto semiautomatizado. En las 113 muestras de sangre seca de recién nacidos sanos se encontró una máxima concentración de octanoil-carnitina de  $0.22 \mu\text{mol/L}$ , con la mayor parte de resultados por debajo de este valor. En contraposición, todas las 16 muestras de pacientes con MCAD tuvieron una concentración de C8 en promedio de  $8.4 \mu\text{mol/L}$  (rango  $3.1-28 \mu\text{mol/L}$ ), y no encontraron falsos positivos ni falsos negativos (D H Chace, Hillman, Van Hove, & Naylor, 1997).

En tamización de acidemias Metilmalónica y Propiónica se encuentra validada la medición de propionilcarnitina (C3) por MS/MS. Un estudio en Norteamérica incluyó 908.543 muestras de sangre seca de recién nacidos (obtenidas a partir del programa de tamización) y un grupo control de 1368 recién nacidos sanos. Los butilesteres de propionil-carnitina (C3) fueron identificados a  $m/z$  274. Se observó diferencia en las

concentraciones de carnitinas en neonatos menores a 7 días y mayores de esta edad por lo que establecieron puntos de corte acordes con este hallazgo (Donald H Chace, DiPerna, Kalas, Johnson, & Naylor, 2001).

Las concentraciones de C3 eran en promedio 8.7  $\mu\text{mol/L}$  (rango 4.4-87  $\mu\text{mol/L}$ ) en los catorce casos confirmados posteriormente con MCAD, mientras que en el grupo control la media fue 1.5 (0.21-4.7)  $\mu\text{mol/L}$ . Se obtuvo un falso negativo y 50 falsos positivos, los cuales pudieron ser esclarecidos con la relación C3/C2. Este último criterio demostró aumentar la especificidad en la detección, ya que los valores C3/C2 en recién nacidos afectados (rango 0.56–4.1) no se sobrelaparon con los falsos positivos (rango 0.11-0.35) ni con los del grupo control (rango 0.03 a 0.4) (Donald H Chace et al., 2001).

No existe evidencia de adecuada calidad que soporte la tamización de Galactosemia por MS/MS, por lo tanto esta se realiza por método enzimático, el cual se explicó en la pregunta número dos. En cuanto a deficiencia de biotinidasa, se pueden encontrar niveles de C5OH elevados por MS/MS pero no es confiable puesto que sólo parte de los pacientes con este EIM presentan este hallazgo (Donald H Chace et al., 2003).

En las recomendaciones que responden las preguntas 9 a 14, es decir, los eventos que generan falsos positivos dentro de la tamización, se encontraron en las guías respuestas genéricas y no individualizadas para cada EIM por ejemplo para la pregunta No. 9 se recomendó tener especial atención en eventos como la prematuridad del paciente, las malas manipulaciones de las muestras, la exposición de la muestra al calor excesivo y a la humedad; por el contrario, el consumo de proteína en la dieta no altera el resultado de la prueba debido a que se trata de un ensayo enzimático directo (Thibodeau, Andrews, Meyer, Mitchell, & Wolf, 1993).

El efecto de las transfusiones en niños tamizados para deficiencia de biotinidasa aún se desconoce. Aunque los glóbulos rojos no muestran actividad de biotinidasa, en plasma se desconoce este dato por lo que una forma práctica para medir

indirectamente el estatus de la actividad enzimática en el paciente es el conocer las actividades enzimáticas de sus padres. Es así que si ambos padres tienen una actividad enzimática de biotinidasa dentro de rangos normales es muy poco probable que el paciente (hijo) presente una deficiencia parcial o profunda de esta enzima (T. Suormala, Wick, & Baumgartner, 1988).

De otro lado, Al hablar de los falsos positivos en la detección por masas en tándem para MCAD se evidencia que medicamentos como el ácido valproico, el cefotaxime y el ácido piválico, entre otros, producen falsos positivos en la tamización tanto por MS/MS como por otras técnicas de laboratorio (Van Hove et al., 1993). Otros compuestos exógenos (metabolitos de medicamentos, aditivos de alimentos, dextrosa IV) pueden resultar en la aparición de picos con valores  $m/z$  muy próximos o sobrelapados con aquellas acilcarnitinas de significancia diagnóstica. Por último, Una alta ingesta de ácidos grasos (por ejemplo, una dieta cetogénica) puede llevar a falsos positivos en la interpretación. (Dietzen et al, 2009).

Con respecto a la recomendación para aquellos eventos que generan falsos positivos durante la tamización neonatal por MS/MS de acidemia Propionica y academia metilmalónica, se pudo evidenciar que medicamentos como el ácido valpróico, la aspirina, el cefotaxime y el ácido piválico producen este fenómeno (Dietzen et al., 2009). Igualmente al interpretar los ácidos orgánicos en la tamización, se debe tener en cuenta factores dietarios como la suplementación parenteral con triglicéridos de cadena media o glucosa (Dietzen et al., 2009). De acuerdo a lo anterior (sin estar evidenciado en la literatura aquí seleccionada dentro del trabajo de investigación), algunos autores han recomendado para optimizar los resultados del tamizaje neonatal disminuyendo tanto los falsos positivos como negativos para acidemias orgánicas (isovalérica, propiónica y metilmalónica) el ajuste de los puntos de corte en los metabolitos tradicionalmente utilizados en el MS/MS para este fin junto con la adición en el panel de metabolitos de la succinilacetona así como nuevos protocolos para el manejo de pacientes prematuros o neonatos en nutrición parenteral o transfusiones (la Marca et al., 2008).

En la recomendación dada para la pregunta No. 10, es claro que la dieta (alimentos ricos en fenilalanina como los cárnicos) afecta el resultado del tamizaje neonatal específicamente para fenilcetonuria (Shih, 2003). Igualmente se debe tener en cuenta el consumo por parte del paciente de algunos anticonvulsivantes como es el caso del ácido valpróico el cual interfiere con el tamizaje al generar un aumento del aminoácido Glicina (Shih, 2003). Unido a esto, la mala manipulación de las muestras que predispone a la contaminación bacteriana de la misma genera también alteraciones en los resultados del tamizaje al convertir por ejemplo aminoácidos como la glutamina, cistationina y la asparagina en ácido glutámico, homocisteína y ácido aspártico respectivamente (Ananth, 2002). Por último, otro factor que altera los resultados del tamiz neonatal generando posibles falsos positivos es la hemólisis así como su contaminación del plasma o suero con células sanguíneas generando la elevación de varios aminoácidos (entre ellos la fenilalanina) en la muestra (Ananth, 2002).

A cerca de los falsos positivos dentro de la detección de galactosemia se evidenció que uno de los eventos que generaban falsos positivos para esta medición se originaba cuando en la tamización solamente se medía el metabolito galactosa (Crushell, Chukwu, & Mayne, 2009). En cuanto a la técnica de procesamiento de la muestra, el deterioro por humedad o malas condiciones en el almacenamiento de la enzima también genera falsos positivos para galactosemia en la detección, así como el quenching generado por la hemoglobina (Fujimoto et al., 2000). Por otro lado en cuanto a la confirmación, falsos positivos para galactosemia se presentan en pacientes con deficiencia de G6P deshidrogenasa (Fujimoto et al., 2000).

Como se mencionó anteriormente, en las recomendaciones que responden las preguntas 9 a 14, es decir, los eventos que generan falsos positivos dentro de la tamización, se encontraron en las guías respuestas genéricas y no individualizadas para cada EIM. En el caso de aquellas preguntas para las cuales no se obtuvo recomendación a partir de las guías, nos dimos a la tarea de buscar las respuestas en la literatura reciente de mayor calidad posible.

Para dar respuesta a la confirmación de los EIM descritos en este trabajo se debe tener en cuenta lo siguiente: Un resultado anormal en la tamización de Deficiencia de biotinidasa debe ser corroborado mediante medición de la actividad enzimática frente a un control positivo y controles negativos. Además, para evaluaciones diagnósticas, todas las muestras deben procesarse para identificar sustancias interferentes como las sulfas (causa de falsos negativos) (Cowan et al., 2010). Es de esta manera que Heard y colegas lograron obtener 0.09% de resultados falsos positivos y ningún resultado falso negativo a partir de su estudio en 81,243 niños tamizados en Virginia, Estados Unidos (Heard et al., 1986). Estos resultados también han sido corroborados posteriormente por otros autores (Hoffman, Simon, & Ficiocioglu, 2005; T. M. Suormala, Baumgartner, Wick, Scheibenreiter, & Schweitzer, 1990).

La confirmación por prueba molecular (es decir, la identificación de la mutación) puede ser útil para diferenciar individuos con deficiencia parcial y deficiencia profunda de biotinidasa, pero no es necesaria en todos los casos (Norrsgard et al., 1997b).

La confirmación del diagnóstico de PKU ante un resultado anormal en la tamización, consiste en la realización simultánea de: cuantificación de aminoácidos (fenilalanina y tirosina), cuantificación de pterinas (neopterina y biopterina) y la medición de la actividad de la dihidrobiopterina reductasa a partir de la misma muestra (Nenad Blau, Hennermann, Langenbeck, & Lichter-Konecki, 2011). Las muestras de sangre seca en papel de filtro son adecuadas para la realización de las pruebas mencionadas (Nenad Blau et al., 2011; D H Chace et al., 1993).

Blau y colegas, publicaron las recomendaciones mencionadas en el párrafo anterior a partir del workshop reciente realizado en Portugal por el Grupo Europeo de Fenilcetonuria. Además, recomiendan que el test de eficiencia con BH4 sintético (dihidrocloruro de sapropterina) debe realizarse dentro de las primeras 24-48 horas después de obtener un resultado anormal de tamización para PKU, con 20mg/kg /dia de BH4. Además proponen la identificación del genotipo específico para determinar la severidad de la PKU.(Nenad Blau et al., 2011).

En segunda instancia, con respecto a la Galactosemia Clásica, la confirmación de los resultados positivos en el MS/MS para esta patología se hace mediante la medición de la actividad enzimática de GALT en eritrocitos. Este ensayo mide el consumo de UDP- glucosa por espectrofotometría. El punto de corte esperado para Galactosemia Clásica es  $< 6 \text{ umol/h/gHb}$ . (Saudubray & Charpentier, 2001).

Sin embargo durante la tamización por MS/MS también pueden detectarse deficiencias parciales de la enzima GALT (galactosemia D/G) las cuales generalmente son benignas pero que al igual que los pacientes de galactosemia, a estas se les debe hacer seguimiento clínico permanente siempre y cuando las variantes alélicas que son clínicamente relevantes para este fenotipo estén presentes en el paciente como es el caso del genotipo S135L/S135L en los individuos de descendencia africana. Es así que junto con la prueba de actividad enzimática de GALT en eritrocitos se puede acompañar el asesoramiento clínico de la secuenciación del gen GALT y la medición de galactitol urinario (Berry, Singh, & Mazur, 2000).

Para la deficiencia de la acyl CoA de cadena media (MCAD) esta se debe confirmar de manera confiable por prueba genética molecular para la mutación c.985A>G. Esta mutación se presenta en el 63% de los alelos mutados en casos detectados por tamización neonatal (Dietzen et al, 2009).

Simultáneamente a la prueba molecular, medición de acilcarnitinas C6, C8, C10 y ácidos orgánicos en orina (ácidos dicarboxílicos de cadena media, bajos cuerpos cetónicos, hexanoilglicina, suberilglicina, 3-fenilpropionilglicina. (Dietzen et al, 2009)

En el caso de las acidemias orgánicas, iniciando con la acidemia propiónica, la prueba de confirmación del diagnóstico yace en la detección de la actividad enzimática deficiente de PCC (propionil-CoA carboxilasa) (Acidemias, 2013). De otro lado para el caso de la acidemia metilmalónica se basa en el análisis de ácidos orgánicos en plasma y/o orina mediante cromatografía líquida de gases por espectrometría de masas. Posteriormente se evalúa la respuesta a vitamina B12,

análisis de complementación somática y la incorporación  $^{14}\text{C}$ -propionato (Acidemias, 2013)

Para definir si un paciente con acidemia metilmalónica tiene una variedad respondedora a la vitamina B12 se debe realizar una prueba:

Se aplica solamente en pacientes clínicamente estables con el mismo tratamiento por lo menos un mes. Si el paciente recibió cobalamina, debe ser suspendida por un mes antes de la prueba, si el paciente se deteriora, reiniciar la vitamina B12 y posponer la prueba. Nota: Como regla general los pacientes con excreción de ácido metilmalónico mayor de 10,000 mmol/mol creatinina y los que son clínicamente inestables raramente responden a la vitamina B12. Se toman concentraciones basales: al menos tres muestras deben ser recolectadas en diferentes días. La concentración plasmática puede utilizarse solo si se dispone de una prueba sensible (ensayo de dilución de isotopos estable), Aplicar 1.0 mg de hidroxycobalamina (OH- Cbl) intramuscular por tres días consecutivos. Después de la inyección de cobalamina, recolectar muestras de orina o plasma en días alternos por 10 días. Las muestras de orina o plasma deben ser analizadas en el mismo corrimiento por un laboratorio con reconocido esquema de control de calidad para ácido metilmalónico utilizando CG-EM. Una disminución del promedio de la concentración plasmática o urinario de más del 50% debe considerarse como una respuesta positiva (Acidemias, 2013).

Con respecto a la clínica, el diagnóstico (características clínicas de alto riesgo para presentar EIM específico) y los manejos iniciales de los pacientes con EIM tipo Galactosemia, Fenilcetonuria, MCAD, Deficiencia de Biotinidasa, y acidemias orgánicas (propiónica y metilmalónica), estos se presentan en la tabla No. 21 (Tabla resumen diagnostico y manejo inicial de EIM seleccionados) y en cada una de las recomendaciones expuestas en el presente trabajo.

Tabla No. 21. Tabla resumen diagnostico y manejo inicial de EIM seleccionados

ENFERMEDAD	DEFICIENCIA	CARACTERISTICAS CLINICAS	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO
<b>Fenilcetonuria PKU</b>	Fenilalanina hidroxilasa	Retraso mental, piel clara, eczema, epilepsia (Turnpenny & Ellard, 2009)	pruebas que detectan la presencia del metabolito de la fenilalanina, el acido fenilpiruvico, en la orina por su reacción con el cloruro férrico o por el aumento de los valores de la fenilalanina en sangre o prueba de Guthrie. Medida la actividad de Dihidrobioterina reductasa (Turnpenny & Ellard, 2009)	Si se detecta temprano en la lactancia se puede evitar la alteración intelectual administrando una dieta que contenga una cantidad restringida de fenilalanina. Al controlar el nivel de fenilalanina en la sangre es posible aportar cantidades suficientes para satisfacer los requisitos normales y evitar los valores que podrían ocasionar un retraso mental. Pacientes respondedores a tetraidrobioterina, suplementación con esta (Turnpenny & Ellard 2009)
<b>Deficiencia de Biotinidasa</b>	Biotinidasa	Letargo, hipotonía muscular, problemas oculares, conjuntivitis, atrofia óptica, lesiones en la piel usualmente son parches eritomasos exudativos (eczema), alopecia, queraconjuntivitis (Cowan et al., 2010)	Actividad de biotinidasa en el plasma ausente o disminuida, los pacientes generalmente sintomáticos presentan disminución de las concentraciones de biotina en el plasma y en la orina, los pacientes excretan biocitina en la orina (Cowan et al 2010)	Tamizaje neonatal, se clasifican en tres grupos: 1 pacientes con deficiencia profunda de biotinidasa en suero. 2. pacientes con deficiencia de biotinidasa parcial con un 10%-30% de actividad residual y 3. pacientes con disminución de la afinidad de biotinidasa para biocitina. El tratamiento en todos los casos de biotina administrada oral o parenteral de acuerdo al estado clínico del paciente (Cowan et al 2010)
<b>Galactosemia</b>	Galactosa-1-fosfato uridil transferasa	Los presentan vomito, letargo, deterioro progresivo e ictericia en la segunda semana de vida. Si no se trata de desarrolla Catarata, retardo mental t acidosis (Turnpenny & Ellard 2009)	Presencia de sustancias reductoras en orina con pruebas especiales para la galactosa, importante el diagnostico precoz, confirmación por prueba enzimática (Turnpenny & Ellard 2009)	Alimentación de los lactantes afectados con sustitutos de la leche que no contengan galactosa ni lactosa (Turnpenny & Ellard 2009)
<b>MCAD</b>	Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	Hipoglucemia hipocetosa episódica provocada por el ayuno (Turnpenny & Ellard 2009)	Aparece en los 2 primeros años de vida y en ocasiones es fatal simulando el síndrome de muerte súbita infantil. A veces confundida	Se vasa en mantener la ingesta calórica adecuada y en evitar el ayuno, Puede ser un desafío por ejemplo en los niños pequeños con enfermedades

			clínicamente con síndrome de Reye. El perfil de acilcarnitinas en plasma mas la medición de ácidos orgánicos en orina orienta al diagnostico (Turnpenny % Ellard 2009)	incurrerentes (Turnpenny & Ellard 2009)
<b>Acidemia Propionica</b>	Propionil-CoA Carboxilasa	Mala alimentación, deterioro progresivo, vómitos, acidosis, hipoglucemia	Valores bajos de leucocitos (Neutropenia) y plaquetas (Trombocitopenia), valores bajos de la azúcar (Hipoglucemia) y altos de amoniaco sanguíneo (hiperamoniemia). En los análisis de la sangre de los niños se puede evidenciar valores elevados de glicina (Turnperry & Ellard 2009)	La terapia de los episodios agudos consisten en el tratamiento de cualquier infección, la sustitución de líquidos, la corrección de la acidosis metabólica y la supresión de la ingesta proteica. Algunos individuos son <b>SENSIBLES</b> a la biotina
<b>Acidemia Metilmalónica</b>	Metilmalonil-CoA mutasa	Hipotonía, mala alimentación, acidosis y retraso del desarrollo (Turnpenny & Ellard 2009)		la terapia para los episodios agudos consiste en el tratamiento de cualquier infección, la sustitución de líquidos, la corrección de la acidosis metabólica y la supresión de ingesta proteica. Algunos individuos son sensibles a la B12 (Turnpenny & Ellard 2009)

Para finalizar, y siguiendo con lo anterior, se pueden establecer algunos requerimientos mínimos de la unidad de referencia para el manejo inicial de los pacientes con EIM específicos (ej. Galactosemia, fenilcetonuria, MCAD, deficiencia de biotinidasa, acidemias propiónica y metilmalónica) y de acuerdo a las directrices dadas en habilitación de servicios de salud para Colombia en la resolución 2003 de mayo 28 de 2014 (Colombiano, 2014) en los criterios para todos los servicios una unidad básica para este fin debería cumplir lo establecido en la tabla número 22 así (J. Novoa, Milad, Vivanco, Fabres, & Ramírez, 2009b):

**Tabla No. 22. REQUISITOS MINIMOS DEL SERVICIO**

<b>POR RESOLUCION 2003 DE 2014 EL SERVICIO DEBE CUMPLIR CON:</b>	
<b>ESTANDAR</b>	<b>CRITERIO</b>
<b>TALENTO HUMANO</b>	Equipo multidisciplinario conformado por profesionales de la salud: pediatra, epidemiólogo, genetista, nutriólogo, psicólogo, enfermera, bioquímico y trabajo social cada uno con la autorización expedida por la autoridad competente para ejercer su profesión u ocupación (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC,

	2012). Todo el personal debe estar entrenado en EIM y todo este personal, principalmente los médicos y enfermeras deben estar en la capacidad de reconocer cuando realizar el traslado del paciente a un nivel de mayor complejidad.
<b>INFRAESTRUCTURA</b>	Las condiciones de orden, aseo, limpieza y desinfección
	Instalaciones eléctricas (tomas, interruptores y lámparas) buenas condiciones de presentación y mantenimiento
	Si la unidad se encuentra en una edificación de más de 3 pisos debe contar con rampas y ascensores
	áreas de circulación libres de obstáculos
	si se cuenta con escaleras o rampas el piso debe ser uniforme y antideslizante
	<p>unidades sanitarias para personas con discapacidad  cumplir con el proceso de gestión integral de residuos  suministro de servicio de energía y telecomunicaciones  pisos, paredes y techos fácil limpieza y buena presentación  Ambientes de aseo exclusivos para el servicio.</p> <p>Adicional a esto se recomienda cumplir con algunos de los criterios para las unidades básicas de pediatría como lo son (J. Novoa, Milad, Vivanco, Fabres, &amp; Ramírez, 2009a):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se de atención a todo recién nacido y niño menor de un año (para la población objeto del presente trabajo) con las patologías previstas.</li> <li>• Otorgar cuidados básicos y tratamientos iniciales de patologías específicas como: galactosemia, fenilcetonuria, MCAD, acidemias orgánicas, deficiencia de biotinidasa y glicemias límites</li> <li>• Disponer de reanimación en sala de reanimación, con personal entrenado en reanimación cardiopulmonar neonatal de acuerdo a los estándares internacionales aceptados, como los de la Academia Americana de Pediatría y Academia Americana del Corazón.</li> <li>• Estar capacitados para estabilización de los recién nacidos que requieran ser trasladados.</li> <li>• 2-3 cupos por cada 1000 nacidos vivos dependiendo de la distancia y acceso geográfico dentro de la derivación.</li> <li>• Tener capacidad de trasladar a centros de mayor complejidad, bajo criterios de derivación previamente establecidos.</li> </ul>
<b>DOTACION</b>	Equipos que cuenten con condiciones técnicas de calidad y soporte técnico
	áreas que requieran protocolo de lavado de manos deberán contar con jabón líquido y sistema de secado

	<p>mantenimiento de los equipos biomédicos y eléctricos o mecánicos con sujeción a un programa de revisiones periódicas de carácter preventivo y calibración de equipos cumpliendo con las indicaciones del fabricante</p> <p>carro de paro con equipo básico de reanimación (J. Novoa et al., 2009b): Equipamiento de reanimación y estabilización del recién nacido enfermo hasta su traslado&lt;. Cuna radiante o incubadora, bolsa de ventilación a presión positiva, laringoscopio, oxígeno, aspiración, monitos cardiorrespiratorio, monitor de saturación, bombas de infusión continua, equipo de fleboclisis y soluciones endovenosas</p> <p>elementos para comunicación interna y externa</p>
<p><b>MEDICAMENTOS, DISPOSITIVOS E INSUMOS MEDICOS</b></p>	<p>Registro con todos los medicamentos en el servicio</p> <p>soporte documental que asegure la verificación y seguimiento de: descripción, marca del dispositivo, serie, presentación comercial, registro sanitario expedido por el INVIMA o permiso de comercialización, clasificación de riesgo y vida útil</p> <p>definidas y documentadas las especificaciones técnicas para la selección, adquisición, transporte, recepción, almacenamiento, conservación, control de fechas de vencimiento, control de cadena de frío, distribución, dispensación, devolución, disposición final y seguimiento al uso de medicamentos, homeopáticos, fitoterapéuticos, productos biológicos, componentes anatómicos, dispositivos médico</p> <p>programas de seguimiento al uso de medicamentos, dispositivos médicos (incluidos los sobre medida) y reactivos de diagnóstico in vitro, mediante la implementación de programas de farmacovigilancia, tecnovigilancia y reactivo vigilancia,</p> <p>normas institucionales y procedimientos para el control del cumplimiento que garanticen que no se reúsen dispositivos médicos</p> <p>Carro de paro y equipo de reanimación, su contenido (medicamentos, soluciones, dispositivos médicos), deberá ser definido por el servicio que lo requiera, de acuerdo con la morbilidad y riesgos de complicaciones más frecuentes, garantizando su custodia, almacenamiento, conservación, uso y vida útil.</p> <p>Tener disponibilidad de: 1) biotina para administración por vía oral, intramuscular o intravenosa (Cowan et al., 2010), 2) suplementos nutricionales específicos para PKU de acuerdo a las recomendaciones dietarias especificadas en el presente trabajo (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012), 3) terapia nutricional específica por paciente para galactosemia (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012), 4) glucosa intravenosa, 5) solución salina (Dixon &amp; Leonard, 1992), 5) bebidas con glucosa (Dixon &amp; Leonard, 1992), 6) bicarbonato de sodio ampollas, 7) cofactores específicos para el EIM a tratar, 8) L-arginina, 9) N-carbamilglutamato, 10) N-carbami L-arginina, 11) fenilbutirato, 12) benzoato de sodio , 13) anticonvulsivantes de acuerdo a indicación y contraindicaciones en cada caso en particular, 14) carnitina endovenosa o vía oral, 15) otros para el manejo de las patologías agudas y sintomatologías de</p>

	crisis en cada EIM específico (Academias, 2013).
<b>PROCESOS PRIORITARIOS</b>	Cuenta con procesos documentados, socializados y evaluados,
	programa de seguridad del paciente
	Si el prestador realiza procedimientos de venopunción y colocación y mantenimiento de sondas, cuenta con procesos, procedimientos y/o actividades documentados y divulgados al respecto, que contengan como mínimo lo siguiente:
	Se tienen definidos los procesos de Auditoria para el Mejoramiento de la Calidad de Atención en Salud con el fin entre otros, de realizarle seguimiento a los riesgos en la prestación de los servicios. La Institución cuenta con indicadores de mortalidad, morbilidad y eventos adversos, los cuales son utilizados para su gestión. Se reportan los eventos de obligatoria notificación al Sistema de Vigilancia Epidemiológica. Se reportan los indicadores de calidad y el nivel de monitoreo del SOGC y/o los solicitados por la Superintendencia Nacional de Salud en los plazos definidos.
	En la detección, prevención y reducción del riesgo de infecciones asociadas a la atención, cuenta con un protocolo de lavado de manos explícitamente documentado e implementado,
	Los servicios que incluyan dentro de sus actividades la administración de medicamentos, cuentan con procesos definidos de los correctos, desde la prescripción hasta la administración de los medicamentos, que incluya como mínimo las siguientes verificaciones: 1. Usuario correcto. 2. Medicamento correcto. 3. Dosis correcta. 4. Hora correcta. 5. Vía correcta.
	El prestador cuenta con procesos y procedimientos para garantizar la identificación de todos los pacientes garantizando su custodia y vigilancia.
	La unidad de referencia para el manejo inicial de los pacientes con EIM debe contar con guías, procesos, protocolos y/o procedimientos para en manejo inicial de patologías como: galactosemia, fenilcetonuria, MCAD, deficiencia de biotinidasa y acidemias orgánicas.
	Igualmente debe contar con protocolos o guías para informar a toda persona con EIM de los riesgos genéticos y opciones disponibles para enfrentarlos (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC, 2012).
	Procedimientos de control, seguimiento y registro de todo paciente atendido dentro de la unidad con sistema de reporte inmediato a la autoridad de salud competente (J. Novoa et al., 2009b)

	<p>El prestador cuenta con manual de bioseguridad, procedimientos documentados para el manejo de los residuos hospitalarios infecciosos y/o de riesgo biológico y/o de riesgo radiactivo, acorde a las características del prestador; así como con registros de control de la generación de residuos.</p>
	<p>Se cuenta con protocolo o manual socializado y verificado de procedimientos para la remisión del paciente, que contemple:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estabilización del paciente antes del traslado.</li> <li>2. Medidas para el traslado.</li> <li>3. Lista de chequeo de los documentos necesarios para el traslado que incluya:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Diligenciamiento de los formatos determinados por la normatividad vigente de referencia y contrarreferencia.</li> <li>b) Resultados de apoyos diagnósticos realizados al paciente.</li> <li>c) Resumen de historia clínica.</li> </ol> </li> <li>4. Mecanismos tecnológicos que le permitan realizar el proceso. (Software, correo, entre otros).</li> <li>5. Recurso humano</li> </ol>
<p><b>HISTORIA CLINICA Y REGISTROS</b></p>	<p>Toda atención de primera vez a un usuario debe incluir el proceso de apertura de historia clínica.</p>
	<p>Todos los pacientes atendidos tienen historia clínica.</p>
	<p>Se tienen definidos procedimientos para utilizar una historia única institucional y para el registro de entrada y salida de historias del archivo.</p>
	<p>Las historias clínicas se encuentran adecuadamente identificadas, con los contenidos mínimos que incluyan datos de identificación, anamnesis, tratamiento y el componente de anexos.</p>
	<p>Las historias clínicas y/o registros asistenciales: Deben diligenciarse en forma clara, legible, sin tachones, enmendaduras, intercalaciones, sin dejar espacios en blanco y sin utilizar siglas. Cada anotación debe llevar la fecha y hora en la que se realiza, con el nombre completo y firma del autor de la misma.</p>
	<p>Deben diligenciarse en forma clara, legible, sin tachones, enmendaduras, intercalaciones, sin dejar espacios en blanco y sin utilizar siglas. Cada anotación debe llevar la fecha y hora en la que se realiza, con el nombre completo y firma del autor de la misma. Son oportunamente diligenciados y conservados, garantizando la confidencialidad de los documentos protegidos legalmente por reserva. Son oportunamente diligenciados y conservados, garantizando la confidencialidad de los documentos protegidos legalmente por reserva.</p>
	<p>Cuenta con un procedimiento de consentimiento informado, para que el paciente o el responsable del paciente, aprueben o no, documentalmente, el procedimiento e intervención en salud a que va a ser sometido, previa información de los beneficios y riesgos. Cuenta con mecanismos para verificar su aplicación.</p>

<b>INTERDEPENDENCIA</b>	<p>Disponibilidad para traslado de pacientes: Tener capacidad de trasladar a centros de mayor complejidad, bajo criterios de derivación previamente establecidos</p> <p>Requiere sistema de traslado/referencia organizado a unidades nivel II y III. Incubadora de transporte y personal adiestrado en traslados realizados por centro receptor</p>
-------------------------	--

En caso de que el establecimiento se encuentre a una distancia de más de 100km o tiempo de traslado de 2 horas o más de transporte terrestre a centro de mayor complejidad, se deberá disponer de medios para poder ofrecer, además de lo anterior, lo siguiente (J. Novoa et al., 2009b):

- Atender al paciente que requiera cuidados básicos y tratamientos de patologías poco complejas ( niños con dificultad respiratoria moderada con requerimiento de  $FiO_2 < 30\%$ , tratamiento ev, antibióticos por sospecha de infección con pacientes estables, hipoglicemias, hiperbilirrubina)
- Capacidad de dar reanimación avanzada y estabilizar a todos los RC en el centro
- Capacidad para estabilizar un prematuro o RN enfermo previo a su traslado.

Para Unidades de Nivel I con accesibilidad compleja:

- 4-5 cupos por cada 1000 nacidos vivos
- Disponer de 1 o 2 incubadoras
- Requiere de Pediatra disponible u enfermera capacitada en atención neonatal y/o pediátrica con funciones específicas en la unidad
- Requiere de equipamiento para montar transitoriamente al menos un cupo de UCI y realizar reanimación avanzada.
- Requiere de sistema de traslado/ referencia organizado a una unidad de mayor complejidad a cargo de una centro receptor.

Por último se debe mencionar que este trabajo es pionero en el tema de la detección, diagnóstico y manejo inicial de patologías como la Galactosemia, la fenilcetonuria, la MCAD, la deficiencia de biotinidasa o las acidemias orgánicas (propiónica y

metilmalónica) en Colombia, y, de acuerdo a los resultados presentados aquí, es el único estudio evidenciado dentro de la literatura evaluada que compendia la misma información para estas patologías en un solo documento y enfocado para una población específica como los menores de un año colombianos basándose en la mejor evidencia clínica disponible en las bases de datos seleccionadas por lo que se convierte en una herramienta fundamental para la creación, desarrollo e implementación del primer programa de tamización para EIM en Colombia.

## **16. Conclusiones**

Nuestro trabajo encontró que solo el 92% de las preguntas se pudieron resolver completamente con las guías seleccionadas sin tener que recurrir a literatura complementaria; mientras que para el 8% restante si fue necesario complementarlas con estudios de casos y estudios descriptivos debido a que se encontraron guías genéricas y no individualizadas. El caso de la pregunta 39 su respuesta, aparte de los estudios descritos, se complementó con la normatividad vigente para habilitación de Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud en Colombia actualizada a la resolución 2003 de 2014.

En cuanto a la calidad y fuerza de las recomendaciones propuestas en este trabajo, su distribución se comporta como lo expresa la tabla número 23 evidenciando lo siguiente:

**Tabla No.23: Resultados de Calidad de la evidencia y Fuerza de la recomendación de este trabajo**

Calidad de la evidencia	%	Fuerza de la recomendación	%
A	32	Fuerte para el uso de la intervención	79
B	11	Débil para el uso de la intervención	20
C	57	Débil en contra del uso de la intervención	0
D	0	Fuerte en contra del uso de la intervención	1

Igualmente se debe aclarar que teniendo en cuenta las recomendaciones dadas por el Ministerio de la Protección Social de Colombia, las patologías que se deberían tamizar inicialmente en el país son: **PKU, Deficiencia de Biotinidasa, Galactosemia, MCAD, Acidemia metilmalonica y Acidemia Propionica, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Hemoglobinopatias y el Hipotiroidismo**(Alianza CINETS & Ministerio de la Protección Social, 2013). Así, todos los programas de tamización de Salud Pública en Colombia deben ceñirse por los lineamientos de las Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (Ministerio de la Protección Social et al., 2010); ya que con estos programas se busca el mejoramiento de la calidad de la atención de nuestra población infantil.

De acuerdo a lo anterior se puede afirmar que con el presente trabajo el país ya podría contar con las recomendaciones necesarias referentes a falsos positivos, pruebas diagnósticas confirmatorias, síntomas de alto riesgo, paraclínicos de primera línea que se deben solicitar, el manejo inicial para EIM específicos como la PKU, Deficiencia De Biotinidasa, Acidemia Metilmalonica y Acidemia Propionica, MCAD, y Galactosemia.

Es claro que una detección temprana, un diagnóstico oportuno y el manejo inicial adecuado para los EIM disminuyen ostensiblemente las tasas de descompensación metabólica y el daño neurológico para cualquiera de las enfermedades presentadas anteriormente (Kamboj, 2008). Es así que con la implementación de recomendaciones como las presentadas en este trabajo y direccionadas a la generación de un programa de tamización pública para Colombia de PKU, Deficiencia De Biotinidasa, Acidemia Metilmalonica y Acidemia Propionica, MCAD, y

Galactosemia, basado en la mejor evidencia científica disponible de acuerdo a la metodología propuesta, resultará en la disminución de la morbimortalidad generada por estas patologías en la población Colombiana menor a un año (Niu et al., 2010) (Ministerio de la Protección Social et al., 2010).

Por último se debe mencionar que este trabajo es pionero en el tema de generación de recomendaciones para la detección, diagnóstico y manejo inicial de patologías como la Galactosemia, la fenilcetonuria, la MCAD, la deficiencia de Biotinidasa o las acidemias orgánicas (propiónica y metilmalónica) en Colombia, y, de acuerdo a los resultados presentados aquí, es uno de los pocos en el mundo que compendia la misma información para estas patologías en un solo documento, enfocado para una población específica como los menores de un año colombianos basándose en la mejor evidencia clínica disponible en las bases de datos seleccionadas por lo que se convierte en una herramienta fundamental para la creación, desarrollo e implementación del primer programa de tamización para EIM en Colombia

## **17. Limitaciones del trabajo**

En la búsqueda sistemática las guías británicas de NICE (National Institute of Clinical Excellence) obtenidas sólo mencionaban el tamizaje neonatal como ítem dentro de las actividades de cuidado perinatal sin incluir mayor información al respecto, puesto que estas guías estaban centradas en la promoción y prevención en un nivel básico de atención para niños de todas las edades y gestantes. No se logró obtener información a partir de guías completas especializadas en tamizaje neonatal en el Reino Unido (UK), ya que estas poseían restricciones de acceso, lo cual constituye otra de las

limitaciones de nuestro trabajo.

Las guías seleccionadas no informan sobre los puntos de corte para los metabolitos a analizar por MS/MS. Estos puntos de corte deben ser establecidos por el laboratorio de referencia ya que varían según la edad y el origen geográfico de la población (Dietzen., 2009) A pesar de que esto no hace parte del alcance de las presentes recomendaciones, se muestran en el Anexo 7 los puntos de corte para población neonatal de EE.UU.

Por último se evidencia que muchas de las evidencias seleccionadas en el trabajo que fueron utilizadas como insumo para la generación de las recomendaciones aquí descritas provienen de la literatura Mexicana, este hecho debido a la rigurosidad de los criterios de inclusión y exclusión establecidos en la metodología, a los filtros de evidencia allí descritos y a que las paginas de Guías Anglosajonas no cumplían con dichos criterios en algunas ocasiones y otras tenían acceso restringido.

## **18. Perspectivas**

- 1) Implementación de un Programa de tamización neonatal publico.
- 2) Creación de Centros de excelencia para el manejo integral de EIMs como PKU, Deficiencia De Biotinidasa, Acidemia Metilmalonica y Acidemia Propionica, MCAD, y Galactosemia.
- 3) Generación de los Perfiles epidemiológicos y estadísticas de comportamientos de los EIM para Colombia que permitan el establecimiento de planes de acción en salud pública al respecto para disminuir morbimortalidad por EIMs.
- 4) Disminución de la morbimortalidad por EIM en menores de un año para Colombia.

## 19. Equipo de trabajo

1. **Michael Alexander Urrego Vallejo** Instituto de Genética Humana, Universidad Nacional de Colombia. Maestrante, Genética Humana (Autor principal)
2. Deisy Johana Galvis Rodríguez, MD, MSc. Genetista Universidad Nacional (Asesor temático)
3. Rodrigo Pardo Turriago; MD, Neurólogo Universidad Nacional de Colombia (Asesor metodológico)
4. Yolanda Cifuentes MD, Pediatra y Neonatóloga, Universidad Nacional de Colombia (Asesor temático)
5. Luis Alfredo Umaña; MD Pediatra, Metabólogo, Genetista Universidad Nacional de Colombia (Asesor temático)
6. Claudia Granados; MD Pediatra Epidemióloga Pontificia Universidad Javeriana (Asesor metodológico)
7. Harvy Mauricio Velasco Parra, MD, MSc. Genetista, Coordinador Maestría en Genética Humana.(Director del proyecto)
8. Sheyla Alexandra Rodríguez Real; OD. Pontificia Universidad Javeriana (Asesor metodológico)

## 20. Anexos

### 20.1. ANEXO 1. Características de los EIM

Cuadro 1. Defectos metabólicos de algunos de los EIM.

Desorden	Error metabólico en	Ubicación cromosómica
<b>Metabolismo de los aminoácidos</b>		
PKU	Fenilalanina hidroxilasa (>98%), defecto metabólico de la bipterina (<2% )	12q22
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Deshidrogenasa $\alpha$ -ceto-ácida de cadena ramificada	6q14
<b>Metabolismo de los carbohidratos</b>		
Galactosemia	Galactosa 1-fosfato uridiltransferasa ( 90 ), galactokinasa, epimerasa	9p34
Enfermedad de depósito de glicógeno tipo Ia (von Gierke's)	Glucosa 6-fosfatasa	17q21.31, 2q24-q31
<b>Oxidación de ácidos grasos</b>		
MCAD	Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	1p31
<b>Deposito lisosomal</b>		
Enfermedad de Gaucher	$\beta$ – glucocerebrosidasa	1q15
Enfermedad de Fabry	$\alpha$ – galactosidasa A	Xq22.1
Síndrome de Hurler	$\alpha$ – L - iduronidasa	4p16.3
<b>Acidemia láctica</b>		
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa	Defecto en la subunidad E <sub>1</sub>	11q23 (la más común)
<b>Acidurias orgánicas</b>		
Aciduria metilmalónica	Metilmalonil-CoA-mutasa	6p12.3
Aciduria propiónica	Propionil-CoA carboxilasa	3q22, 13q32
<b>Peroxisomas</b>		
Síndrome de Zellweger	Proteínas membranales del peroxisoma	1p36.32 , 1p36.22 , 1q23.2 , 2p16.1 , 6q24.2 , 7q21.2 , 12p13.31 , 22q11.21
<b>Ciclo de la urea</b>		

Deficiencia de ornitina transcarbamilasa

Ornitina-transcarbamilasa

Xp11.4

## Cuadro 2. Algunos de los EIM más frecuentes

Trastornos del metabolismo de carbohidratos	Trastornos del metabolismo de los aminoácidos (aminoacidurias)	Trastornos del metabolismo de los ácidos orgánicos (ácidos grasos orgánicos)	Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos	Trastornos del metabolismo mitocondrial	Trastornos del ciclo de la urea	Trastornos peroxisomales	Trastornos de la vía de los esteroides	Trastorno del depósito de lípidos	Trastornos del metabolismo de las purinas	Trastornos del transporte	Trastornos lisosomales	Trastorno del metabolismo de los metales	Otros EIM
<b>Enfermedades de depósito o del glucógeno</b>	PKU	Acidemia Metilmalónica	SCAD	MELAS	Deficiencia de carbamil fosfato sintetasa	Adrenoleucodistrofia	Hiperplasia suprarrenal congénita	Enfermedad de Tay-Sachs	Síndrome de Lesch-Nyhan	Cistinosis	Mucopolisacaridosis (MPS)	Enfermedad de Wilson	Hipotiroidismo congénito
<b>Galactosemia</b>	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Acidemia propiónica	MCAD	Aciduria glutárica	Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	Síndrome de Zellweger	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	Enfermedad de Gaucher		hipercolestrolemia	MPS I	Hemocromatosis	Hemoglobinopatías
	Homocis		LCA	Deficie	Deficien	Condrodisp		Leucod			MPS II	Enfermedad	MELA

tiuria	D	ncia	cia de	lasia	istrofia	de Menkes	S
		de	de	punctat	metacr		
		piruvato	arginosu	a	o		
		deshidr	ccinato		mática		
		ogenas					
		a					
Tirosine	VLC			Enfermed			MPS III
mia	AD			a			
				d			
				de			
Hiperglu				Refsum			MPS IV
cemia				del adulto			
no							
cetogéni							
ca							MPS V
							MPS VI
							MPS VII
							Glucopro
							t eiosis
							Esingolip
							idosis
							Defectos
							combina
							d os
							Mucopolid
							osis II

Cuadro No. 3. Tipos de herencia de algunos EIM más frecuentes

Herencia autosómica recesiva (AR)	Herencia recesiva ligada a X (RLX)	Herencia autosómica dominante (AD)	Herencia mitocondrial
PKU	Deficiencia de ornitina carbamilasa	Porfiria intermitente aguda	Síndrome de Kearns-Sayre
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Enfermedad de Fabry		Síndrome de Leigh
Galactosemia	Deficiencia de piruvato deshidrogenasa		
Acidurias orgánicas			
MCAD			
Síndrome de Zellweger			

Cuadro No. 4. Incidencias de los EIM

Enfermedades	Incidencia
<b>Endocrinopatías</b>	
Hipotiroidismo congénito	1 : 3,947 – 4,500
Hiperplasia adrenal congénita	1 : 10,000 – 12,771
<b>Defectos metabólicos del nacimiento</b>	
Deficiencia de biotinidasa	1 : 24,853
Galactosemia	1 : 30,000 – 74,558
<b>Aminoacidopatías</b>	
PKU	1 : 5,584 – 15,000
Hiperfenilalaninemia	1 : 5,584 – 10,000
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	1 : 100,000 – 162,273
Homocistinuria	1 : 100,000
<b>Defectos en la oxidación de ácidos grasos</b>	
MCAD	1 : 10,610 – 15,000
LCHAD	1 : 212,202
VLCAD	1 : 88,988 – 100,000

<b>Defectos en el ciclo de la carnitina</b>	
Deficiencia de carnitinpalmítoil transferasa I	1 : 551,727
Deficiencia de carnitinpalmítoil transferasa II	1 : 919,544
<b>Organoacidemias</b>	
Academia glutárica tipo I	1 : 125,392
Academia isovalérica	1 : 114,943
<b>Total aproximado</b>	<b>1 : 1428</b>

Cuadro No. 5 Signos y Síntomas de algunos EIM: Síntomas EIM

Diarrea	Intolerancia al ejercicio	Infarto familiar de miocardio	Calambres musculares/espasticidad	Neuropatía periférica	Emesis recurrente	Síntomas de pancreatitis	Parálisis en músculos oculares (upward gaze)
<b>Deficiencia de lactasa</b>	Desordenes en la oxidación de ácidos grasos	Hipercolesterolemia familiar	Deficiencia de carboxilasas	Desórdenes mitocondriales	Galactosemia	Desordenes mitocondriales	Desórdenes mitocondriales
<b>Desordenes mitocondriales</b>	Desordenes de la glicogenolisis	Enfermedad de Fabry	Deficiencia de biotinidasa	Desordenes peroxisomales	Aciduria glutárica	Glicogenosis tipo I	Síndrome Kearns-Sayre
<b>Abetalipoproteinemia</b>	Desordenes mitocondriales	Homocistinuria	Leucodistrofia metacromática	Desordenes congénitos de la glicosilación	Deficiencia de 3-oxotiolasa	Hiperlipoproteínemia tipo I	Enfermedad de Niemann-Pick
<b>Deficiencia de enteropeptidasa</b>	Deficiencia de mioadenilato o deaminasa						
<b>Deficiencia de sucroamilomaltasa</b>							

## Signos EIM

Sistema Nervioso Central	Piel/Ojo	Musculo/Hueso/Riñón
<b>Encefalopatía aguda</b>	Angioqueratomas	Artrosis
<b>Accidente cerebrovascular agudo</b>	Cataratas	Cardiomiopatía
<b>Agenesia del cuerpo calloso</b>	Alteraciones maculares	Disostosis múltiple
<b>Calcificaciones cerebrales</b>	Opacidad corneal	Osteoporosis
<b>Encefalopatía</b>	Dermatosis	Cálculos renales
<b>Macrocefalia</b>	Anormalidades del cabello	Síndrome renal de Fanconi
<b>Episodios parecidos a ACV</b>	Ictiosis	
<b>Encefalopatía subaguda</b>	Pezones invertidos	
<b>Retardo mental moderado a grave</b>	Ectopia lentis	
	Atrofia óptica	
	Xantomas	

## Cuadro No. 6

## Diagnóstico y tratamiento para algunos EIM

Enfermedad	Marcadores/métodos diagnósticos	Confirmación	Principios de tratamiento
<b>Hipotiroidismo congénito</b>	TSH/inmunoquímica	T3, T4 libres	Suplementación con L-tiroxina de por vida
<b>Síndrome adrenogenital</b>	17 – OH-progesterona/inmunoquímica	Espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases	Hidrocortisona y mineralocorticoides
<b>Deficiencia de biotinidasa</b>	Actividad/enzimática	Deficiencia enzimática en suero	Biotina 5-10 mg p.o. q.d de por vida
<b>Galactosemia</b>	Galactosa y actividad GALT/enzimática	Deficiencia enzimática y elevación de galactosa 1-fosfato en eritrocitos	Dieta libre de lactosa de por vida
<b>PKU</b>	Fenilalanina y razón fenilalanina-tirosina/TMS	Segunda muestra con fenilalanina en sangre > 600 µmol/L	Dieta baja en fenilalanina, cofactor BH4
<b>Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce</b>	Leucina/isoleucina y valina/TMS	Elevación de aminoácidos de cadena ramificada incluyendo aloisoleucina en sangre	Tratamiento agudo: remoción de la proteína de la dieta. Diálisis si es necesario. Tratamiento crónico: disminución de la leucina, isoleucina y valina de la dieta
<b>MCAD</b>	Octanoilcarnitina/TMS	Alteración en el perfil de acylcarnitinas en plasma, genotipo informativo	Evitar periodos de ayuno, comidas ricas en carbohidratos frecuentes, carnitina p.o
<b>LCHAD</b>	Hidroxihexadecanoilcarnitina e hidroxioleilcarnitina/TMS	Alteración en el perfil de acylcarnitinas en plasma, genotipo informativo y actividad enzimática en linfocitos o fibroblastos	Dieta baja en ácidos grasos de cadena larga, reemplazo con triglicéridos de cadena media, carnitina p.o, evitar periodos de ayuno, comidas ricas en carbohidratos frecuentes
<b>VLCAD</b>	Tetradecanoil y tetradecadienoilcarnitina/TMS	Alteración en el perfil de acylcarnitinas en plasma, genotipo informativo y actividad enzimática en linfocitos o fibroblastos	Dieta muy baja en grasas de cadena muy larga, reemplazo con triglicéridos de cadena media, carnitina p.o, evitar periodos de ayuno, comidas ricas en carbohidratos frecuentes
<b>Deficiencia de carnitin-palmitoil transferasa tipo I</b>	Palmitoilcarnitina y carnitina libre/TMS	Deficiencia enzimática en fibroblastos	Carbohidratos, dieta baja en grasa, reemplazo con triglicéridos de cadena media, evitar periodos de ayuno
<b>Deficiencia de carnitin-palmitoil transferasa tipo II</b>	Acilcarnitinas de cadena larga/TMS	Deficiencia enzimática en fibroblastos	Carbohidratos, dieta baja en grasa, reemplazo con triglicéridos de cadena media, evitar periodos de ayuno
<b>Deficiencia de carnitin-acilcarnitina translocasa</b>	Acilcarnitinas de cadena larga/TMS	Deficiencia enzimática en fibroblastos	Carbohidratos, dieta baja en grasa, reemplazo con triglicéridos de cadena media, evitar periodos de ayuno
<b>Aciduria glutárica tipo I</b>	Glutarilcarnitina/TMS	Perfil urinario característico de ácidos orgánicos, genotipo informativo	Tratamiento de aporte calórico alto de emergencia para prevención de crisis encefalopáticas, carnitina
<b>Academia isovalérica</b>	Isovaleryl carnitina/TMS	Perfil urinario característico de ácidos orgánicos, genotipo informativo	Tratamiento agudo: remoción de la proteína de la dieta, glicina + carnitina, diálisis si se requiere. Tratamiento crónico: dieta baja en proteína + carnitina + glicina

## Cuadro No. 7

Definición de población de alto riesgo en recién nacidos

Topic	Punto	Alternativas	
Anomalías no estructurales	Qué se considerara RN de alto riesgo para EIM	SNC	Encefalopatía, anomalías neurológicas, regresión, atrofia cerebral, convulsiones refractarias al tratamiento, retardo psicomotor, asfixia al nacer sin
		Respiratorio	Distress respiratoria sin
		Cardiovascular	Cardiomiopatía
		Gastrointestinal	Vómito, ingesta pobre, falla
		Osteomuscular	Disostosis, debilidad
		Hematológico	Neutropenia, leucopenia
		Hepático	Hipoglicemia persistente, cetosis, Hepatomegalia,
		Ojo	Alteraciones de la retina,
		Equilibrio ácido	Acidosis metabólica con
		Piel y faneras	Cambios en la piel y el

## 20.2. ANEXO 2. Búsqueda general inicial términos MESH

PREGUNTA	REFERENCIAS ENCONTRADAS (MeSH)	REFERENCIAS DUPLICADAS	TOTAL REFERENCIAS (ENCONTRADAS - DUPLICADAS)	FECHA DE CONSULTA
P1	11292	5346	5946	01/02/2014
P2	2160	780	1380	01/02/2014
P3	133	67	66	01/02/2014
P4	805	352	453	01/02/2014
P5	125	62	63	01/02/2014
P6	140	70	70	01/02/2014
P7	115	57	58	05/02/2014
P8	105	52	53	05/02/2014
P9	78	39	39	05/02/2014
P10	709	255	454	05/02/2014
P11	143	72	71	05/02/2014
P12	131	66	65	05/02/2014
P13	115	58	57	05/02/2014
P14	102	51	51	05/02/2014
P15	79	40	39	07/02/2014

<b>P16</b>	756	377	379	07/02/2014
<b>P17</b>	357	179	178	07/02/2014
<b>P18</b>	215	108	107	07/02/2014
<b>P19</b>	201	99	102	07/02/2014
<b>P20</b>	187	93	94	07/02/2014
<b>P21</b>	115	57	58	07/02/2014
<b>P22</b>	844	422	422	07/02/2014
<b>P23</b>	249	123	126	07/02/2014
<b>P24</b>	218	109	109	07/02/2014
<b>P25</b>	201	101	100	08/02/2014
<b>P26</b>	175	87	88	08/02/2014
<b>P27</b>	99	50	49	08/02/2014
<b>P28</b>	846	423	423	08/02/2014
<b>P29</b>	355	178	177	08/02/2014
<b>P30</b>	215	90	125	08/02/2014
<b>P31</b>	213	107	106	08/02/2014
<b>P32</b>	187	94	93	16/02/2014
<b>P33</b>	104	52	52	16/02/2014
<b>P34</b>	830	415	415	16/02/2014
<b>P35</b>	359	180	179	16/02/2014
<b>P36</b>	155	78	77	16/02/2014
<b>P37</b>	132	66	66	16/02/2014
<b>P38</b>	128	64	64	16/02/2014
<b>P39</b>	108	52	56	16/02/2014
<b>TOTAL</b>	<b>23481</b>	<b>10971</b>	<b>12510</b>	

\*Cifras obtenidas a partir de búsqueda en PubMed de los términos *MeSH*.

**20.3 ANEXO 3. Tabla 10 : Instrumento para aprobación de preguntas PECOTR. CALIFIQUE DE 1 A 5 EN CADA PREGUNTA SEGÚN LOS ENUNCIADOS ANTERIORMENTE EXPLICADOS EN LA PARTE SUPERIOR DE ESTE DOCUMENTO.**

<b>Pregunta</b>	<b>Factibilidad</b>	<b>Interés</b>	<b>Novedad</b>	<b>Evidencia</b>	<b>Relevancia</b>
P1. ¿Cuáles EIM deben ser tamizados públicamente en Colombia?					

P2: ¿Qué tecnología se debe utilizar para realizar la tamización pública en Colombia?					
P3: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización de masas en tándem de la Deficiencia de Biotinidasa?					
P4: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de la Fenilcetonuria?					
P5: ¿Cuáles van a ser los metabolitos e que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Galactosemia?					
P6: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de MCAD?					
P7: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Acidemia Propiónica?					
P8: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Acidemia Metilmalónica?					
P9: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Deficiencia de Biotinidasa dentro de la detección?					
P10: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Fenilcetonuria dentro de la detección?					
P11: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Galactosemia dentro de la detección?					
P12: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para MCAD dentro de la detección?					
P13: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Propiónica dentro de la detección?					
P14: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Metilmalónica dentro de la detección?					
P15: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Deficiencia de Biotinidasa ?					

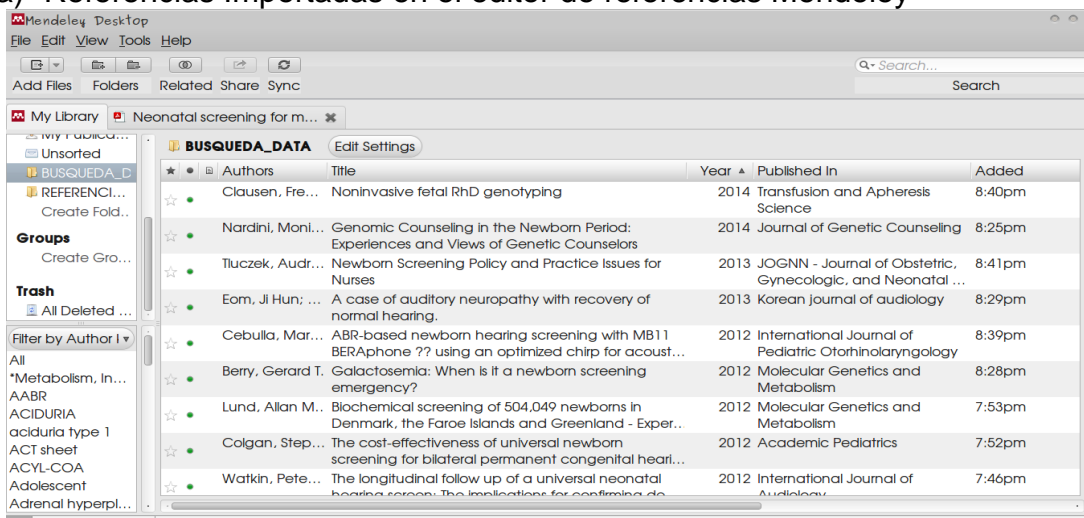
P16: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Fenilcetonuria?					
P17: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Galactosemia ?					
P18: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de MCAD ?					
P19: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Propiónica?					
P20: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Metilmalónica?					
P21: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Deficiencia de Biotinidasa?					
P22: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Fenilcetonuria?					
P23: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Galactosemia ?					
P24: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar MCAD?					
P25: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Propiónica?					
P26: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Metilmalónica?					
P27: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa al examen clínico?					
P28: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Fenilcetonuria al examen clínico?					
P29: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para					

Galactosemia al examen clínico?					
P30: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para MCAD al examen clínico?					
P31: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Propiónica al examen clínico?					
P32: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalónica al examen clínico?					
P33. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Deficiencia de Biotinidasa de manera prioritaria a un nivel superior?					
P34. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Fenilcetonuria de manera prioritaria a un nivel superior?					
P35. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Galactosemia de manera prioritaria a un nivel superior?					
P36. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de MCAD de manera prioritaria a un nivel superior?					
P37. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Acidemia Propiónica de manera prioritaria a un nivel superior?					
P38. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Acidemia Metilmalónica de manera prioritaria a un nivel superior?					
P39: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Deficiencia de Biotinidasa?					
P40: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Fenilcetonuria'?					
P41: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Galactosemia'?					
P42: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la MCAD?					
P43: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Propiónica?					

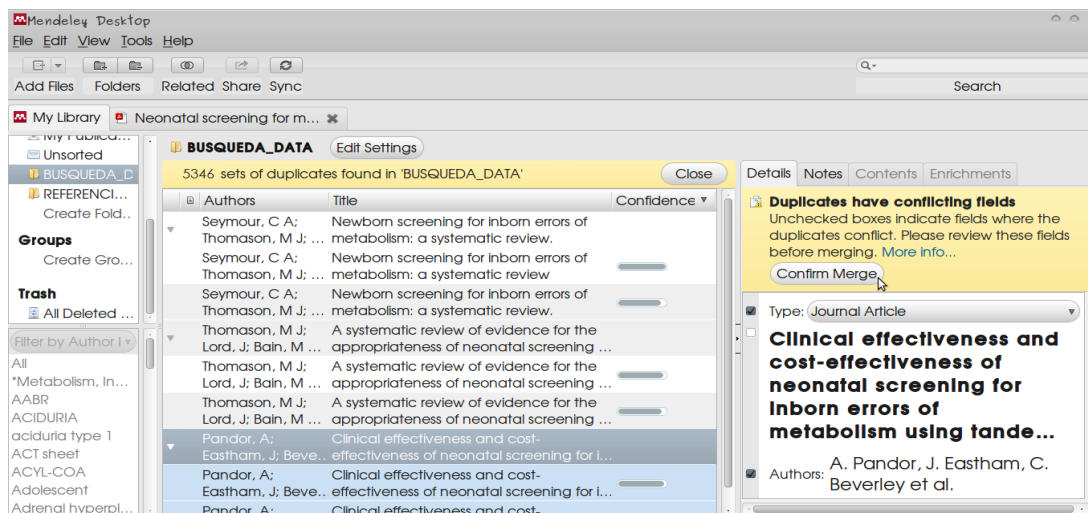
P44: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Metilmalónica?					
P45: ¿Cuáles son los requerimientos mínimos para la unidad de referencia para el manejo inicial de los pacientes con EIM específico?					
<b>TOTALES</b>					

## 20.4. ANEXO 4. Eliminación sobrelapamientos/duplicados

### a) Referencias Importadas en el editor de referencias Mendeley



### b) Eliminación de duplicados (opción Merge)



### 20.5. ANEXO 5. Archivo: Formato Reporte de Resultados Búsqueda definitiva.xls

TIPO DE BASE	NOMBRE BASE DE DATOS	Página Web	Fecha de búsqueda	Preguntas PECO-R	Términos de búsqueda (MeSH)	Citas Potencialmente Relevantes	Citas Excluidas- Razones	Citas Seleccionadas
Opción 1 Evidencia				P1. ¿Cuáles EM deben ser tamizados públicamente en Colombia?	Neonatal screening - Neonborn Screening - Neonatal Screening - Universal Screening - mass screening-early detection of (la enfermedad específica) / tamizaje neonatal - tamización neonatal - tamizaje público - tamización pública			
				P2. ¿Qué tecnología se debe utilizar para realizar la tamización pública en Colombia?	Neonatal and New born Screening Methods - Neonatal and New bornScreening technologies - Neonatal and NewbornScreening technology / métodos de tamización o tamizaje neonatal - metodologías de tamización o tamizaje neonatal			
				P3. ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización de masas en tandem de la Deficiencia de Biotinidasa?	biotinidase deficiency neonatal - biotinidase deficiency neonatal tandem mass screening/ tamizaje o tamización neonatal de masas en tandem AND deficiencia de biotinidasa			
				P4. ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tandem de la Fenilketonuria?	Phenylketonuria/PKU Tandem mass new born screening - Phenylketonuria/PKU molecular w eight new born screening - Phenylketonuria/PKU metabolites new born screening / tamizaje o tamización neonatal de masas en tandem AND galactosemia			
				P5. ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tandem de Galactosemia?	galactosaemia/galactosemia/galactosemias Tandem mass new born screening - galactosaemia/galactosemia/galactosemias molecular w eight new born screening - galactosaemia/galactosemia/galactosemias metabolites new born screening / tamizaje o tamización neonatal de masas en tandem AND biotinidase			
				P6. ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tandem de MCAD?	medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency molecular w eight new born screening - medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency molecular w eight new born screening / tamizaje o tamización neonatal de masas en tandem AND MCADDeficiencia de acil coa de cadena media			
				P7. ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tandem de Acidemia Propionica?	propionic acidemia Tandem mass new born screening - propionic acidemia molecular w eight new born screening - propionic acidemia metabolites new born screening/ tamizaje o tamización neonatal de masas en tandem AND acidemia metilmalónica			
				P8. ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tandem de Acidemia Metilmalónica?	methylmalonic acidemia Tandem mass new born screening - methylmalonic acidemia molecular w eight new born screening - methylmalonic acidemia metabolites new born screening / tamizaje o tamización neonatal de masas en tandem AND acidemia metilmalónica			
				P9. ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Deficiencia de Biotinidasa dentro de la detección?	biotinidase deficiency false positive results - new born screening biotinidase deficiency false positive results/ falso positivo para deficiencia de biotinidasa AND tamizaje o tamización neonatal			
				P10. ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Fenilketonuria dentro de la detección?	phenylketonuria/PKU false positive results - new born screening Phenylketonuria/PKU false positive results/ falso positivo para fenilketonuria/PKU AND tamizaje o tamización neonatal			
				P11. ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Galactosemia dentro de la detección?	galactosaemia/galactosemia/galactosemias deficiency false positive results - new born screening galactosaemia/galactosemia/galactosemias false positive results/ falso positivo para deficiencia de galactosemia AND tamizaje o tamización neonatal			
				P12. ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para MCAD dentro de la detección?	medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency false positive results - new born screening medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency false positive results/ falso positivo para deficiencia de acil coa de hidrogenasa de cadena media/MCAD AND tamizaje o tamización neonatal			
				P13. ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Propionica dentro de la detección?	propionic acidemia false positive results - new born screening propionic acidemia false positive results/ falso positivo para acidemia propionica AND tamizaje o tamización neonatal			
				P14. ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Metilmalónica dentro de la detección?	methylmalonic acidemia false positive results - new born screening methylmalonic acidemia false positive results/ falso positivo para acidemia metilmalónica AND tamizaje o tamización neonatal			
				P15. ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de Deficiencia de Biotinidasa?	biotinidase deficiency Confirmatory test/design - new born screening - biotinidase deficiency gold standard test/design / prueba confirmatoria (patrón de oro) AND tamizaje o tamización AND deficiencia de biotinidasa			
				P16. ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de Fenilketonuria?	phenylketonuria/PKU Confirmatory test/design - new born screening - phenylketonuria/PKU gold standard test/design / prueba confirmatoria/ patrón de oro AND tamizaje o tamización AND fenilketonuria/PKU			
				P17. ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de Galactosemia?	galactosaemia/galactosemia/galactosemias Confirmatory test/design - new born screening - galactosaemia/galactosemia/galactosemias gold standard test/design / prueba confirmatoria/ patrón de oro AND tamizaje o tamización AND galactosemia			
				P18. ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de MCAD?	medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency Confirmatory test/design - new born screening - medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency gold standard test/design / prueba confirmatoria/ patrón de oro AND tamizaje o tamización AND deficiencia de acil coa de hidrogenasa de cadena media/MCAD			
				P19. ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de Acidemia Propionica?	propionic acidemia Confirmatory test/design - new born screening - propionic acidemia gold standard test/design / prueba confirmatoria/ patrón de oro AND tamizaje o tamización AND acidemia propionica			
				P20. ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tandem en masas de Acidemia Metilmalónica?	methylmalonic acidemia Confirmatory test/design - new born screening - methylmalonic acidemia gold standard test/design / prueba confirmatoria/ patrón de oro AND tamizaje o tamización AND acidemia metilmalónica			
				P21. ¿Cuáles son pacientes de alto riesgo para presentar Deficiencia de Biotinidasa?	biotinidase deficiency High risk patients - biotinidase deficiency diagnosis/sign/syndrome / alto riesgo AND deficiencia de biotinidasa - signos clínicos AND síntomas AND acidemia metilmalónica - sospecha clínica/manifestaciones polimórficas AND deficiencia de biotinidasa			
				P22. ¿Cuáles son pacientes de alto riesgo para presentar Fenilketonuria?	phenylketonuria/PKU High risk patients - phenylketonuria/PKU diagnosis/sign/syndrome / alto riesgo AND fenilketonuria/PKU - signos clínicos AND síntomas AND fenilketonuria/PKU - sospecha clínica/manifestaciones polimórficas AND fenilketonuria/PKU			
				P23. ¿Cuáles son pacientes de alto riesgo para presentar Galactosemia?	galactosaemia/galactosemia/galactosemias High risk patients - galactosaemia/galactosemia/galactosemias diagnosis/sign/syndrome / alto riesgo AND galactosemia - signos clínicos AND síntomas AND galactosemia - sospecha clínica/manifestaciones polimórficas AND galactosemia			
				P24. ¿Cuáles son pacientes de alto riesgo para presentar MCAD?	medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency High risk patients - medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency diagnosis/sign/syndrome / alto riesgo AND deficiencia de acil coa de cadena media/MCAD - signos clínicos AND síntomas AND deficiencia de acil coa de hidrogenasa de cadena media/MCAD			
				P25. ¿Cuáles son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Propionica?	propionic acidemia High risk patients - propionic acidemia diagnosis/sign/syndrome / alto riesgo AND acidemia propionica - signos clínicos AND síntomas AND acidemia propionica - sospecha clínica/manifestaciones polimórficas AND acidemia propionica			
				P26. ¿Cuáles son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Metilmalónica?	methylmalonic acidemia High risk patients - methylmalonic acidemia diagnosis/sign/syndrome / alto riesgo AND acidemia metilmalónica - signos clínicos AND síntomas AND acidemia metilmalónica - sospecha clínica/manifestaciones polimórficas AND acidemia metilmalónica			
				P27. ¿Cuáles son los paracríticos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa al examen clínico?	biotinidase deficiency complementary test/design - biotinidase deficiency blood assays/blood gases / paracrítico AND primera línea AND deficiencia de biotinidasa pruebas confirmatorias AND deficiencia de biotinidasa - gases arteriales AND deficiencia de biotinidasa			
				P28. ¿Cuáles son los paracríticos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Fenilketonuria al examen clínico?	phenylketonuria levels phenylketonuria/phenylketonuria/pku - phenylketonuria/phenylketonuria/PKU complementary test/design - pyruvate levels phenylketonuria/pku phenylketonuria/phenylketonuria/pku / niveles de fenilalanina AND fenilketonuria AND pku AND paracríticos de primera línea AND fenilketonuria AND pku - niveles de biotina AND fenilketonuria AND pku AND paracríticos de primera línea AND fenilketonuria AND pku			
				P29. ¿Cuáles son los paracríticos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Galactosemia al examen clínico?	galactosaemia/galactosemia/galactosemias reducing sugars/carbohydrates - galactosaemia/galactosemia/galactosemias complementary test/design - galactosaemia/galactosemia/galactosemias glycerol/blood glucose/glucose - galactosaemia/galactosemia/galactosemias ophthalmology - evaluation/evaluation studies / azúcares reductores AND galactosaemia AND paracríticos de primera línea función hepática AND galactosemia - Glicemia AND galactosemia - valoración oftalmológica AND galactosemia			
				P30. ¿Cuáles son los paracríticos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para MCAD al examen clínico?	medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency complementary test/design/medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency glycerol/blood glucose - medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency blood ketones - medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency ketonuria/ketosis/betonuria / función hepática AND MCAD - glicemia AND MCAD - cetonuria AND MCAD - cetonuria AND MCAD - cetonuria AND MCAD AND paracríticos de primera línea			
				P31. ¿Cuáles son los paracríticos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Propionica al examen clínico?	propionic acidemia blood gas/ blood gas analysis/ blood gases - propionic acidemia glycerol/blood glucose - propionic acidemia ammonia/ Blood ammonia - propionic acidemia Blood cell count/ complete blood count - propionic acidemia complementary test/ design / Gases arteriales ... glicemia ... amonio en sangre ... hemograma AND acidemia propionica AND paracríticos de primera línea			
				P32. ¿Cuáles son los paracríticos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalónica al examen clínico?	methylmalonic acidemia blood gas/ blood gas analysis/ blood gases - methylmalonic acidemia glycerol/blood glucose - methylmalonic acidemia ammonia/ Blood ammonia - methylmalonic acidemia Blood cell count/ complete blood count - methylmalonic acidemia complementary test/ design / Gases arteriales ... glicemia ... amonio en sangre ... hemograma AND acidemia metilmalónica AND paracríticos de primera línea			
				P33. ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Deficiencia de Biotinidasa?	biotinidase deficiency therapeutic/ therapy/ treatment / manejo inicial AND deficiencia de biotinidasa - treatment/ therapy/ treatment / manejo inicial AND deficiencia de biotinidasa			
P34. ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Fenilketonuria?	phenylketonuria levels phenylketonuria/phenylketonuria/pku therapeutic/ therapy/ treatment / manejo inicial AND fenilketonuria/pku - treatment/ therapy/ treatment / manejo inicial AND fenilketonuria/pku							
P35. ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Galactosemia?	galactosaemia/galactosemia/galactosemias therapeutic/ therapy/ treatment / manejo inicial AND galactosemia - treatment/ therapy/ treatment / manejo inicial AND galactosemia							
P36. ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la MCAD?	medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency/MCAD deficiency therapeutic/ therapy/ treatment / manejo inicial AND deficiencia de acil coa de cadena media / MCAD - treatment/ therapy/ treatment / manejo inicial AND deficiencia de acil coa de cadena media / MCAD							
P37. ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Propionica?	propionic acidemia therapeutic/ therapy/ treatment / manejo inicial AND acidemia propionica - treatment/ therapy/ treatment / manejo inicial AND acidemia propionica							
P38. ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Metilmalónica?	methylmalonic acidemia therapeutic/ therapy/ treatment / manejo inicial AND acidemia metilmalónica - treatment/ therapy/ treatment / manejo inicial AND acidemia metilmalónica							
P39. ¿Cuáles son los requerimientos mínimos para la unidad de referencia para el manejo inicial de los pacientes con EM específica?	diagnostic/therapeutic/therapy/ treatment / infraestructura AND requerimientos mínimos AND centro de EM AND centro especializado							

20.6. ANEXO 6. Archivo: AGREE\_II.xls

Título de la GPC revisada	EVALUADOR 1	COMENTARIOS EVALUADOR 1	EVALUADOR 2	COMENTARIOS EVALUADOR 2
nombre archivo de la GPC revisada				
<b>Dominio 01. Alcance y Objetivo</b>				
El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).				
El (los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s)				
La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita				
<b>Dominio 02. Participación de los implicados</b>				
El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes				
Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)				
Los usuarios diana de la guía están claramente definidos				
<b>Dominio 03. Rigor en la elaboración</b>				
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia				
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad				
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas				
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos				
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos				
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan				
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación				
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía				
<b>Dominio 04. Claridad de la presentación</b>				
Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas				
Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente				
Las recomendaciones clave son fácilmente identificables				
<b>Dominio 05. Aplicabilidad</b>				
La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación				
La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica				
Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos				
La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría				
<b>Dominio 06. Independencia editorial</b>				
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía				
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía				
<b>PUNTUACIÓN CALIDAD GLOBAL DE LA GUÍA (1 A 7)</b>	6		6	
<b>RECOMENDARÍA ESTA GUÍA PARA SU USO? ( SI - NO - SI PERO CON MODIFICACIONES)</b>	SI		SI PERO CON MODIFICACIONES	

20.7. ANEXO 7. Instrumento de matriz de clasificación de los desenlaces de las recomendaciones para la creación del programa de detección y manejo inicial de errores innatos del metabolismo (EIM) en la población infantil menor de un año para Colombia.

Preguntas	Desenlaces (O)	Calificación de los desenlaces de las preguntas PECOTR
P1. ¿Cuáles EIM deben ser tamizados públicamente en Colombia?	Detección de todos los RN que tengan EIM específico dentro del tamizaje	
P2. ¿Qué tecnología se debe utilizar para realizar la tamización pública en Colombia?	Elección de la tecnología más costo efectiva para la detección de los EIM seleccionados	
P3: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización de masas en tándem de la Deficiencia de Biotinidasa?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección de la Deficiencia de Biotinidasa por Tamización de masas en tándem	
P4: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de la Fenilcetonuria?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección de Fenilcetonurias por Tamización de masas en tándem	
P5: ¿Cuáles van a ser los metabolitos e que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Galactosemia?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección de Galactosemia por Tamización de masas en tándem	

P6: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de MCAD?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección de MCAD por Tamización de masas en tándem	
P8: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Acidemia Metilmalónica?	Descripción de los metabolitos más sensibles para realizar la detección Acidemia Metilmalónica por Tamización de masas en tándem	
P9: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Deficiencia de Biotinidasa dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Deficiencia de Biotinidasa.	
P10: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Fenilcetonuria dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Fenilcetonuria.	
P11: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Galactosemia dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Galactosemia.	
P12: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para MCAD dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de MCAD.	
P13: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Propiónica dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Acidemia Propiónica.	
P14: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Metilmalónica dentro de la detección?	Descripción de los principales falsos positivos o reducción de los falsos positivos en la detección de Acidemia Metilmalónica	
P15: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Deficiencia de Biotinidasa?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa en el examen clínico con alta especificidad.	
P16: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas d de Fenilcetonuria?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Fenilcetonuria en el examen clínico con alta especificidad.	
P17: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Galactosemia ?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Galactosemia en el examen clínico con alta especificidad.	
P18: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de MCAD ?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para MCAD en el examen clínico con alta especificidad.	
P19: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Propiónica?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Acidemia Propiónica en el examen clínico con alta especificidad.	
P20: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Metilmalónica?	Detección y Dx de pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalónica en el examen clínico con alta especificidad.	
P21: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Deficiencia de Biotinidasa?	Detección de todos los menores de un año que tengan Deficiencia de Biotinidasa específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	
P22: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Fenilcetonuria?	Detección de todos los menores de un año que tengan Fenilcetonuria específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	
P23: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Galactosemia ?	Detección de todos los menores de un año que tengan Galactosemia ?a específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	
P24: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar MCAD?	Detección de todos los menores de un año que tengan MCAD específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	
P25: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Propiónica?	Detección de todos los menores de un año que tengan Acidemia Propiónica específico o riesgo de esto dentro del examen clínico	
P26: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Metilmalónica?	Detección de todos los menores de un año que tengan Acidemia Metilmalónica específico o riesgo de esto dentro del	

	examen clínico	
P27: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa	
P28: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Fenilcetonuria al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para Fenilcetonuria	
P29: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Galactosemia al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para Galactosemia	
P30: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para MCAD al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para MCAD	
P31: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Propiónica al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para Acidemia Propiónica	
P32: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalónica al examen clínico?	Detección de todo paciente de alto riesgo para Acidemia Metilmalónica	
P33. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Deficiencia de Biotinidasa de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de Deficiencia de Biotinidasa a un centro de referencia adecuado.	
P34. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Fenilcetonuria de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de Fenilcetonuria a un centro de referencia adecuado.	
P35. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Galactosemia de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de Galactosemia a un centro de referencia adecuado.	
P36. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de MCAD de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de MCAD a un centro de referencia adecuado.	
P37. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Acidemia Propiónica de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de Acidemia propiónica a un centro de referencia adecuado.	
P38. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Acidemia Metilmalónica de manera prioritaria a un nivel superior?	Remisión oportuna del paciente con alta sospecha clínica y/o paraclínica de Acidemia metilmalónica a un centro de referencia adecuado.	
P39: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Deficiencia de Biotinidasa?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	
P40: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Fenilcetonuria?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	
P41: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Galactosemia?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización	

	inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	
P42: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la MCAD?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	
P43: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Propiónica?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	
P44: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Metilmalónica?	Manejo inicial de los menores de un año en cuanto a sus comorbilidades y afectación en órganos blanco más significativas y con mayor morbi-mortalidad para el paciente asegurando el anabolismo y/o canalización inicial con dextrosa IV en primer nivel antes de la remisión	
P45: ¿Cuáles son los requerimientos mínimos para la unidad de referencia para el manejo inicial de los pacientes con EIM específico?	Descripción de los requerimientos mínimos para el manejo adecuado de los EIM seleccionados, evidenciando un adecuado desempeño en los desenlaces del manejo de un EIM específico	
<b>Totales</b>		

**20.8. ANEXO 8. Instrumento para aprobación de preguntas PECOT. CALIFIQUE DE 1 A 5 EN CADA PREGUNTA SEGÚN LOS ENUNCIADOS ANTERIORMENTE EXPLICADOS EN LA PARTE SUPERIOR DE ESTE DOCUMENTO.**

Pregunta	Factibilidad	Interés	Novedad	Evidencia	Relevancia	Decisión*
P1. ¿Cuáles EIM deben ser tamizados públicamente en Colombia?						
P2. ¿Qué tecnología se debe utilizar para realizar la tamización pública en Colombia?						
P3: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización de masas en tándem de la Deficiencia de Biotinidasa?						
P4: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la						

detección por tamización en masas en tándem de la Fenilcetonuria?						
P5: ¿Cuáles van a ser los metabolitos e que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Galactosemia?						
P6: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de MCAD?						
P7: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Acidemia Propiónica?						
P8: ¿Cuáles van a ser los metabolitos que se van a tener en cuenta para la detección por tamización en masas en tándem de Acidemia Metilmalónica?						
P9: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Deficiencia de Biotinidasa dentro de la detección?						
P10: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Fenilcetonuria dentro de la detección?						
P11: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Galactosemia dentro de la detección?						
P12: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para MCAD dentro de la detección?						
P13: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Propiónica dentro de la detección?						
P14: ¿Cuáles son los eventos que generan falsos positivos para Acidemia Metilmalónica dentro de la detección?						
P15: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en						

masas de Deficiencia de Biotinidasa ?						
P16: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas d de Fenilcetonuria?						
P17: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Galactosemia ?						
P18: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de MCAD ?						
P19: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Propiónica?						
P20: ¿Cuáles son las pruebas confirmatorias para los resultados positivos en la tamización de Tándem en masas de Acidemia Metilmalónica?						
P21: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Deficiencia de Biotinidasa?						
P22: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Fenilcetonuria?						
P23: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Galactosemia ?						
P24: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar MCAD?						
P25: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Propiónica?						
P26: ¿Quiénes son pacientes de alto riesgo para presentar Acidemia Metilmalónica?						
P27: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Deficiencia de Biotinidasa al examen clínico?						

P28: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Fenilcetonuria al examen clínico?						
P29: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Galactosemia al examen clínico?						
P30: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para MCAD al examen clínico?						
P31: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Propiónica al examen clínico?						
P32: ¿Cuáles son los paraclínicos de primera línea que se deben solicitar en pacientes con alto riesgo para Acidemia Metilmalónica al examen clínico?						
P33. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Deficiencia de Biotinidasa de manera prioritaria a un nivel superior?						
P34. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Fenilcetonuria de manera prioritaria a un nivel superior?						
P35. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Galactosemia de manera prioritaria a un nivel superior?						
P36. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de MCAD de manera prioritaria a un nivel superior?						
P37. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Acidemia Propiónica de manera prioritaria a un nivel superior?						
P38. ¿Cuándo se debe remitir un paciente de alto riesgo de Acidemia Metilmalónica de manera prioritaria a un nivel						

superior?						
P39: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Deficiencia de Biotinidasa?						
P40: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Fenilcetonuria'?						
P41: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Galactosemia'?						
P42: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la MCAD?						
P43: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Propiónica?						
P44: ¿Cuál es el manejo inicial más eficaz para la Acidemia Metilmalónica?						
P45. ¿Cuáles son los requerimientos mínimos para la unidad de referencia para el manejo inicial de los pacientes con EIM específico?						
<b>TOTALES</b>						

## 21. BIBLIOGRAFIA

- Acidemias. (2013). *Acidemias orgánicas: Acidemia metilmalónica y Acidemia propiónica* (pp. 1–79). Mexico. Retrieved from [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)
- Acosta, J., & Prieto, J. (2010). Análisis retrospectivo de 10 años del programa de tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito de la red distrital de salud de Bogotá. *Rev Med Universidad de Antioquia*, 23, 4–S.
- Acuerdo de la Comisión reguladora en Salud (CRES) 008, Pub. L. No. Anexos 1 y 2 (2009).
- AGREE Next Steps Consortium. (2009). Instrumento para la evaluación de Guías de Práctica Clínica AGREE II. Version en Español <http://guiasalud.es> consultado 7 julio 2013. Retrieved from <http://agreetrust.org>
- Alianza CINETS, & Ministerio de la Protección Social. (2013). *Guía de práctica Clínica. Detección de anomalías congénitas en el recién nacido* (pp. 1–356). Colombia.
- Ananth, N. (2002). Laboratory generated artifacts in plasma aminoacid quantitation. *Online J Health Allied Scs.*, 3, 4–7.
- Applegarth, D. A., Toone, J. R., & Lowry, R. B. (2000). Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*, 105(1), e10. doi:10.1542/peds.105.1.e10
- Arai, N., Narisawa, K., Hayakawa, H., & Tada, K. (1982). Hyperphenylalaninemia due to dihydropteridine reductase deficiency: diagnosis by enzyme assays on dried blood spots. *Pediatrics*, 70, 426–430.

- Bale J, Stoll B, L. A. (2003). *Impact and Patterns of Occurrence from Reducing Birth Defects: Meeting the Challenge in the Developing World*. Retrieved from <http://www.nap.edu/catalog/10839.html>
- Banta-Wright, S., & Steiner, R. (2004). Tandem mass spectrometry in newborn screening. A primer for Neonatal and Perinatal Nurses. *J Perinat Neonat Nurs*, 18(1), 41–60. doi:10.1097/00005237-200401000-00005
- Barrera, L., & Saenz, H. (2004). *Manual de enfermedades metabólicas*. (Piragua Editores, Ed.) (Primera ed., pp. 17–19). Bogotá.
- Bay, L., & Massaro, M. (2007). Guía para pediatras. Sospecha de errores congénitos del metabolismo. *Arch Argent Pediatr*, 105(3), 262–270.
- Beaudet, A., Scriver, C., Sly, W., & Valle, D. (2001). Molecular bases of variant human phenotypes. In C. Scriver (Ed.), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (8th ed., pp. 3–51). New York: McGraw-Hill.
- Bermudez, A., González, N., Rosero, M., Escobar, J., Picon, T., Misrachi, M., ... Bernal, C. (2008). Protocolo de vigilancia del hipotiroidismo congénito. *Instituto Nacional de Salud, Colombia*, 5–6.
- Berry, G., Singh, R., & Mazur, A. (2000). Galactose breath testing distinguishes variant and severe galactose-1-fosfato uridiltransferasa genotypes. *Pediatr Res*, 48, 323–328.
- Beutler, E. (1991). Galactosemia: screening and diagnosis. *Clinical Biochemistry*, 24, 293–300. doi:10.1016/0009-9120(91)80003-L
- Blau, N., Duran, M., Blaskovics, M., & Gibson, K. (2003). *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. (2nd ed.). New York: Springer.
- Blau, N., Hennermann, J. B., Langenbeck, U., & Lichter-Konecki, U. (2011). Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular Genetics and Metabolism*. doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.017
- Borrajo, G. J. C. (2007). Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 30(4), 466–481. doi:10.1007/s10545-007-0669-9
- Brosnan, C. A., Brosnan, P., Therrell, B. L., Slater, C. H., Swint, J. M., Annegers, J. F., & Riley, W. J. (1998a). A comparative cost analysis of newborn screening for classic congenital adrenal hyperplasia in Texas. *Public Health Reports*, 113, 170–178.

- Brosnan, C. A., Brosnan, P., Therrell, B. L., Slater, C. H., Swint, J. M., Annegers, J. F., & Riley, W. J. (1998b). A comparative cost analysis of newborn screening for classic congenital adrenal hyperplasia in Texas. *Public Health Reports*, 113, 170–178.
- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., ... Zitzelsberger, L. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 182(18), E839–42. doi:10.1503/cmaj.090449
- Camelo Junior, J. S., Fernandes, M. I. M., Jorge, S. M., Maciel, L. M. Z., Santos, J. L. F., Camargo, A. S., ... Camelo, S. H. H. (2011). Newborn screening for galactosemia: a health economics evaluation. *Cadernos de Saude Publica / Ministerio Da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica*, 27, 666–676. doi:10.1590/S0102-311X2011000400006
- Carrillo, J. (1986). Detección de Hipotiroidismo Congénito en Colombia. *Acta Pediátrica Colombiana*, IV(1), 31–37.
- Centers for Disease Control. (1999). *Birth Defect, Genetic Disorders and Developmental Disabilities: Prevention and Early Intervention*.
- Centre for Reviews and Dissemination. (2008). *Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care*. York Publishing Services.
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud CENETEC. Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con Galactosemia (2012). México: Secretaría de Salud. Retrieved from [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)
- Chace, D. H., DiPerna, J., Kalas, T., Johnson, R., & Naylor, E. (2001). Rapid Diagnosis of Methylmalonic and Propionic Acidemias: Quantitative Tandem Mass Spectrometric Analysis of Propionylcarnitine in Filter-Paper Blood Specimens Obtained from Newborns. *Clin. Chem.*, 47, 2040–2044.
- Chace, D. H., Hillman, S. L., Van Hove, J. L., & Naylor, E. W. (1997). Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitative analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry*, 43, 2106–2113.
- Chace, D. H., Kalas, T. A., & Naylor, E. W. (2003). Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clinical Chemistry*, 49, 1797–1817. doi:10.1373/clinchem.2003.022178

- Chace, D. H., Millington, D. S., Terada, N., Kahler, S. G., Roe, C. R., & Hofman, L. F. (1993). Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry*, 39(1), 66–71.
- Chalmer, I., & Altman, D. (1995). Systematic reviews. *BMJ Publishing Group*.
- Chiaratti de Oliveira, A., dos Santos, A. M., Martins, A. M., & D’Almeida, V. (2001). Screening for inborn errors of metabolism among newborns with metabolic disturbance and/or neurological manifestations without determined cause. *Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista de Medicina*, 119(5), 160–164. doi:10.1590/S1516-31802001000500002
- Christianson, A., Howson, C., & Modell, B. (2006). Global Report on Birth Defects. The hidden toll of dying and disabled children. *March of Dimes Birth Defects Foundation*, 1–200.
- Cifuentes, Y. (2009). *Errores Innatos del Metabolismo en el periodo neonatal*. Colombia (en Prensa).
- Clarke, J. (2006). General principles. In *A clinical guide to inherited metabolic diseases* (3rd ed., pp. 1–27). New York: Cambridge University Press.
- Cleary, M. A., & Green, A. (2005). Developmental delay: when to suspect and how to investigate for an inborn error of metabolism. *Archives of Disease in Childhood*, 90(11), 1128–1132. doi:10.1136/adc.2005.072025
- CM, C. M. (2011). Cystinuria: diagnosis and therapeutic approach. *An. Sist. Sanit. Navar*, 34(3), 453–461.
- Colombiano, M. de la P. S. Resolución 2003 del 28 de mayo de 2014 (2014).
- Colombo, J. P., Peheim, E., Kretschmer, R., Dauwalder, H., & Sidiropoulos, D. (1984). Plasma ammonia concentrations in newborns and children. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 138(3), 283–291. doi:10.1016/0009-8981(84)90135-9
- Committee on Expert Panels Royal Society of Canada. (2010). *Expert Panels : Manual of Procedural Guidelines* (pp. 2–57). Ottawa.
- Cowan, T. M., Blitzer, M. G., & Wolf, B. (2010). Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 12(7), 464–70. doi:10.1097/GIM.0b013e3181e4cc0f

- Crushell, E., Chukwu, J., & Mayne, P. (2009). Negative screening test in classical galactosaemia caused by S135L homozygosity. *J Inherit Metab Dis*, *32*, 412–415.
- Dámaso Ortiz, B., San Pedro Suárez, M. del C., Figueroa Damián, R., & López García, R. (1995). Examen de tamiz neonatal para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología. *Bol Med Hosp Infant Mex*, *52*(4), 244–248.
- De Laet, C., Carlier, C., Robert, M., Thiebaut, I., Prove, G., Sergooris, R., & Goyens, P. (2006). [Inborn errors of metabolism: new developments and challenges]. *Rev Med Brux*, *27 Spec No*, Sp74–7.
- Dickersin, K., Scherer, R., & Lefebvre, C. (1994). Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *309*(6964), 1286–1291. doi:10.1136/bmj.310.6981.741a
- Dietzen, D. J., Rinaldo, P., Whitley, R. J., Rhead, W. J., Hannon, W. H., Garg, U. C., ... Bennett, M. J. (2009). *Follow-up testing for metabolic disease identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry*. (M. Bennett, Ed.) (pp. 2–58). Washington DC: National Academy of Clinical Biochemistry. doi:10.1373/clinchem.2009.131300
- Dionisi-Vici, C., Deodato, F., R??schinger, W., Rhead, W., & Wilcken, B. (2006). “Classical” organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: Long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *29*, 383–389. doi:10.1007/s10545-006-0278-z
- Dixon, M., & Leonard, J. (1992). Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Arch Dis Child*, *67*, 1387–1391.
- Dunkel, G., Scriver, C. R., Clow, C. L., Melançon, S., Lemieux, B., Grenier, A., & Laberge, C. (1989). Prospective ascertainment of complete and partial serum biotinidase deficiency in the newborn. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *12*, 131–138. doi:10.1007/BF01800715
- Egger, M., & Smith, G. (2001). Principles of and procedures for systematic reviews. In M. Egger, G. Smith, & D. Altman (Eds.), *Systematic reviews in health care*. (2nd ed., pp. 34–42). London: BMJ Publishing Group.
- Enfermedades cerebrovasculares. (2006). In *Harrison Principios de Medicina Interna* (16 ed., p. 2378).

- Enns, G. M., & Packman, S. (2001). Diagnosing Inborn Errors of Metabolism in the Newborn: Clinical Features. *NeoReviews*, 2(8), 183e–191. doi:10.1542/neo.2-8-e183
- Feuchtbaum, L., & Cunningham, G. (2006). Economic evaluation of tandem mass spectrometry screening in California. *Pediatrics*, 117, S280–S286. doi:10.1542/peds.2005-2633G
- Field, M., & Lohr, K. (1990). *Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines: directions for a new program.* (K. editors Lohr, Ed.). Washington DC: National Academy Press.
- Følling, I. (1994). The discovery of phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, 407, 4–10.
- Frazier, D. M., Millington, D. S., McCandless, S. E., Koeberl, D. D., Weavil, S. D., Chaing, S. H., & Muenzer, J. (2006). The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29, 76–85. doi:10.1007/s10545-006-0228-9
- Fujimoto, a, Okano, Y., & Miyagi, T. (2000). Quantitative Beutler test for newborn mass screening of galactosemia using a fluorometric microplate reader. *Clinical Chemistry*, 46(6 Pt 1), 806–10. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10839768>
- Galjaard, H. (1980). Genetic Metabolic Diseases. Early Diagnosis and Prenatal Analysis. *Elsevier/North/Holland Biomedical Press*, 82–121.
- Gallant, N. M., Leydiker, K., Tang, H., Feuchtbaum, L., Lorey, F., Puckett, R., ... Wang, R. Y. (2012). Biochemical, molecular, and clinical characteristics of children with short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening in California. *Molecular Genetics and Metabolism*, 106, 55–61. doi:10.1016/j.ymgme.2012.02.007
- Gallardo, H., & Rodríguez, J. (1999). *La carga de enfermedad en Bogotá. Indicadores de años de vida ajustados por discapacidad (avisa) y mortalidad, 1985–1996.* Secretaría Distrital de Salud. Bogotá. Bogotá, Colombia. Retrieved from <http://www.saludcapital.gov.co/Style Library/default.aspx>
- Geelhoed, E. A., Lewis, B., Hounscome, D., & O’Leary, P. (2005a). Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 41, 575–579. doi:10.1111/j.1440-1754.2005.00725.x
- Geelhoed, E. A., Lewis, B., Hounscome, D., & O’Leary, P. (2005b). Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital

- hypothyroidism. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 41, 575–579.  
doi:10.1111/j.1440-1754.2005.00725.x
- Giugliani, R. (2010). Inborn errors of metabolism in Latin America: challenges and opportunities. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, pp. 1–6.  
doi:10.1007/s10545-010-9112-8
- Gonzalo, Berzosa, D. M. (2008). Hydrops fetal no immune. *Clin Invest Gin Obs*, 35(3), 109–112.
- Grupo de trabajo sobre GPC. (2007). *Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico*. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC.
- Harms, E., & Olgemöller, B. (2011). Neonatal screening for metabolic and endocrine disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108, 11–21.  
doi:10.3238/arztebl.2011.0011
- Heard, G. S., Secor McVoy, J. R., & Wolf, B. (1984). A screening method for biotinidase deficiency in newborns. *Clinical Chemistry*, 30, 125–127.
- Heard, G. S., Wolf, B., Jefferson, L. G., Weissbecker, K. A., Nance, W. E., McVoy, J. R., ... Linyear, A. S. (1986). Neonatal screening for biotinidase deficiency: results of a 1-year pilot study. *The Journal of Pediatrics*, 108, 40–46.
- Hertecant, J. L., Ben-Rebeh, I., Marah, M. A., Abbas, T., Ayadi, L., Ben Salem, S., ... Ali, B. R. (2012). Clinical and molecular analysis of isovaleric acidemia patients in the United Arab Emirates reveals remarkable phenotypes and four novel mutations in the IVD gene. *European Journal of Medical Genetics*, 55, 671–676.  
doi:10.1016/j.ejmg.2012.08.001
- Hoffman, T. L., Simon, E. M., & Ficicioglu, C. (2005). Biotinidase deficiency: The importance of adequate follow-up for an inconclusive newborn screening result. *European Journal of Pediatrics*, 164, 298–301. doi:10.1007/s00431-005-1629-8
- Hoffmann, G. F., Zschocke, J., & Nyhan, W. L. (2009). *Inherited Metabolic Diseases: A Clinical Approach (Google eBook)*. Springer.
- Horton, R. (2005). Newborn survival: putting children at the centre. *The Lancet*, 365, 821.
- Howse, J., Howson, C., & Katz, M. (2005). Reducing the global toll of birth defects. *The Lancet*, 365(9474), 1846–1847.
- Imaizumi, M., Gushi, K., Kurobane, I., Inoue, S., Suzuki, J., Koizumi, Y., ... Haginoya, K. Long-term effects of bone marrow transplantation for inborn errors of

metabolism: a study of four patients with lysosomal storage diseases., 36 *Acta paediatrica Japonica*; Overseas edition 30–36 (1994).

- J, F. (2009). MELAS syndrome as a differential diagnosis of ischemic stroke. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 77(1), 25–31.
- Jumbo-Lucioni, P. P., Garber, K., Kiel, J., Baric, I., Berry, G. T., Bosch, A., ... Fridovich-Keil, J. L. (2012). Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: A comparison of diagnosis, intervention, and outcomes. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 35, 1037–1049. doi:10.1007/s10545-012-9477-y
- Kamboj, M. (2008). Clinical Approach to the Diagnoses of Inborn Errors of Metabolism. *Pediatric Clinics of North America*. doi:10.1016/j.pcl.2008.07.004
- Karacic, I., Meili, D., Sarnavka, V., Heintz, C., Th??ny, B., Ramad??a, D. P., ... Blau, N. (2009). Genotype-predicted tetrahydrobiopterin (BH4)-responsiveness and molecular genetics in Croatian patients with phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, 97, 165–171. doi:10.1016/j.ymgme.2009.03.009
- Kaufman, S., Holtzman, N. A., Milstien, S., Butler, L. J., & Krumholz, A. Phenylketonuria due to a deficiency of dihydropteridine reductase., 293 *The New England journal of medicine* 785–790 (1975). doi:10.1056/NEJM197510162931601
- Klein, J. (2011). Newborn screening from an international perspective-Different countries, different approaches. *Clinical Biochemistry*, 44(7), 471–472. doi:10.1016/j.clinbiochem.2011.03.011
- La Marca, G., Malvagia, S., Casetta, B., Pasquini, E., Donati, M., & Zammarchi, E. (2008). Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis*, 31(2), 395–404.
- Laboratorio Médico Las Américas Ltda. (2014). Laboratorio Medico de Las Americas.
- Lee, N., Millman, a, Osborne, M., & Cox, J. (1995). ABC of medical computing. Storing and managing data on a computer. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 311(7004), 562–5. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2550615&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., ... Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. In *Critical care medicine* (Vol. 31, pp. 1250–1256). doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B

- Lin, A. E., Forrester, M. B., Cunniff, C., Higgins, C. A., & Anderka, M. (2006). Clinician reviewers in birth defects surveillance programs: survey of the National Birth Defects Prevention Network. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*, 76, 781–786. doi:10.1002/bdra.20282
- Lindner, M., Gramer, G., Haege, G., Fang-Hoffmann, J., Schwab, K. O., Tacke, U., ... Hoffmann, G. F. (2011). Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6, 44. doi:10.1186/1750-1172-6-44
- Lowe, H., & Barnett, G. (1994). Understanding and using the Medical Subject Headings (MeSH) Vocabulary to perform literature searches. *JAMA*, (271), 1103–08.
- MA, R. (2009). The role of genetic assessment in determining a patient's disease risk. *JAAPA*, 22(5), 62–67.
- Matthews, Z. (2005). *World health report 2005: make every mother and child count*. *World Health* (Vol. 33, pp. 409–11). World Health Organization. doi:ISBN 92 4 156290 0 (NLM)
- McCabe, E. (1994). DNA techniques for screening of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr*, 153(7 Suppl 1), S84–85.
- Medina, V., Margarita, R., & Martínez Gómez, C. (1999). Geografía de la mortalidad infantil en Colombia de 1985-1994. *Departamento Administrativo Nacional*, (12), 1–146.
- Mellado, P., & Sandoval, P. (2004). Encefalopatía hipóxica isquémica. In L. Castillo, C. Romero, & P. Mellado (Eds.), *Cuidados Intensivos Neurológicos* (pp. 1–507). Chile: Mediterráneo.
- Ministerio de la Protección Social. Ley 1122 de 2006 (2006). Colombia.
- Ministerio de la Protección Social. Decreto Número 3039 de 2007. Plan Nacional de Salud Pública. Capítulo Anexo Técnico Objetivos, Metas y Estrategias Prioritarias en Salud 2007-2010. (2007). Retrieved from <http://www.minproteccionsocial.gov.co/vbecontent/newsdetail.asp?id=16573&idcompany=3>
- Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe, & Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. (2010). *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano* (pp. 1–395). Bogotá, Colombia.

- Ministerio de la Protección Social Colombiano. Ley 1438 de 2011 (2011). Colombia.
- Ministerio de Salud. Ley 100 de 1993 (1993). Colombia.
- Molnár-Perl, I. (2000). Role of chromatography in the analysis of sugars, carboxylic acids and amino acids in food. *Journal of Chromatography A*. doi:10.1016/S0021-9673(00)00598-7
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (2009). *The guidelines manual*. London. Retrieved from [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- Neto, E. C., Schulte, J., Rubim, R., Lewis, E., DeMari, J., Castilhos, C., ... Wolf, B. (2004). Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas E Biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et Al.]*, 37, 295–299. doi:10.1590/S0100-879X2004000300001
- NHS Institute for Innovation and Improvement. (2008). *The Good Indicators Guide: Understanding how to use and choose Indicators*. United Kingdom: APHO, Association of Public Health Observatories. Retrieved from [www.apho.org.uk/resource/item.aspx?RID=44584](http://www.apho.org.uk/resource/item.aspx?RID=44584)
- Niu, D.-M., Chien, Y.-H., Chiang, C.-C., Ho, H.-C., Hwu, W.-L., Kao, S.-M., ... Hsiao, K.-J. (2010). Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(Suppl 2), S295–S305. doi:10.1007/s10545-010-9129-z
- Norheim, O. (1999). Healthcare rationing are additional criteria needed for assessing evidence based clinical practice guidelines? *BMJ*, 319, 1426–1429.
- Norman, R., Haas, M., Chaplin, M., Joy, P., & Wilcken, B. (2009). Economic evaluation of tandem mass spectrometry newborn screening in Australia. *Pediatrics*, 123, 451–457. doi:10.1542/peds.2008-0911
- Norrgard, K. J., Pomponio, R. J., Swango, K. L., Hymes, J., Reynolds, T. R., Buck, G. A., & Wolf, B. (1997a). Mutation (Q456H) is the most common cause of profound biotinidase deficiency in children ascertained by newborn screening in the United States. *Biochemical and Molecular Medicine*, 61, 22–27. doi:10.1006/bmme.1997.2597
- Norrgard, K. J., Pomponio, R. J., Swango, K. L., Hymes, J., Reynolds, T. R., Buck, G. A., & Wolf, B. (1997b). Mutation (Q456H) is the most common cause of profound biotinidase deficiency in children ascertained by newborn screening in the United States. *Biochemical and Molecular Medicine*, 61, 22–27. doi:10.1006/bmme.1997.2597

- Novoa, F., & Colombo, M. (2001). Errores innatos del metabolismo. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*, 39(1), 25–27.
- Novoa, J., Milad, M., Vivanco, G., Fabres, B., & Ramírez, R. (2009a). Recomendaciones de organización, características y funcionamiento en servicios o unidades de neonatología. *Rev Chil Pediatr*, 80(2), 168–187.
- Novoa, J., Milad, M., Vivanco, G., Fabres, J., & Ramírez, R. (2009b). Recomendaciones de organización, características y funcionamiento en servicios o unidades de neonatología. *Rev Chil Pediatr*, 80(2), 168–187.
- O'Grady, J. G., Schalm, S. W., & Williams, R. (1993). Acute liver failure: Redefining the syndromes. *Lancet*, 342(8866), 273–275.
- Pandor, A., Eastham, J., Beverley, C., Chilcott, J., & Paisley, S. (2004). Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 8(3), 1–121.
- Pardo Turriago, R. (2010). Manual Metodológico Para La Elaboración y Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia. In UNgets (Ed.), *Consideraciones éticas en la elaboración e implementación de GPC* (1 ed., pp. 237–245). Retrieved from <http://www.gets.unal.edu.co/manual.html>
- Peña Valdés, A. (2006). *Guías de diagnóstico y tratamiento en Neonatología. Servicio de Neonatología. Hospital San Juan de Dios La Serena*. Chile.
- Petros, M. (2012). Revisiting the Wilson-Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening? *Genetics in Medicine*. doi:10.1038/gim.0b013e31823331d0
- Pitt, J. J. (2010). Newborn screening. *The Clinical Biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*, 31, 57–68.
- Pollitt, R. J., Green, A., McCabe, C. J., Booth, A., Cooper, N. J., Leonard, J. V, ... Virdi, N. K. (1997). Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 1, i–iv, 1–202. doi:10.3310/hta1070
- Ponton, R. A. (2003). Errores congénitos del metabolismo: Galactosemia. *Invenio*, 6(11), 113–120.
- Raghuveer, T. S., Garg, U., & Graf, W. D. (2006). Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: an update. *American Family Physician*, 73, 1981–1990.

- Ramachandran, T. (2008). *Inherited metabolic disorders overview*. New York: [monografía en línea].
- Ramírez, N., Peñalosa, R., & García, J. (2005). *Carga de enfermedad en Colombia*. Documento Técnico ASS/1502-08.
- Rivas Canino, M., Cáceres, A., Mora Pacheco, N., & Rivas Canino, G. (2003). Fenilcetonuria: bases moleculares e implicaciones sociales. *MEDISAN*, 7(2), 89–99.
- Roberts, M. H. H. A. V. O. (2013). A structured review and exploration of the healthcare costs associated with stillbirth and a subsequent pregnancy in England and Wales. *BMC Pregnancy Childbirth*, 13, 236.
- Rojas Soto, E., & Sarmiento, F. (2004). *Pediatría, Diagnóstico y tratamiento: Errores Innatos del Metabolismo en el periodo neonatal* (Segunda ed., pp. 259–262). ED Celsus.
- Rosano, A., Botto, L. D., Botting, B., & Mastroiacovo, P. (2000). Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 54(9), 660–666. doi:10.1136/jech.54.9.660
- Ruiz, J., & Morillo, A. (2004). *Epidemiología Clínica* (pp. 344–350). Bogotá, Colombia: Editorial Panamericana.
- Sanderson, S., Green, A., Preece, M. A., & Burton, H. (2006). The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Archives of Disease in Childhood*, 91, 896–899. doi:10.1136/adc.2005.091637
- Saudubray, J., & Chappentier, C. (2001). Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In C. Scriver, A. Beaudet, W. Sly, & E. Al (Eds.), *Metabolic and molecular bases of inherited disease* (8th ed., pp. 1327–403.). New York: McGraw-Hill.
- Schulze, A., Kohlmüller, D., & Mayatepek, E. (1999). Sensitivity of electrospray-tandem mass spectrometry using the phenylalanine/tyrosine-ratio for differential diagnosis of hyperphenylalaninemia in neonates. *Clinica Chimica Acta*, 283, 15–20. doi:10.1016/S0009-8981(99)00016-9
- Schulze, A., Lindner, M., Kohlmüller, D., Olgemöller, K., Mayatepek, E., & Hoffmann, G. F. (2003). Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics*, 111, 1399–1406. doi:10.1542/peds.111.6.1399
- Shih, V. (2003). Amino Acid Analysis. In N. Blau, M. Duran, M. Blaskovics, & K. Gibson (Eds.), *Physician's guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases* (Second., pp. 11–26). Berlin: Springer.

- Sinclair, H., & Krebs, H. (1961). Nutrition and metabolic defects. Historical aspects of inborn errors of metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1–12.
- Steiner, K., & Smith, H. (1973). Application of cost-benefit analysis to a PKU screening program. *Inquiry*, 10(4), 34–40.
- Sterne, J., Egger, M., & Smith, D. (2001). Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in metaanalysis. *BMJ*, (323), 101–5.
- Suormala, T. M., Baumgartner, E. R., Wick, H., Scheibenreiter, S., & Schweitzer, S. (1990). Comparison of patients with complete and partial biotinidase deficiency: biochemical studies. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 13, 76–92. doi:10.1007/BF01799335
- Suormala, T., Wick, H., & Baumgartner, E. (1988). Low biotinidase activity in plasma of some preterm infants: possible source of false-positive screening results. *European Journal of Pediatrics*, 147, 478–480.
- Terrlink, T., van Leeuwen, P. A., & Houdijk, A. (1994). Plasma amino acids determined by liquid chromatography within 17 minutes. *Clinical Chemistry*, 40, 245–249.
- Thibodeau, D., Andrews, W., Meyer, J., Mitchell, P., & Wolf, B. (1993). Comparison of the effects of season and prematurity on the newborn screening test for galactosemia and biotinidase deficiency. *Screening*, 2, 19–27.
- Thomason, M. J., Lord, J., Bain, M. D., Chalmers, R. A., Littlejohns, P., Addison, G. M., ... Seymour, C. A. (1998). A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *Journal of Public Health Medicine*, 20, 331–343.
- Tiller, G. (2006). Inborn errors of metabolism. In C. Sabella & R. I. Cunningham (Eds.), *Intensive review of pediatrics* (2nd ed., pp. 353–361). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Transversalidad de discapacidad. Lineamientos. (2006). Retrieved from [http://www.saludcapital.gov.co/Documentos/Discapacitados/Lineamientos discapacidad/Tra nsversalidad de discapacidad 2006.pdf](http://www.saludcapital.gov.co/Documentos/Discapacitados/Lineamientos%20discapacidad/Tra%20nsversalidad%20de%20discapacidad%202006.pdf)
- Turnpenny, P., & Ellard, S. (2009). *Elementos de Genética Médica de Emery* (13 ed.). Londres: Elsevier Inc.
- Vallejo Urrego, M., & González, L. (2003). Tamizaje Neonatal para Galactosemia en Recién Nacidos del Hospital Simón Bolívar y la Clínica El Bosque en el Período de Febrero del 2001 a Febrero de 2002. *Avances Pediátricos*, 5(1), 72–77.

- Van den Akker-van Marle, M. E., Dankert, H. M., Verkerk, P. H., & Dankert-Roelse, J. E. (2006). Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics*, *118*, 896–905. doi:10.1542/peds.2005-2782
- Van Hove, J. L., Zhang, W., Kahler, S. G., Roe, C. R., Chen, Y. T., Terada, N., ... Millington, D. S. (1993). Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency: diagnosis by acylcarnitine analysis in blood. *American Journal of Human Genetics*, *52*, 958–966.
- Vela-amieva, D. M., Ibarra-gonzález, M. C. I., Belmont-martínez, D. L., Fernández-lainez, Q. F. B. C., Nutr, L., Sara, P., ... Hernández-montiel, Q. F. B. A. (2011). Historia de la fenilcetonuria, *32*(5), 281–286.
- Venditti, L. N., Venditti, C. P., Berry, G. T., Kaplan, P. B., Kaye, E. M., Glick, H., & Stanley, C. A. (2003). Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry for Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: A Cost-Effectiveness Analysis. *PEDIATRICS*. doi:10.1542/peds.112.5.1005
- Vilarinho, L., Rocha, H., Sousa, C., Marcão, A., Fonseca, H., Bogas, M., & Osório, R. V. (2010). Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. doi:10.1007/s10545-010-9048-z
- Wilson, J. M., & Jungner, Y. G. (1968). [Principles and practice of mass screening for disease]. *World Health Organization*, *65*(4), 281–393. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1875838>
- Wolf, B., & Heard, G. S. (1990). Screening for biotinidase deficiency in newborns: worldwide experience. *Pediatrics*, *85*, 512–517.
- Zarante, I., Franco, L., López, C., & Fernández, N. (2010). Frecuencia de malformaciones congénitas : evaluación y pronóstico de 52.744 nacimientos en tres ciudades colombianas. *Biomédica*, *30*, 65–71.
- Zytkovicz, T. H., Fitzgerald, E. F., Marsden, D., Larson, C. A., Shih, V. E., Johnson, D. M., ... Grady, G. F. (2001). Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clinical Chemistry*, *47*, 1945–1955.