

Detección de los errores innatos del metabolismo: directrices en México y otros países

Detection of inborn errors of metabolism: guidelines in Mexico and other countries

Sarahi Guerrero-Barrios^{1a}, Mariana Chiquillo-Domínguez^{1b}, Jorge Ayón-Aguilar^{2c}, Sergio Elihu Rodríguez-Alfaro^{3d}, Socorro Méndez-Martínez^{4e}, Máximo Alejandro García-Flores^{5f}

Resumen

Los errores innatos del metabolismo (EIM), también conocidos como trastornos metabólicos hereditarios, son poco comunes, pero se asocian con importante morbilidad y mortalidad. La incidencia es variable en todas las regiones, a nivel mundial oscila de 1 entre 569 a 2500 recién nacidos vivos (RNV). El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión narrativa para la identificación de las directrices que guían la detección de los EIM a través de fuentes oficiales de diversos países. Se identificaron en total 13 documentos (protocolos, libros, manuales, programas y páginas web oficiales) para la detección de los EIM. En general, existe variabilidad en la selección de los EIM que se detectan, desde 4 a 61 EIM, el hipotiroidismo congénito primario y la fenilcetonuria son los dos EIM que están incluidos en la mayoría de los programas de detección, mientras que la atrofia espinal y la inmunodeficiencia combinada grave se detectan con menor frecuencia. La incidencia de cada EIM es variable entre los países e, incluso, entre estados de un mismo país, siendo el hipotiroidismo congénito el más común. Las directrices para la selección de los EIM están determinadas por las políticas internas de cada país, la incidencia y los recursos económicos. No existe un estándar universal para la detección de los EIM, pero todos persiguen el mismo propósito: la detección, diagnóstico y tratamiento oportuno, y paralelamente nos permite estimar con una mayor precisión la frecuencia de estos trastornos.

Abstract

Inborn errors of metabolism (IEM), also known as inherited metabolic disorders, are rare but associated with significant morbidity and mortality. The incidence is variable in all regions, worldwide it ranges from 1 in 569 to 2500 live births (LBI). The objective of this work was to carry out a narrative review to identify the guidelines that guide the detection of EIMs through official sources from various countries. A total of 13 documents were identified, including protocols, books, manuals, programs and 4 official websites for the detection of EIMs. In general, there is variability in the selection of EIMs that are detected, from 4 to 61 EIMs, primary congenital hypothyroidism and phenylketonuria are the two EIMs that are included in most screening programs, spinal atrophy and severe combined immunodeficiency are detected less frequently, the incidence of each EIM is variable between countries and even between states of the same country, with congenital hypothyroidism being the most common. The guidelines for the selection of EIMs are determined by the internal policies of each country, the incidence and economic resources. There is no universal standard for the detection of EIMs, but they all pursue the same purpose: detection, diagnosis and timely treatment. In parallel, it allows us to estimate with greater precision the frequency of these disorders.

¹Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina, División de Investigación en Salud. Puebla, Puebla, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Estatal Puebla, Coordinación Auxiliar Médica de Investigación en Salud. Puebla, Puebla, México

³Universidad Popular Autónoma de Estado de Puebla, Facultad de Medicina, Departamento del Área de la Salud. Puebla, Puebla, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada, Coordinación de Planeación y Enlace Institucional. Puebla, Puebla, México

⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Estatal Puebla, Coordinación Auxiliar Médica de Educación en Salud. Puebla, Puebla, México

ORCID: [0009-0003-9780-6261^a](#), [0000-0002-7107-3704^b](#), [0000-0001-9704-8032^c](#), [0000-0002-1815-9082^d](#), [0000-0001-7463-0580^e](#), [0000-0002-5028-9178^f](#)

Palabras clave

Errores Innatos del Metabolismo
Incidencia
Tamizaje Neonatal
Recién Nacido

Keywords

Metabolism, Inborn Errors
Incidence
Neonatal Screening
Infant, Newborn

Fecha de recibido: 20/04/2024

Fecha de aceptado: 31/05/2024

Comunicación con:

Socorro Méndez Martínez

✉ soco_6914@hotmail.com

☎ 222 433 8841

Cómo citar este artículo: Guerrero-Barrios S, Chiquillo-Domínguez M, Ayón-Aguilar J *et al.* Detección de los errores innatos del metabolismo: directrices en México y otros países. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6171. doi: 10.5281/zenodo.13306777

Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo heterogéneo de trastornos bioquímicos, metabólicos y hereditarios que pueden estar presentes durante el periodo neonatal inmediato,¹ son causados por mutaciones en los genes codificadores de proteínas que participan en el metabolismo.² Se han descrito, aproximadamente, 1100 trastornos que se clasificaron en 130 grupos de acuerdo con sus alteraciones bioquímicas, los cuales, a su vez, se dividen en tres grupos: los que involucran moléculas pequeñas (acumulación de un sustrato normal o anormal debido a un bloqueo metabólico), moléculas complejas (trastornos que afectan la síntesis, proceso y catabolismo de moléculas complejas) y defectos energéticos (defecto en la producción y/o utilización de la energía).³ La gran mayoría de los EIM manifiestan cuadros clínicos inespecíficos,⁴ el 80% de los pacientes presenta sintomatología neurológica seguida de síntomas gastrointestinales, y ambos se presentan en el 50% de casos.² Los EIM son enfermedades poco comunes, su incidencia es variable en todo el mundo, se reporta 1 caso de entre 569 a 2500 recién nacidos vivos (RNV) dependiendo de la región.^{1,5} En México, de acuerdo con el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva (CNEGSR) de la Secretaría de Salud, se tamizaron más de 5.7 millones casos entre 2012 y 2018 con un total de 5209 casos detectados, o bien, 1 por cada 1094 tamizados.⁶ Los EIM también pueden ser detectados en cualquier periodo de la vida, algunos tienen presentación tardía hasta la edad adulta,⁷ sin embargo su detección en el periodo neonatal es importante debido a que algunos de los EIM detectados oportunamente podrían ser tratables antes de que se desarrollen los signos clínicos y las complicaciones.

El objetivo de los programas de tamizaje neonatal es la identificación presuntiva de enfermedades en RNV aparentemente sanos mediante la aplicación una o más pruebas específicas,⁵ por lo que el tamizaje neonatal metabólico es una parte fundamental de la medicina preventiva y está reconocido como una de las medidas más valiosas para reducir la morbilidad y la mortalidad. El tamizaje básico incluye de 6 a 7 enfermedades y el ampliado hasta 76 EIM.^{8,9} En 1968, la Organización Mundial de la Salud publicó los *Principios y Prácticas del tamizaje para enfermedades* a través de los criterios Wilson y Jungner, con el paso del tiempo se han ido implementando programas de detección en diferentes países con políticas internas que determinan las enfermedades que deben ser tamizadas, por lo que los principios de Wilson y Jungner son cada vez más replanteados.¹⁰ A partir de políticas internas nacionales y con base en la evidencia científica de alta calidad se han elaborado programas, protocolos, manuales, libros y lineamientos que se encuentran en revisión continua por los expertos en el área donde se elaboran recomendaciones para el tamizaje neonatal meta-

bólico, que guían la práctica clínica desde el primer nivel de atención y respaldan las acciones específicas acorde a evidencia reciente, relevancia clínica y sugerencias de un consenso interdisciplinario.¹¹ La detección oportuna de los EIM evita discapacidad mental y/o física, además de la disminución de la morbimortalidad¹² mediante el diagnóstico temprano y el seguimiento de los EIM, por lo que el motivo de este trabajo es revisar las directrices para la detección de los EIM en diferentes países, y como objetivo secundario, recabar las incidencias reportadas en ellos.

Material y metodos

Se realizó una revisión narrativa en fuentes primarias, tales como guías, lineamientos, protocolos, manuales y sitios web oficiales, mediante los motores de búsqueda: *Google* y *Google Académico*, de las bases de datos *PubMed* y *SciELO*. Se seleccionaron 13 documentos y 4 páginas web oficiales en el idioma español, portugués, alemán e inglés publicados en el periodo comprendido del 2010 al 2024 correspondientes a diversos países.

Resultados

- Alemania. A través de los lineamientos del Comité Conjunto Federal para la detección temprana de enfermedades en niños, se realiza la detección de 16-19 EIM: deficiencia de Acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media, larga y muy larga (con una incidencia de 1:80,000 RNV), deficiencia en el metabolismo de carnitina (1:100,000 RNV), fenilcetonuria (1:10,000 RNV), enfermedad de la orina en jarabe de arce (1:200,000 RNV), tirosinemia tipo 1 (1:135,000 RNV), glutaraciduria tipo 1 (1:80,000 RNV), acidemia isovalérica (1:50,000 RNV), deficiencia de biotinidasa (1:80,000 RNV), galactosemia (1:40,000 RNV), hipotiroidismo primario (1:4000 RNV), síndrome adrenogenital (1:10,000 RNV), fibrosis quística (1:3300 RNV), inmunodeficiencia combinada grave (1:135,000 RNV), atrofia muscular espinal (1:100,000 RNV) y enfermedad de células falciformes. La muestra se toma entre las 48 y 72 horas posteriores al nacimiento utilizando diversas tecnologías para su tamizaje, como: inmunoensayo, reacción en cadena de la polimerasa, espectrometría de masas en tándem, cromatografía líquida de alta resolución y electroforesis capilar.¹³
- Argentina. A través del programa provincial de Búsqueda de Enfermedades Congénitas Endocrino Metabólicas de la provincia del Neuquén del año 2018, se establecen las pautas y lineamientos generales, para la detección de 6 EIM: fenilcetonuria (con una incidencia de 1:10,000-25,000 RNV), hipotiroidismo congénito (1:2500 RNV),

fibrosis quística (1:7213 RNV), galactosemia (1:45,000 RNV), hiperplasia suprarrenal congénita (1:12,000 RNV) y deficiencia de biotinidasa (1:45,000-60,000 RNV). La muestra se toma entre las primeras 48 a 72 horas de vida y se realiza con técnica de inmunoensayo enzimático.¹⁴

- Australia. En Nueva Gales del Sur, la política nacional *Newborn Bloodspot Screening* realiza la detección de 25 EIM: hipotiroidismo congénito (con una incidencia de 1:2600 RNV), fibrosis quística (1:3700 RNV), fenilcetonuria (1:10,000 RNV), deficiencia de acetil CoA deshidrogenasa de cadena mediana (1:15,000 RNV) y galactosemia (1:40,000 RNV), y los 20 restantes que se detectan tienen una presentación menos frecuente. La muestra se toma a partir de las 48 horas de vida hasta las 72 horas y se procesa mediante la secuenciación del exoma completo (WES, por sus siglas en inglés).¹⁵ En el sitio oficial del *Department of Health And Aged Care*, se encuentran detallados 30 EIM, mientras que en otros estados como Queensland, resalta la adición al tamizaje prioritario de la atrofia muscular espinal y la inmunodeficiencia combinada grave.¹⁶
- Brasil. En el *Manual Técnico Triagem Neonatal Biológica* se realiza la detección de 6 EIM: fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, anemia falciforme y otras hemoglobinopatías, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita y deficiencia de biotinidasa, la toma de muestra se realiza a las 72 a 120 horas de vida.¹⁷
- Canadá. El manual del programa *Maritime Newborn Screening* realiza la detección de 19 EIM, siendo las más frecuentes: hemoglobinopatías (con una incidencia de 1:400 RNV), hipotiroidismo congénito (1:400 RNV), fibrosis quística (1:3600 RNV), fenilcetonuria (1:12,000 RNV) e inmunodeficiencia combinada grave (1:50,000-1:100,000 RNV), la toma de muestra se realiza en las primeras 24 horas a 48 horas de vida.¹⁸
- Chile. Con la implementación del programa *Pesquisa Neonatal Ampliada* se detectan de 26 a 32 EIM: hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística, galactosemia, deficiencia de biotinidasa, acidurias orgánicas, defectos de la β -oxidación, fenilcetonuria, enfermedad de orina en jarabe de arce y otras aminoacidopatías, mediante espectrometría de masas en tándem y otras técnicas específicas.^{19,20} La toma de muestra de sangre se realiza entre las 48 hasta los 7 días de vida.²¹
- Colombia. En el *Programa de Tamizaje Neonatal* se adoptan sus *Lineamientos Técnicos y Operativos* para la detección de 8 EIM: hipotiroidismo congénito primario (con una incidencia aproximada de 1:4.280-4.346 RNV), hipotiroidismo central, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de biotinidasa, fenilcetonuria, galactosemia, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) y acidurias orgánicas. La toma de muestra de sangre para hipotiroidismo se realiza a partir del cordón umbilical, y la toma del tamiz neonatal metabólico se realiza a través del talón del pie entre las 48 a 72 horas de vida para posteriormente procesarse con técnicas de ELISA, micro-ELISA o técnica por inmunoensayo.²²
- Ecuador. Por medio del *Manual de atención integral a la niñez* se realiza la detección de 4 EIM: hiperplasia suprarrenal (con prevalencia de 2:100,000 RNV), hipotiroidismo congénito (12:100,000 RNV), galactosemia (0.8:100,000 RNV) y fenilcetonuria (2.5:100,000 RNV). De acuerdo con los cuadros de procedimientos del Ministerio de Salud Pública la toma de muestra de sangre se realiza con punción en el talón a partir del día 4 hasta los 7 días de vida.^{23,24}
- El Salvador. De acuerdo con los *Lineamientos técnicos para realizar tamizaje metabólico neonatal* se realiza la detección de 6 EIM: hipotiroidismo congénito (con una incidencia de 1:2380 a 1:2670 RNV), hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedad de la orina en jarabe de arce, fenilcetonuria, tirosinemia neonatal transitoria y fibrosis quística. La detección se realiza del día 3 hasta los 7 días de vida.²⁵
- España. En el protocolo *Requisitos y Recomendaciones para el desarrollo del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS* se detectan 9 EIM: hipotiroidismo congénito (con incidencia de 1:2583 RNV), fenilcetonuria (1:16,315 RNV), fibrosis quística (1:7907 RNV), deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD) (1:17,552 RNV), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD) (1:305,055 RNV), acidemia glutárica tipo I (1:71,778 RNV) y anemia de células falciformes (1:6561 RNV). La detección se realiza entre las 24 y 72 horas de vida.^{26,27}
- Estados Unidos. En 2006, el *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) publicó las recomendaciones para el tamizaje de EIM que se han mantenido mediante el *Panel Uniforme de Exámenes Recomendados* (RUSP, por sus siglas en inglés), el cual incluye la detección de 35 trastornos primarios y 26 secundarios. Los estados tienen la autoridad para elegir qué EIM detectar, así como los métodos para su detección e, incluso, detectar algún otro no incluido en estas recomendaciones si así lo consideran. La toma de muestra generalmente se realiza entre las 24 y 48 horas de vida. La incidencia de las más frecuentes son: hipoti-

roidismo congénito (1: 2000-4000 RNV), fibrosis quística (1:2500-3500 RNV), deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (1:17000 RNV), fenilcetonuria (1:25,000 RNV), anemia de células falciformes (1:300-500 RNV) en afroamericanos nacidos en Estados Unidos, deficiencia de biotinidasa 1:60,000.²⁸

- Inglaterra. A través del programa *Public Health England, Guidelines for newborn blood spot sampling*, se realiza una detección de 9 EIM con la incidencia correspondiente: hipotiroidismo congénito (1:2000 RNV), fibrosis quística (1:2500 RNV), enfermedad de células falciformes (1:2800 RNV), fenilcetonuria, deficiencia de deshidrogenasa de cadena media, enfermedad de la orina en jarabe de arce, acidemia isovalérica, acidemia glutárica tipo 1 y homocistinuria. La toma de muestra se realiza en el quinto día de vida, independientemente de su condición médica.²⁹
- Uruguay. En el libro: *Pesquisa Neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre*, se establece la importancia de realizar la detección de 5 EIM: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística y más recientemente la incorporación de hemoglobinopatías.³⁰ A través de la prueba piloto implementada desde 2008, se tamizan 19 EIM adicionales, dentro de los cuales se encuentran: enfermedades del metabolismo de los aminoácidos, acidemias orgánicas y defectos de la beta oxidación de ácidos grasos debido a la introducción de la espectrometría de masas en tándem. La toma de muestra de sangre se realiza a las 40 horas de vida.^{31,32}
- México. A través del *Lineamiento técnico médico para la detección y atención integral de las enfermedades metabólicas congénitas* en el Instituto Mexicano del Seguro Social se realiza el tamizaje para hipotiroidismo congénito central y primario (este último con una incidencia de 1:2145 RNV), hiperplasia suprarrenal congénita (1:7635 RNV), deficiencia de biotinidasa (1:161607 RNV), fibrosis quística (1:6273 RNV), atresia de vías biliares (1:11948 RNV) y fenilcetonuria y galactosemia. La toma de la muestra se realiza entre las 48 a 72 horas en el talón del pie y se utiliza la técnica de inmunoensayo.³³

El cuadro I representa los EIM más frecuentemente tamizados en los países revisados.

Discusión

El hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria son los EIM más frecuentemente detectados, el hipotiroidismo congénito primario tiene la incidencia más alta en la mayoría de los países revisados (la cual oscila de 1:400 RNV en

Canadá a 1:4346 RNV en Colombia), el cual puede ser potencialmente tratado si se detecta de manera oportuna. La inmunodeficiencia combinada grave y la atrofia muscular espinal son los EIM menos detectados, lo cual se realiza en Estados Unidos, Canadá, Australia y Alemania. En relación con la toma de la muestra para el tamizaje, en la mayoría de los países se realiza en el talón del pie a partir de las 24 horas de vida hasta las 168 horas en niños sanos. Algunos autores consideran que el momento óptimo es durante las primeras 24 hasta las 72 horas de vida, con el propósito de optimizar tiempos e iniciar el tratamiento para las afecciones que requieren un tratamiento crítico. La variabilidad está relacionada con las técnicas de detección que se utilizan, por ejemplo, la espectrometría de masas en tándem, que permite una detección más temprana,³⁴ lo que se traduce en detección y tratamiento oportunos.

En los países europeos, así como en Australia, Canadá y Estados Unidos, la utilización del tamiz metabólico ampliado mediante espectrometría de masas en tándem se encuentra bien establecido. En los casos de Chile y Uruguay se ha implementado esta técnica de detección y se espera que en los próximos años se alcance una cobertura total para toda la población de RNV. En los países restantes, principalmente los pertenecientes al sur de América, se realiza un tamiz básico con técnicas de inmunoensayo. Los avances en genómica han surgido como innovadoras técnicas de tamizaje mediante WES en Australia y Estados Unidos, en un estudio realizado en California en 4.5 millones de RNV de 2005 a 2013, este tuvo una sensibilidad y especificidad menor que la espectrometría de masas en tándem como prueba de detección única; sin embargo, en niños con pruebas de espectrometría de masas en tándem anormales, la secuenciación por WES podría reducir los resultados falsos positivos.³⁵ La selección de los EIM para su detección continúa siendo un tema discutido en algunos países, como los Estados Unidos, donde la detección entre primarios y secundarios puede sumar hasta 61 EIM. En nuestro país no se ha llegado a ningún convenio entre las distintas instituciones de salud que realizan tamizaje neonatal, de acuerdo con el lineamiento del Instituto Mexicano del Seguro Social se realiza el tamizaje de 7 EIM, mientras que en Pemex y en el ISSSTE se detectan hasta 66 EIM,^{36,37} por lo que es necesario reforzar estadísticas para la detección de los EIM y unificar criterios de selección. En la mayoría de los países latinoamericanos la detección genética de los EIM aún no es prioridad, puesto que todavía nos enfrentamos a grandes retos (como las enfermedades infecciosas y la desnutrición en niños menores de 5 años); sin embargo, tanto la lucha contra los retos anteriores como una detección oportuna de EIM son prevenibles y ambas contribuyen a los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), adoptados por las Naciones Unidas en 2015, que consisten en poner fin a las muertes evitables de recién nacidos y de niños menores de 5 años con la meta al año 2023.³⁸

Cuadro I Tamizaje de EIM en los diferentes países

Grupo	Canadá	Australia	Alemania	Inglaterra	Estados Unidos	Colombia	México	España	Argentina	Brasil	Ecuador	Uruguay	El Salvador	Chile
Hipotiroidismo congénito														
Fenilcetonuria														
Fibrosis quística														
Hiperplasia suprarrenal congénita														
Galactosemia														
Deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media														
Acidemias orgánicas														
Enfermedad de la orina en jarabe de arce														
Deficiencia de biotinidasa														
Hemoglobinopatías														
Inmunodeficiencia combinada grave														
Atrofia muscular espinal														

Representación de los EIM más frecuentemente tamizados a partir de los países consultados. El hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria son los EIM tamizados en todos los países, seguido de la fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia, deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media, acidemias orgánicas, enfermedad de la orina en jarabe de arce, deficiencia de biotinidasa, hemoglobinopatías, inmunodeficiencia combinada grave y atrofia muscular espinal

Las directrices emitidas a través de lineamientos, guías, protocolos y programas estandarizados y especializados para el tamizaje neonatal metabólico se ha instaurado en diversos países y, a pesar de ello, en muchos países aún está limitado a determinadas zonas o regiones metropolitanas. No existe un estándar universal para la selección de los EIM que deberían detectarse, incluso todavía está en discrepancia si debería existir o no, pues por un lado posiblemente no debería ser uniforme, ya que la selección para la detección de los EIM debe estar adaptada a las características étnicas/genéticas, costumbres, características sociales, capacidades médicas y al ambiente económico de cada país/región,¹⁰ y por otro lado, la detección de los EIM forma parte de un programa nacional de una política de salud pública, por lo que se convierte en una herramienta epidemiológica además de su objetivo principal la detección y derivación oportuna.

Conclusiones

Los errores innatos del metabolismo individualmente

son raros, pero en conjunto representan una cantidad considerable. Las directrices para su detección se encuentran determinadas por políticas nacionales, incidencia y, en algunos países, por la naturaleza de la enfermedad. Su difusión a través de guías, programas, lineamientos, protocolos, manuales y libros puede contribuir a la detección oportuna, diagnóstico y tratamiento, con una consiguiente reducción de la morbimortalidad, así como a mejorar la esperanza de vida y los resultados neurológicos. La incidencia, el número de EIM detectados, el tiempo para la toma de muestra y la tecnología utilizada es variable en cada país. En México se ha tratado de unificar las prácticas en las instituciones de salud tanto públicas como privadas para la detección oportuna de los EIM, de modo que todos los niños cuenten con los mismos beneficios que otorga el derecho a la salud.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Al Qurashi M, Alahmadi S, Mustafa A, et al. Incidence of Inborn Errors of Metabolism in Newborn Infants: Five Years' Single-Center Experience, Jeddah, Saudi Arabia. *Clin Pediatr (Phila)*. 2023;62(12):1523-30. doi: 10.1177/0009922823116351

- Jeanmonod R, Asuka E, Jeanmonod D. Inborn Errors of Metabolism. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023;1-4.
- Ramos BCF, Aranda CS, Cardona RSB, et al. Vaccination

- strategies for people living with inborn errors of metabolism in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2023;99 S70-S80. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.12.001
4. Jones P, Patel K, Rakheja D. A Quick Guide to Metabolic Disease Testing Interpretation: Testing for Inborn Errors of Metabolism. Elsevier, 2020:191-196.
 5. Ismail IT, Showalter MR, Fiehn O. Inborn Errors of Metabolism in the Era of Untargeted Metabolomics and Lipidomics. *Metabolites*. 2019;9(10):242. doi: 10.3390/metabo9100242
 6. Flores CM, Ramírez MN, López GE. El Tamiz neonatal integral y su impacto en el recién nacido. *Revista CONAMED*. 2023;28(1):6-11. doi:10.35366/110867
 7. Tin O, Zübarioğlu T, Cansever MŞ, et al. Maternal Inborn Errors of Metabolism Detected in Expanded Newborn Metabolic Screening. *Turk Arch Pediatr*. 2023(4):382-387. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2023.23009
 8. Navarrete JI, Cervantes DE, Limón AE, et al. Incidencia de errores innatos del metabolismo, endocrinopatías, hemoglobinopatías y otros desórdenes detectados por tamiz metabólico ampliado. *Revista de Petróleos Mexicanos*. 2018; (Dic):72-83.
 9. García EP, Herrera N, Hinojosa MA, et al. Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal (2012-2018). *Acta Pediatr Mex*. 2018;SI(39):57S-65S.
 10. Castiñeras DE, Couce ML, Marin JL, et al. Newborn screening for metabolic disorders in Spain and worldwide. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;91(2):128.e1-128.e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.05.007>
 11. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, et al. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. *J Inher Metab Dis*. 2023;46(3):482-519. doi: 10.1002/jimd.12566
 12. Vela AM, Belmont ML, Fernández LC, et al. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex*. 2009;30(3):156-62.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsame Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) Alemania; 2023. Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3190/Kinder-RL_2023-05-12_iK-2023-07-13.pdf
 14. Ministerio de Salud. Pesquisa de Enfermedades Congénitas Programa Provincial de Búsqueda de Enfermedades Congénitas Endócrino-Metabólicas. Argentina; 2018. Disponible en: <https://www.saludneuquen.gob.ar/wp-content/uploads/2018/10/MANUAL-DE-PESQUISA-NEUQUEN-2018-1.pdf>
 15. New South Wales Government. Newborn bloodspots screening: National policy framework. Australia; 2016. Disponible en: https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDS/Documents/PD2016_015.pdf
 16. Queensland Government. Queensland Expands Genetic Testing for Newborns. Estado de Queensland; 2023. Disponible en: <https://statements.qld.gov.au/statements/97809>
 17. Ministério da Saúde Brasil. Triagem Neonatal Biológica Manual Técnico. Brasília-DF; 2016. Disponible en: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/arquivos/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico-3.pdf/view
 18. IWK Health. Maritime Newborn Screening. Nova Scotia Canada; 2018. Disponible en: <https://iwkhealth.ca/maritime-newborn-screening>
 19. Dirección de Presupuestos. Gobierno de Chile. Evaluación Ex - Ante 2023. Santiago de Chile. Disponible en: <https://www.dipres.gob.cl/597/w3-multipropertyvalues-24321-35324.html>
 20. Centro de Diagnóstico Inta. Enfermedades metabólicas. Mañul, Chile; 2024. Disponible en: <https://cedinta.cl/laboratorio/enfermedades-metabolicas/>
 21. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Normas para el óptimo desarrollo de programas de búsqueda masiva de fenilcetonuria (PKU) hipotiroidismo congénito (HC) y otros errores del metabolismo. Santiago, Chile; 2007. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/programas-ciclo-vital/informacion-al-profesional-salud-de-la-infancia/>
 22. Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombia. Guía de práctica clínica Detección de anomalías congénitas en el recién nacido. Bogotá: Colciencias; 2013. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Completa_Anom_Conge.pdf
 23. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Atención integral a la niñez. Manual. Ecuador: ed. Quito; 2018. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
 24. Ortiz A, Villancís B, Jara E, et al. Evaluación del desempeño del Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Enero a noviembre 2014. *Rev Ecu Med Eugenio Espejo*. 2015;4(5):27-34.
 25. Ministerio de Salud de El Salvador. Lineamientos técnicos para realizar tamizaje metabólico neonatal. El Salvador; 2023. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/08/1451591/lineamientostecnicospararealizartamizajem-etaboliconeonatal-acu_O4hzlD8.pdf
 26. Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional. Requisitos y Recomendaciones para el desarrollo del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS. Ministerio de Sanidad: Madrid, España; 2020. Disponible en: <https://servicios.mpr.es/VisorPublicaciones/visordocumentosicopo.aspx?NIPO=133200567&SUBNIPO=&IDPUBLICACION=004013320>
 27. Comité de Calidad de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Actividad de los programas de cribado neonatal en España. Revisión desde sus inicios hasta 2016. España: Ministerio de Sanidad; 2021. Disponible en: <https://www.mendeley.com/reference-manager/reader-v2/d91894fd-5a8d-35c8-acdb-cc9d72e59558/20f81316-4606-f75b-2ec1-0d660ebb1e96>
 28. Health Resources & Services Administration. Centro de información sobre el examen de recién nacidos. Estados Unidos; 2024. Disponible en: <https://newbornscreening.hrsa.gov/es>
 29. Public Health England. Guidelines for newborn blood spot sampling. United Kingdom; 2016. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/newborn-blood-spot-screening-sampling-guidelines>
 30. Ministerio de Salud Pública. Pesquisa neonatal. República Oriental del Uruguay; 2023. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/28-junio-dia-internacional-pesquisa-neonatal>
 31. Queiruga G, Lemes A, Ferolla G, et al. Pesquisa neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre. Primera edición. Montevideo, Uruguay: Centro de Estudios en Seguridad Social, Salud y Administración; 2010.
 32. Banco de Previsión Social. Pesquisa neonatal. Montevideo, Uruguay; 2023. Disponible en: <https://www.bps.gub.uy/3543/pesquisa-neonatal.html>
 33. Instituto Mexicano del Seguro Social. Lineamiento técnico médico para la detección y atención integral de las enfer-

- medades metabólicas congénitas. Primera edición. México: IMSS; 2020.
34. Vela M. Momento óptimo para la toma de muestra de sangre para el tamiz neonatal metabólico. *Acta Pediatr Mex.* 2023; 44(6):491-498. doi <https://doi.org/10.18233/apm.v44i6.2775>
 35. Adhikari AN, Gallagher RC, Wang Y, et al. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. *Nat Med.* 2020(9):1392-1397. doi: 10.1038/s41591-020-0966-5
 36. Gobierno de México. Amplía el ISSSTE de 6 a 66 la detección de enfermedades con tamiz neonatal metabólico en recién nacidos. México; 25 de junio de 2019. Disponible en: <https://www.gob.mx/issste/prensa/amplia-el-issste-de-6-a-66-la-deteccion-de-enfermedades-con-tamiz-neonatal-metabolico-en-recien-nacidos-206401>
 37. Hernández LY, Fernández MF, Domínguez A, et al. Prevalence of hereditary hemolytic anemias detected by extended newborn screening in the health services of Petróleos Mexicanos. *Rev Mex Pediatr.* 2023;90(2):57-62. doi:10.35366/113266
 38. Organización Mundial de la Salud. Mejorar la supervivencia y el bienestar de los niños. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>