



ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados del Programa de tamizaje neonatal de enfermedades genéticas en el municipio La Lisa durante el período 2017-2021

Results of the neonatal screening programme for genetic diseases in the Municipality of La Lisa during the period 2017-2021

Yuselis Torres-Sánchez¹✉ , Roberto Lardoeyt-Ferrer²,  Miladys Orraca-Castillo³ ,
Maydelin Valdés-Sánchez⁴ 

¹Centro Municipal de Genética Médica. Municipio La Lisa. Policlínico Cristóbal Labra. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas Manuel Fajardo. La Habana, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Medicina Julio Trigo. La Habana, Cuba.

Recibido: 18 de febrero de 2023

Aceptado: 20 de mayo de 2023

Publicado: 15 de agosto de 2023

Citar como: Torres-Sánchez Y, Lardoeyt-Ferrer R, Orraca-Castillo M, Valdés-Sánchez M, Resultados del Programa de tamizaje neonatal de enfermedades genéticas en el municipio La Lisa durante el período 2017-2021. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2023 [citado: fecha de acceso]; 27(2023): e5928. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5928>

RESUMEN

Introducción: el tamizaje neonatal de enfermedades genéticas en Cuba constituye un programa preventivo genético de base poblacional que garantiza el diagnóstico y tratamiento precoz de seis entidades clínicas.

Objetivo: describir los resultados del programa de tamizaje neonatal de enfermedades genéticas en el municipio La Lisa, en el periodo 2017-2021.

Métodos: se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal en 7 765 recién nacidos. Se determinó la cobertura al quinto día, las muestras no útiles y los resultados positivos de la pesquisa. Se empleó el porcentaje como estadígrafo para variables cualitativas.

Resultados: la cobertura del programa al quinto día fue de 88,60 %. Del total de muestras analizadas, 469 (6,03 %) fueron no útiles por un inadecuado proceder en la toma y conservación de la muestra. Se obtuvieron 81 (1,04 %) resultados positivos por el SUMA. En ninguno de ellos se confirmó la enfermedad.

Conclusiones: la cobertura del 100 % no se alcanzó al quinto día, sino posterior a ella, evidenciando que existen aún dificultades en la obtención, conservación y transporte de la muestra biológica evidenciadas en el porcentaje de muestras no útiles. Ambos factores conjuntamente con la prematuridad, la medicación con antibióticos y la lactancia antes de la prueba, podrían incidir en las interferencias de falsos positivos obtenidos en el análisis SUMA. No se constató ninguna de las seis enfermedades que se pesquisa en el período de estudio, evidenciándose la baja prevalencia de estas enfermedades en el municipio.

Palabras claves: Recién Nacido; Tamizaje Neonatal; Enfermedades Genéticas Congénitas.

ABSTRACT

Introduction: neonatal screening for genetic diseases in Cuba constitutes a population-based genetic preventive program that guarantees early diagnosis and treatment of six clinical entities.

Objective: to describe the results of the neonatal screening program for genetic diseases in the municipality La Lisa, in the period 2017-2021.

Methods: an observational, descriptive, cross-sectional study was conducted in 7 765 newborns. Coverage at the fifth day, non-useful samples and positive screening results were determined. Percentage was used as a statistic for qualitative variables.

Results: the coverage of the program at the fifth day was 88,60 %. Of the total number of samples analyzed, 469 (6,03 %) were not useful due to inadequate sample collection and preservation. There were 81 (1,04 %) positive SUMA results. None of them confirmed the disease.

Conclusions: 100 % coverage was not reached on the fifth day, but after it, showing that there are still difficulties in obtaining, preserving and transporting the biological sample, as evidenced by the percentage of non-useful samples. Both factors, together with prematurity, antibiotic medication and breastfeeding before the test, could have an impact on the interferences of false positives obtained in the SUMA analysis. None of the six diseases that were investigated during the study period were found, demonstrating the low prevalence of these diseases in the municipality.

Keywords: Newborn Screening; Neonatal Screening; Hereditary Metabolic Diseases.

INTRODUCCIÓN

Entre las aplicaciones de la genética médica en la salud pública se encuentra la reducción del impacto de las enfermedades genéticas y defectos congénitos sobre la salud y el bienestar de los individuos a través de estrategias de prevención. Ello permite ayudar a las personas con entidades genéticas a vivir y a reproducirse de forma normal.^(1,2)

El Programa cubano de prevención, manejo, diagnóstico, y tratamiento de enfermedades genéticas y defectos congénitos garantiza y fomenta el desarrollo de la genética comunitaria a través de la aplicación de la alta tecnología en función de las necesidades de salud de la población. Este programa está integrado por dos tipos de servicios: asistenciales-preventivos de base individual y familiar que tienen la finalidad del diagnóstico, el manejo, y la atención especializada a través del genetista, el asesor genético y el resto de los especialistas a personas

que presentan estos tipos de entidades clínicas, y los programas preventivos de base poblacional integrado por las pesquisas genéticas.⁽³⁾

Uno de los programas de pesquisa poblacional de base preventivo lo constituye el tamizaje neonatal (TN) de enfermedades genéticas al quinto día de nacido, respaldado con tecnología SUMA (Sistema Ultra Micro Analítico).⁽⁴⁾ El propósito de este tamizaje es identificar niños pre sintomáticos con enfermedades genéticas que pueden tratarse con éxito, logrando así una reducción significativa de la morbilidad y la mortalidad.^(5,6,7)

El TN de enfermedades genéticas es un conjunto de pruebas de laboratorio realizadas a partir de la recolección de sangre venosa que se obtiene mediante punción del talón del RN e impregnada en papel de filtro Guthrie.⁽⁸⁾ A través del TN se pueden identificar teóricamente más de 100 enfermedades genéticas, entre los que se destacan los errores innatos del metabolismo o enfermedades heredometabólicas.

Este tipo de servicio se inició en los EUA en 1963, sin embargo, el primer país que crea un programa de tamizaje neonatal para el hipotiroidismo congénito (HC) fue Canadá en 1973, seguido por EUA en 1975. Actualmente se implementan en más de 50 países en todo el mundo.⁽⁵⁾

En Cuba, desde el año 1985 se inició este programa con la detección precoz de la Fenilcetonuria (FCU). Posteriormente se incorporaron otras enfermedades como el HC, la Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC), el déficit de biotinidasa (DB), la galactosemia (Gal) y finalmente en el año 2018 se incorporó la Fibrosis Quística (FQ). Constituye uno de los programas en el que se involucran cientos de miles de profesionales: enfermeras, médicos, másteres en asesoramiento genético, másteres en genética médica, genetistas clínicos, investigadores del Centro de Inmunoensayos, del Centro Nacional de Genética Médica, del Instituto de Endocrinología, y profesionales de los hospitales pediátricos, entre otros.

El Centro Municipal de Genética Médica de La Lisa se encuentra ubicado en el Policlínico Docente Cristóbal Labra, integrado por un equipo que incluye un especialista en genética clínica, cuatro másteres en asesoramiento genético y una enfermera; este equipo de trabajo ejecuta el programa en las cinco áreas de salud del municipio. La toma de la muestra se realiza en los consultorios del médico y enfermera de la familia, y en el servicio municipal en los casos cuya muestra se tenga que repetir o por alguna situación excepcional. Las muestras se transportan al laboratorio SUMA ubicado en el Policlínico "Antonio Pulido Humarán"; según el resultado, puede ser necesario repetir el estudio, y en caso de ser positivo se remite al Centro Provincial de Genética Médica, o al Instituto de Endocrinología dependiendo del resultado bioquímico.

Independientemente de la organización que tiene el programa, no se ha efectuado una evaluación preliminar de algunos de los indicadores que se tienen en cuenta para su funcionamiento. En este sentido, se hace necesario determinar los principales resultados del Programa de tamizaje neonatal de enfermedades genéticas en el Municipio La Lisa. Por ello, la presente investigación se desarrolló con el objetivo de describir los resultados del programa de tamizaje neonatal de enfermedades genéticas en el municipio La Lisa, en el periodo 2017-2021.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en recién nacidos pertenecientes al municipio La Lisa, en el periodo 2017-2021. El universo de estudio estuvo constituido por los 7765 recién nacidos cuya madre fue atendida en el periodo de estudio 2017-2021, en el Centro Municipal de Genética de La Lisa, y que estuviese residiendo en el municipio en el momento de la pesquisa.

La totalidad de los recién nacidos se le tomó la muestra biológica en papel de filtro (tarjeta Guthrie) en las áreas de salud del municipio. Se remitieron al laboratorio SUMA (Sistema Ultra micro analítico) ubicado en el Policlínico "Antonio Pulido Humarán". Los casos que resultaron positivos, según los puntos de corte para cada analito se trasladaron a los centros de referencia nacional y provincial para la confirmación diagnóstica según la enfermedad genética y los casos no útiles fueron re-tamizadas.

Se consideró como muestra útil si se cumplió con los requerimientos técnicos para su obtención, y resultado positivo según puntos de corte para el SUMA o confirmado según test diagnóstico establecidos para cada analito.

Con respecto a las posibles causas de resultados falsos positivos, se categorizó en las escalas de prematuridad, lactancia materna o artificial antes de la realización del tamizaje, antecedentes de transfusiones de sangre o administración de antibióticos.

Para la recolección de la información se utilizó el registro lineal de las gestantes atendidas durante el periodo 2017-2021, el de tamizaje neonatal y el de nacidos vivos del Centro Municipal de Genética Médica y de la Dirección Municipal de salud de La Lisa en el periodo de estudio.

Para el procesamiento de los datos se empleó estadística descriptiva, mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Se calculó la cobertura del programa de tamizaje neonatal teniendo en cuenta el total de recién nacidos y de ellos los que fueron pesquisados; se calculó porcentaje de casos útiles y no útiles, de casos positivos en el SUMA y confirmados.

La presente investigación recibió las aprobaciones de los consejos científicos y comités de ética de las instituciones involucradas. Se respetaron los principios de la ética médica, así como la confidencialidad de los datos, los cuales solo se emplearán con fines académicos.

RESULTADOS

El flujograma empleado para protocolizar el programa de tamizaje neonatal de enfermedades genéticas en el municipio La Lisa se muestra en la figura 1.

En el municipio La Lisa en el periodo de estudio nacieron 7 765 niños, de los cuales fueron pesquisados al quinto día a través del programa de tamizaje neonatal de enfermedades genéticas 6 880 para una cobertura de 88,60 %. Después del quinto día se pesquisaron el resto (n=885) alcanzando una cobertura de un 100 %. Los resultados según el año de pesquisa se muestran en la tabla 1.

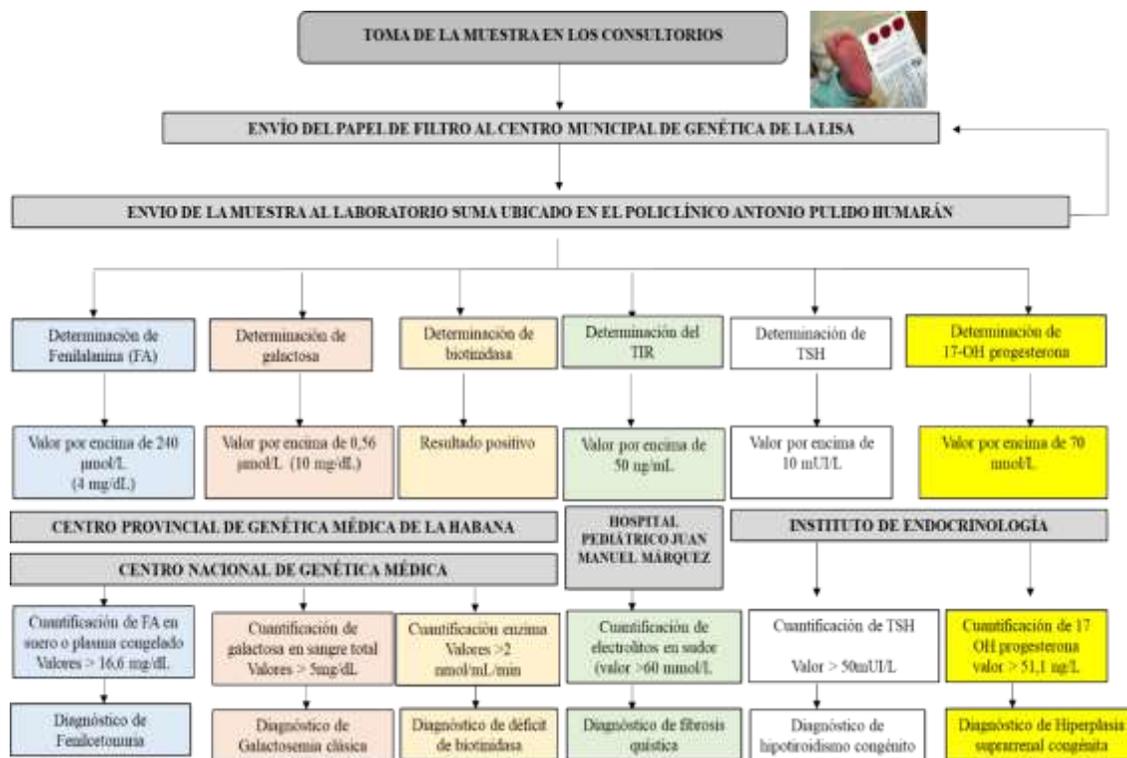


Fig. 1 Flujograma establecido para el programa de tamizaje neonatal de errores innatos del metabolismo en el municipio La Lisa. Período 2017-2021.

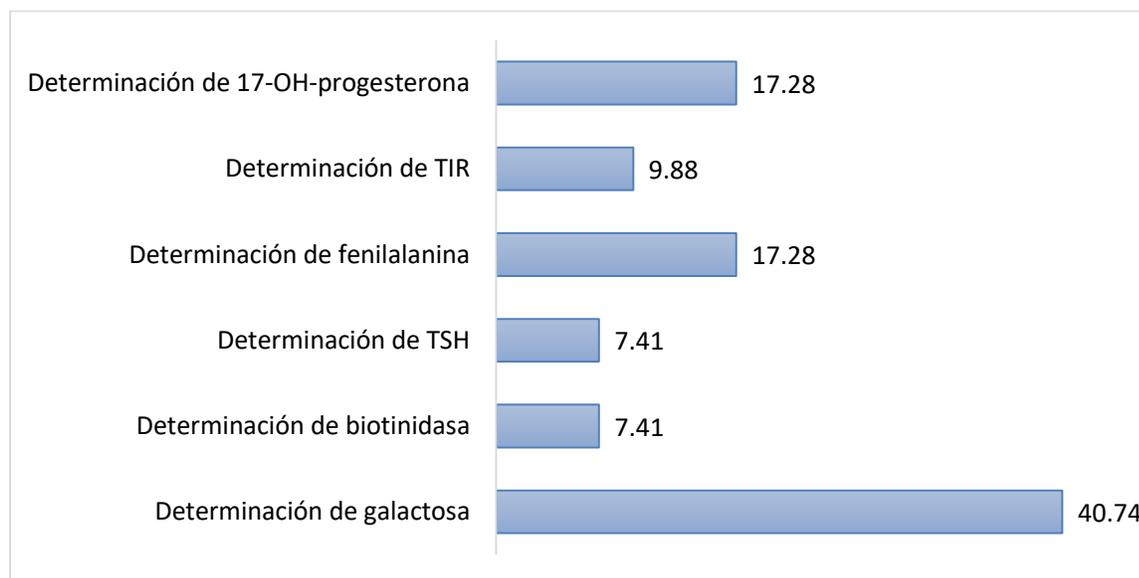
Tabla 1. Cobertura del programa de tamizaje neonatal de enfermedades genéticas en el municipio La Lisa, en el periodo 2017-2021

VARIABLES ANALIZADAS	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Total de RN del área de salud	1 585	1 278	2 174	1 499	1 229	7 765
Total de RN pesquisados al quinto día	1 379	1 169	2 015	1 320	997	6 880
Total de RN pesquisados después del quinto día	206	109	159	179	232	885
Cobertura del programa al 5to día (%)	87,00	91,47	92,68	88,05	81,12	88,60
Cobertura del programa después del 5to día (%)	100	100	100	100	100	100

Del total de muestras analizadas, 469 (6,03 %) fueron no útiles por un inadecuado proceder en la toma y conservación de la muestra, razón por la cual fueron re-tamizadas. Se obtuvieron 81 (1,04 %) resultados positivos por el SUMA; en ninguno se confirmó la enfermedad (tabla 2). Al analizar dichos resultados, según el tipo de estudio, la determinación de galactosa fue la que predominó (40,74 %) (figura 2).

Tabla 2. Porcentaje de muestras en papel de filtro no útiles y resultados positivos por técnica SUMA

Variables analizadas	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Muestras no útiles	93	88	95	107	86	469
% de muestras no útiles	5,86	6,88	4,36	7,13	6,99	6,03
Resultados SUMA alterados	13	15	13	29	11	81
% de los resultados SUMA alterados	0,82	1,17	0,59	1,93	0,89	1,04



Fuente: Registro del tamizaje neonatal. Centro Municipal de Genética Médica. La Lisa

Fig. 2 Distribución de los resultados positivos de los estudios SUMA según analito.

Teniendo en cuenta las posibles causas de los falsos positivos, en la figura 3 se muestra que en 34 de los 81 RN cuyos resultados SUMA fueron alterados se constató alguna causa (41,97 %): 18 RN fueron pretérminos (52,94 %), siguiéndole en orden de frecuencia 11 RN a los que se les administró lactancia materna o artificial antes de la realización del tamizaje (32,35 %) y cinco RN medicados con antibióticos en el momento de la pesquisa. No se constató el antecedente de transfusiones sanguíneas en ninguno de los casos, y en 47 casos no existió una causa evidente.

Los errores más frecuentes que explicaron las muestras no útiles obtenidas, fueron: muestras biológicas diluidas, desteñidas o contaminadas con agua u otras sustancias, muestras biológicas insuficientes que no ocuparon el área dentro del círculo del papel de filtro y no traspasaron el reverso de la tarjeta, gota sobre gota (sobresaturada), e inadecuado transporte y conservación de la muestra (figura 4).

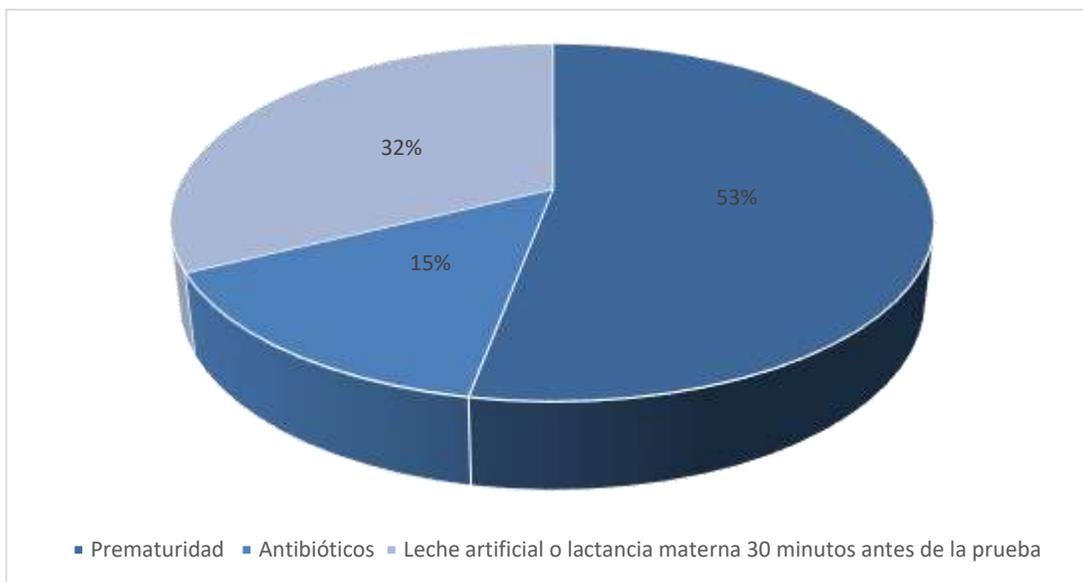
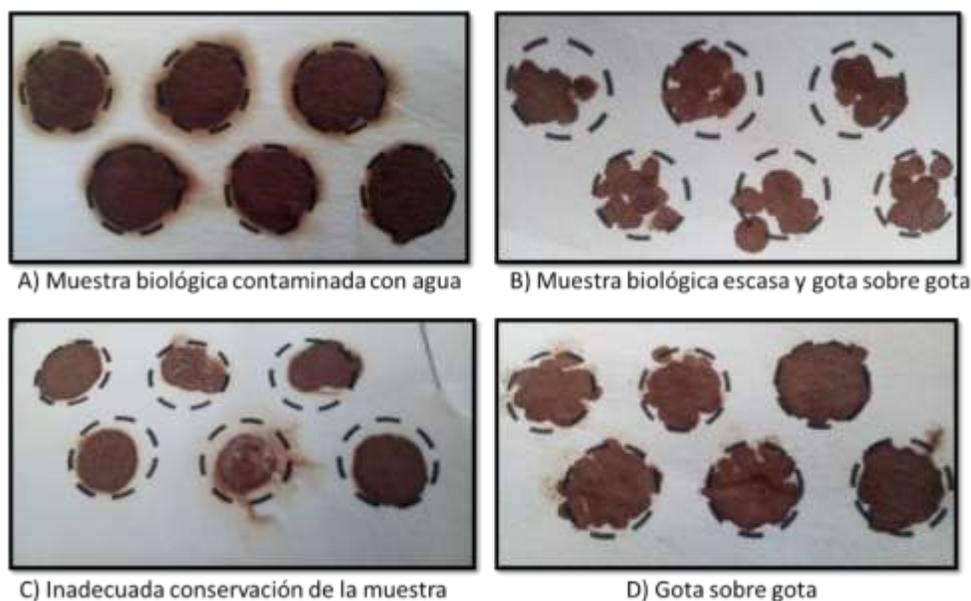


Fig. 3 Posibles causas de los resultados falsos positivos



Fuente: Fotografías tomadas por los autores.

Fig. 4 Errores más frecuentes en la toma de la muestra biológica en el tamizaje neonatal de errores innatos del metabolismo, municipio La Lisa, Período 2020-2021

DISCUSIÓN

Llama la atención que la cobertura del programa se alcanza en un 100 % entre el séptimo y octavo día, y no al quinto día. Este dato podría incidir en las interferencias obtenidas en los resultados por el SUMA. Es conocido que uno de los estándares de calidad del TN es la cobertura al quinto día, sin embargo, resultan escasos los artículos científicos en la literatura que reportan este dato al quinto día, variable en aquellos que lo reportan.

Sandra Rodríguez y col.⁽⁹⁾ en una revisión realizada sobre la panorámica mundial del TN describe coberturas que varían de un país a otro: Uruguay (99,5 %), Costa Rica (99,3 %), Chile (98 %), Brasil (80,2 %), Argentina (85,0 %), Colombia (80 %), México (70 %), Panamá (48 %), Ecuador (35 %), Paraguay (30 %), Nicaragua (30 %), Venezuela (25 %) y Perú (6 %).

Un referente en Latinoamérica es Costa Rica, que alcanzó en 2007 una de las coberturas de TN más altas del mundo (98,9 %) para un total de 24 enfermedades detectadas. En Perú se registran coberturas entre un 96,3 % y 100 %.⁽¹⁰⁾ Sin embargo, no se reporta si la cobertura se alcanza el quinto día o posterior. Barrios Herrera et al.⁽¹¹⁾ identificó que la máxima cobertura de tamizaje de RN fue de 67 % durante el periodo 2000-2018 en el estado de San Luís de Potosí.

En Cuba, Oliva López et al.⁽¹²⁾ realizaron un estudio en el municipio de Minas de Matahambre del 2008 al 2012, al total de RN estudiados mediante el TN obteniendo una cobertura de 99,3 %. En resumen, la cobertura obtenida en la presente investigación, demuestra la prioridad que se le ofrece al programa y su estabilidad. Sin embargo, se debe insistir en incrementar la cifra al quinto día.

Uno de los requisitos de calidad en cuanto al TN está en la calidad de la toma de la muestra. Al respecto se evaluó el porcentaje de muestras no útiles. A pesar de que representó un porcentaje bajo, implica, ansiedad para la familia, agredir nuevamente al RN, que se realice después del tiempo establecido, potencial retraso en la detección y el tratamiento de un niño afectado, y aumento de la probabilidad de falsos positivos que genera más estrés familiar.⁽¹³⁾

Obtener muestras no útiles es incrementar el número de tarjetas Guthrie, material que el país adquiere representando gastos económicos innecesarios. En este sentido se hace imprescindible la capacitación del profesional de la salud encargado de la obtención, conservación y transporte de la muestra biológica a través de cursos y talleres que planifiquen los centros municipales de genética, y lograr la estabilidad del personal que lo realiza. Las enfermeras y médicos de los consultorios de la familia tienen la responsabilidad de la obtención, conservación y transporte de la muestra al policlínico y la enfermera del Centro Municipal de Genética Médica se responsabiliza en la revisión de la calidad.⁽⁸⁾

Las muestras biológicas diluidas o desteñidas con agua se explica por la ubicación de las mismas en sitios inadecuados de los diferentes medios de conservación, o que el proceso de secado sea en posición horizontal encima de superficies planas y húmedas, así como la conservación de la muestra en materiales como el nylon que conserva humedad en vez de usarse sobres de papel.

La muestra biológica insuficiente se debe a una inadecuada técnica de punción en el sitio del talón del pie recomendado, al no masajearse la zona para garantizar la fluidez sanguínea, a la colocación en sentido horizontal (acostado) del bebé cuando debe ser en posición vertical, en brazos del acompañante, o el uso de una lanceta no apropiada para la técnica (ejemplo, la lanceta del glucómetro no es el adecuado).

Para lograr que la muestra biológica traspase el reverso de la tarjeta se debe lograr un ordeño efectivo que garantice desechar la primera gota y tener suficiente para que caiga espontáneamente en el papel del filtro y con un movimiento circular del mismo hace que se expanda en toda el área circular. Es importante destacar que se debe pinchar el talón una sola vez. En ocasiones se suele agredir al RN en más de una ocasión y en ambos talones cuando no se ha completado el llenado de las seis áreas circulares.

Es necesario señalar que en los test de pesquisa siempre se obtendrán un porcentaje de falsos positivos, ya que el objetivo es identificar la población de riesgo que permita en un segundo momento la confirmación de la enfermedad a través de un test diagnóstico.

El porcentaje de falsos positivos obtenidos podría justificarse por factores dependientes en la calidad de la obtención, transporte y conservación de la muestra, interferencia analítica ocasionados por fármacos, proceso de ablactación con la lactancia natural y artificial.

Un resultado similar lo obtuvo Beatriz Cedillo Carvallo y col.⁽¹⁴⁾ quienes refirieron un 4,9 % de falsos positivos. Ellos identificaron los factores que afectan las pruebas y el control de calidad del TN en una muestra de 632 RN mexicanos y precisaron que las causas más frecuentes de falsos positivos fueron muestras mal conservadas y administración de medicamentos anticonvulsivantes como el ácido valproico.

En este sentido se sugiere profundizar en la historia clínica y farmacológica para establecer la relación entre los resultados de laboratorio y la sospecha de algún fenómeno de interferencia farmacológica. Al revisar los datos que se obtienen en el TN en Cuba se insiste en las transfusiones, administración de antibióticos y la prematuridad, sin embargo, existen otros grupos farmacológicos a tener en cuenta como los anticonvulsivantes, insistir en la preparación del lactante para la prueba referente a la última alimentación que reciben antes del tamizaje y proporcionar a las instituciones que realizan el estudio el material necesario para la conservación de las muestras, entre otras medidas.

La determinación de la galactosa fue el resultado positivo más frecuente. Aunque en las normas establecidas para la recolección de la muestra no se establece periodo de ayuna para la misma, la experiencia empírica de los autores del presente artículo demuestra que la lactancia materna al niño en el momento de la determinación o el tiempo corto de la última toma, podrían ser razones que justificarían dichos hallazgos.

La ausencia de confirmación diagnóstica en los casos con resultados SUMA positivos resultó lo esperado según el número de RN pesquisados y evidencia que las seis enfermedades genéticas que se pesquisan son de baja prevalencia en el municipio, considerándose entidades clínicas "raras".

Marcela Vela-Amieva y col.⁽¹⁵⁾ realizaron una revisión sistemática de la frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el TN y describieron que el HC es el más frecuente con una prevalencia de 1/2000, siguiéndoles en orden de frecuencia: La FQ (1/8000 en población hispana), la HAC (1/10 000-1/25 000), la FCU (1/18 000), la Gal (1/53 261) y el DB (1/61 319).

En una muestra de 203,761 tamizados durante cuatros años en Ecuador se identificaron 24 casos con FCU, obteniéndose una prevalencia de 1/8 490 RN.⁽¹⁶⁾ La Sociedad Alemana de Tamizaje Neonatal reportó 6 917 neonatos con alguna enfermedad heredometabólica de 9 218 538 recién nacidos tamizados durante el período 2006-2018 para un 0,07 %.⁽¹⁷⁾ Estos resultados pueden deberse a que la mayoría de estos países tienen establecido el tamizaje neonatal ampliado con el análisis de más de diez analitos en un mismo ensayo.

La experiencia nacional demuestra la baja prevalencia de estas entidades como el DB que se diagnosticaron en cinco neonatos de un universo de 32 606 pacientes guatemaltecos en el período 2015-2019.⁽¹⁸⁾ En una pesquisa de 485 634 recién nacidos vivos en la provincia Holguín se diagnosticaron 14 pacientes con FCU.⁽¹⁹⁾

Quedó demostrada que la cobertura del 100 % del TN no se alcanza al quinto día, sino posterior a ella, que existen aún dificultades en la obtención, conservación y transporte de la muestra biológica evidenciadas en el porcentaje de muestras no útiles. Ambos factores conjuntamente con la prematuridad, la medicación con antibióticos y la lactancia antes de la prueba, podrían incidir en las interferencias de falsos positivos obtenidos en el análisis SUMA, a pesar de que constituye un resultado lógico del tamizaje. No se constató ninguna de las seis enfermedades que se pesquisa en el período de estudio, evidenciándose la baja prevalencia de estas enfermedades en el municipio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

No se recibió ningún financiamiento para la redacción del artículo.

Contribuciones de autoría

Todos los autores participaron en la conceptualización, administración del proyecto, metodología, análisis forma, redacción – borrador inicial, redacción, - revisión y edición.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-Flores EP, Herrera-Maldonado N, Hinojosa-Trejo MA, Vergara M, Halley-Castillo ME. Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal (2012-2018). Acta Pediatr Mex [Internet]. 2018 [citado 12/10/2022]; SI(39):57S-65S. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1722>
2. Lüders A, Blankenstein O, Brockow I, Ensenauer R, Lindner M, Schulze A. Neonatal Screening for Congenital Metabolic and Endocrine Disorders. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2021 [citado 12/10/2022]; 118:101-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8200684/>
3. Rojas Betancourt IA, Teruel BM. Efectividad y aspectos éticos del asesoramiento genético en Cuba. Rev Cuba Salud Pública [Internet]. 2021 [citado 12/10/2022]; 47(1):e2191. Disponible en: <https://revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/2191>
4. Viera IC. Más de 100 años de evolución en el estudio de los errores innatos del metabolismo. Rev Cuba Genética Comunitaria [Internet]. 2020 [citado 12/10/2022]; 13(2):e151. Disponible en: <http://www.revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/151/173>

5. Hohenfellner K, Elenberg E, Ariceta G, Nesterova G, Soliman NA, Topaloglu R. Newborn Screening : Review of its Impact for Cystinosis. Cells [Internet]. 2022 [citado 12/10/2022]; 11(7):1109. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/7/1109>
6. Sikonja J, Groselj U, Scarpa M, Marca G, Cheillan D, Kölker S, et al. Towards Achieving Equity and Innovation in Newborn Screening across Europe. Int J Neonatal Screen [Internet]. 2022 [citado 12/10/2022]; 8(2):31. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2409-515X/8/2/31>
7. Herrera-maldonado N, Vergara-vázquez M, Hinojosa-trejo MA, García-flores EP. Retos del Programa de Tamiz Metabólico de la Secretaría de Salud, México. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2018 [citado 12/10/2022]; 39(Supl.):1S-4S. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1716>
8. Faustino A, Ortiz H, Cristina M, Tomalá P, Suárez F. Intervención de enfermería en embarazadas para el aumento del tamizaje neonatal. Rev Kill Salud y Bienestar Vol [Internet]. 2019 [citado 12/10/2022]; 3(2):13-9. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/52fb/57e25a41541f27e78478f0a27490cd68a165.pdf>
9. Rodríguez S, Zuluaga, Juan Sebastián Silva, Leonardo Velasco A. Panorama mundial del tamizaje neonatal, ¿cuál es la situación en Colombia? Rev Semilleros Med [Internet]. 2019 [citado 12/10/2022]; 13(1):105-18. Disponible en: <https://www.umng.edu.co/documents/20127/432008/Semilleros+13-1.pdf>
10. Galán-Rodas, Edén, Milagros Dueñas, Sergio Obando SM. Tamizaje neonatal en el Perú: ¿hacia dónde vamos? Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2013 [citado 12/10/2022]; 30(4):724-5. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/363/36329481035.pdf>
11. Barrios Herrera CA. Panorama epidemiológico de las Enfermedades Metabólicas detectadas por Tamiz en el Estado de San Luis Potosí [Tesis de Grado]. Benemérita Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2020 [citado 12/10/2022]. Disponible en: <http://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/handle/i/7159>
12. Yinet Oliva López RGG. Programa de detección de errores innatos del metabolismo, Minas de Matahambre 2008-2012. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río [Internet]. 2014 [citado 12/10/2022]; 18(1):66-75. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/1469>
13. Graciela Queiruga AL, Cristina Ferolla MM, Cecilia Queijo PG. Pesquisa Neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre. Montevideo: BPS. Seguridad Social Salud Y Administracion. Centro de Estudios , 2010 [citado 12/10/2022]. Disponible en: https://pmb.parlamento.gub.uy/pmb/opac_css/index.php?lvl=notice_display&id=73831
14. Carvallo BC, Ortega IP. Factores que afectan algunas de las pruebas del tamiz neonatal. Med Univ [Internet]. 2007 [citado 12/10/2022]; 9(34):3-6. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/8432/>

15. Vela Amieva M, Belmt Martinez L., et al. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. Acta Pediátrica México [Internet]. 2009 [citado 12/10/2022]; 30(3):156-62. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/es/revista/acta-pediatria-de-mexico/articulo/frecuencia-de-enfermedades-metabolicas-congenitas-susceptibles-de-ser-identificadas-por-el-tamiz-neonatal>
16. Bohorquez M, Denisse J. Prevalencia de fenilcetonuria en neonatos en Ecuador mediante tamizaje metabólico en el periodo marzo 2018 a febrero 2021 [Tesis de Grado]. Ecuador: Universidad De Guayaquil, Facultad de Ciencias de la Salud; 2022 [citado 12/10/2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/61341>
17. Treatment C, Care L. Target Diseases for Neonatal Screening in Germany. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2022 [citado 12/10/2022]; 119:306-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9450505/>
18. Jazminia A, Moreno A, Jacqueline L, Rodríguez P. Resultados del diagnóstico neonatal del Déficit de Biotinidasa en la provincia de Guantánamo: 2015-2019. Revista Cubana de Genética Comunitaria [Internet]. 2020 [citado 12/10/2022]; 13(3):119. Disponible en: <http://www.revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/119>
19. Jomarr KB, Chang T, Mar A, Esther E, Hern S, Pedi H, et al. Caracterización clínica y epidemiológica de la fenilcetonuria en la provincia Holguín, Cuba. Correo Científico Médico [Internet]. 2021 [citado 12/10/2022]; 25(4): e4025. Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/4025>