



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/rp.v54i1.173>



Artículo de Revisión

Tamizaje neonatal y enfermedades raras. Del test de Guthrie a la espectrometría de masas

Antonio José Bermúdez^a, Dora Beatriz Robayo^b, Nohora Gonzalez^c, Ana Lida Moreno^d

a Instituto Nacional de Salud. Grupo Genética Crónicas.

b Instituto Nacional de Salud. Laboratorio de espectrometría de masas en tandem, Grupo Genética Crónicas.

c Instituto Nacional de Salud. Laboratorio de TSH neonatal Grupo Genética Crónicas.

d Instituto Nacional de Salud. Laboratorio de crónicas Grupo Genética Crónicas.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 27 diciembre 2019

Aceptado: 20 agosto 2021

Palabras clave:

Enfermedad rara
diagnóstico molecular
tamizaje neonatal
error Innato del metabolismo
espectrometría de masas

R E S U M E N

Antecedentes: el tamizaje neonatal comienza con la Fenilcetonuria, la primera enfermedad metabólica en ser detectada mediante el test de Guthrie, un ensayo de inhibición bacteriana. Actualmente se tamizan más enfermedades metabólicas con espectrometría de masas en tandem. Las enfermedades objeto de tamizaje neonatal varían de un país a otro, pero existe un consenso internacional sobre cuáles cumplen los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Colombia se adhiere a este consenso, bajo la ley 1980 de 2019. Las patologías objeto de tamizaje neonatal se definen en dos grupos, el tamizaje básico y el tamizaje ampliado, que comprende los errores innatos del metabolismo de los aminoácidos y los ácidos orgánicos incluidos los desórdenes de la beta oxidación de ácidos grasos.

Tema: aunque mucho va del test de Guthrie a la Espectrometría de Masas en tándem y se cuenta con avances en tamizaje de hipotiroidismo congénito, el reto actual es tener laboratorios con capacidad para dar respuesta al diagnóstico de Enfermedades raras y particularmente al tamizaje neonatal. La mayoría son de etiología genética, lo cual se refleja en que las pruebas para diagnóstico y seguimiento son moleculares, incluso la prueba Gold estándar. Solo algunas de las enfermedades raras son objeto de Tamiz neonatal, requieren pruebas que se distribuyen entre pruebas genéticas moleculares y pruebas bioquímicas complejas, tanto instrumentales como enzimáticas.

Conclusiones: el Laboratorio clínico puede hacer las pruebas iniciales de Tamiz Neonatal, pero las pruebas confirmatorias y de seguimiento, son complejas y posiblemente requieran la confluencia en redes, de diferentes laboratorios especializados.

*Autor para correspondencia. Antonio José Bermúdez
Correo electrónico: abermudez@ins.gov.co

Neonatal screening and rare diseases. From the Guthrie test to mass spectrometry

A B S T R A C T

Keywords:

Thyroglossal duct cyst
pediatric
characterization
diagnosis.

Antecedentes: el tamizaje neonatal comienza con la Fenilcetonuria, la primera enfermedad metabólica en ser detectada mediante el test de Guthrie, un ensayo de inhibición bacteriana. Actualmente se tamizan más enfermedades metabólicas con espectrometría de masas en tandem. Las enfermedades objeto de tamizaje neonatal varían de un país a otro, pero existe un consenso internacional sobre cuáles cumplen los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Colombia se adhiere a este consenso, bajo la ley 180 de 2019. Las patologías objeto de tamizaje neonatal se definen en dos grupos, el tamizaje básico y el tamizaje ampliado, que comprende los errores innatos del metabolismo de los aminoácidos y los ácidos orgánicos incluidos los desórdenes de la beta oxidación de ácidos grasos.

Tema: aunque mucho va del test de Guthrie a la Espectrometría de Masas en tándem y se cuenta con avances en tamizaje de hipotiroidismo congénito, el reto actual es tener laboratorios con capacidad para dar respuesta al diagnóstico de Enfermedades raras y particularmente al tamizaje neonatal. La mayoría son de etiología genética, lo cual se refleja en que las pruebas para diagnóstico y seguimiento son moleculares, incluso la prueba Gold estándar. Solo algunas de las enfermedades raras son objeto de Tamiz neonatal, requieren pruebas que se distribuyen entre pruebas genéticas moleculares y pruebas bioquímicas complejas, tanto instrumentales como enzimáticas.

Conclusiones: el Laboratorio clínico puede hacer las pruebas iniciales de Tamiz Neonatal, pero las pruebas confirmatorias y de seguimiento, son complejas y posiblemente requieran la confluencia en redes, de diferentes laboratorios especializados.

Introducción

Sir Archibald Garrod identificó en 1896, la primera enfermedad metabólica, la Alcaptonuria, secundaria a la acumulación de una sustancia que se oxida con el aire, Garrod planteó que debía haber un paso metabólico alterado, producido por un fermento (1). Posteriormente junto a Bateson, plantearon que se trataba de una enfermedad mendeliana, con patrón de herencia autosómica recesiva. Definiendo así la primera enfermedad por un error en el metabolismo, con herencia autosómica recesiva y correlación entre el defecto genético y el defecto bioquímico (2). Este es el concepto contemporáneo de Error Innato del Metabolismo (EIM), que utilizamos hoy en día. Se comprobó posteriormente que el defecto en la enfermedad descrita por Garrod se debe a variantes patogénicas en el gen HGD (3q13.33) que codifica para la enzima homogentisato 1,2-Dioxigenasa (EC 1.13.11.5 Número de identificación en la base KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), la disminución en la actividad enzimática conlleva al acumulo del ácido homogentísico, que causa daño a los cartílagos, osteoartritis, afecta a las válvulas cardiacas y produce cálculos renales (3).

El común denominador de los EIM es acumular moléculas con efecto sobre la fisiología celular según un umbral, que es distinto para cada tejido, por ejemplo, un umbral particular el cartílago en el caso de la Alcaptonuria, pero si se trata de una acidemia orgánica, el compromiso es neurológico y el mayor problema es el daño cerebral. Esta forma de presentación es lo que permite su diagnóstico temprano, en la medida en que se pueda identificar la molécula que tiene niveles anormales, aún mucho antes de que se hagan evidentes los signos o síntomas de la enfermedad.

Los EIM son Enfermedades Raras (ER), los EIM de mayor incidencia son las endocrinopatías como por ejemplo el Hipotiroidismo Congénito (HC), el cual se presenta en uno de cada 3 947 recién nacidos es decir en una relación de 1:3947 o la Hiperplasia Adrenal Congénita con una frecuencia de 1:10 000, sin embargo, hay otras patologías del tipo EIM, mucho menos frecuentes como la Deficiencia de Carnitilpalmitoil Transferasa II, con una frecuencia de 1:919 544.

Los EIM constituyen un problema de salud pública, con una incidencia conjunta de 1:1 428 (4). En Colombia la ley 180 de 2019, diseñada para organizar el programa de tamizaje neonatal, representa un paso fundamental como política pública para la prevención de las secuelas derivadas de un grupo de EIM, tal como lo ha recomendado la Organización mundial de la salud (OMS).

La historia del diagnóstico temprano de los EIM da inicio con la detección temprana de la Fenilcetonuria (PKU del inglés: Phenylketonuria, la abreviatura con que se conoce la enfermedad en la literatura científica), la primera enfermedad metabólica en ser detectada mediante el test de Guthrie (5). En la PKU se produce retardo mental por acumulo de ácido fenilpiruvico por una obstrucción en la vía metabólica de la fenilalanina, por la falta de la enzima fenilalanina hidroxilasa (6). Robert Guthrie, alrededor de la década del 60 del siglo XX, desarrolló la metodología para identificar la enfermedad mediante un ensayo de inhibición bacteriana, utilizando el *Bacillus subtilis*. La bacteria crece proporcionalmente a la cantidad de fenilalanina que haya en el medio, proporcionada por la sangre del neonato. Con este método, probado inicialmente en 682 pacientes, Guthrie estableció un punto de corte (cut off), que le permitió definir el límite para diferenciar los normales de los casos positivos para la enfermedad. Además, aportó la idea de tomar la muestra de

sangre del talón del recién nacido en un papel de filtro, que luego se dejaba secar y era muy fácil de transportar y manipular.

Esta es la metodología que se aplicó al primer programa de tamizaje masivo neonatal, un nuevo paradigma en la historia de la medicina, para la prevención de secuelas de la enfermedad y para la salud pública. Actualmente se sigue utilizando este mismo principio para el tamizaje neonatal de los EIM, aunque con metodologías analíticas más complejas, según las enfermedades que se quieran detectar.

El avance actual es la aplicación del bombardeo atómico rápido a un aerosol de una muestra previamente separada por cromatografía líquida de alta presión (HPLC, del Inglés High-performance liquid chromatography), lo cual produce fragmentos de moléculas que son identificadas mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS, del inglés Tandem mass spectrometry), procedimiento que permite el análisis de acilcarnitinas para el diagnóstico simultáneo de diversos EIM (7).

Las enfermedades que son objeto de tamizaje neonatal varían de una región a otra, pero existe un consenso internacional sobre cuáles son las que cumplen los criterios de la Organización Mundial de la Salud (WHO) (8), alineados con las metas del desarrollo sostenible.

Colombia está dentro de este consenso, según se estableció en la ley 1980 de 2019. Las patologías objeto de tamizaje neonatal se definieron en dos grupos, el tamizaje básico y el tamizaje ampliado para los EIM de los aminoácidos y los ácidos orgánicos incluidos los desórdenes de beta oxidación de ácidos grasos.

Algunas de estas condiciones, coinciden con las definidas a título de recomendación en la Guía de práctica clínica N° 03 de 2013 (Tabla 1), que se refiere al manejo del niño con anomalías congénitas (9).

Con respecto a Latinoamérica, con lo dispuesto en la ley 1980, Colombia se posiciona y consolida con la mejor cobertura de ER objeto de tamizaje neonatal junto a países que cuentan con programas estructurados como Cuba, Costa Rica, Chile, y Uruguay, que cuentan con cobertura completa. Sin

embargo, la propuesta en Colombia es la implementación progresiva comenzando con un tamizaje básico, que pone al país al nivel de Brasil, México y Argentina que tienen programas en expansión con Fenilcetonuria, Hipotiroidismo, Galactosemia, Déficit de biotinidasa, Hiperplasia Adrenal Congénita y Fibrosis Quística, enfermedades que constituyen un esquema básico, pero que le permite al país superar los programas de Paraguay, Venezuela, Nicaragua y Perú que solo están en fase de implementación, mientras todos los demás apenas tienen desarrollos incipientes (10).

Aunque hay grandes desarrollos desde el test de Guthrie hasta la MS/MS, de 1963 a 1989 han pasado 26 años para que los países desarrollados implementaran el tamizaje ampliado, camino que también se ha recorrido en Colombia. El tamizaje de hipotiroidismo congénito se inició en el año 2000 y 19 años después, se adoptó por ley, la política de tamizaje ampliado.

Bajo el entendido de que un solo laboratorio no podría tener la gama completa de exámenes por su complejidad y diversidad, se describe a continuación un análisis de las diferentes pruebas que se utilizan para el diagnóstico de las ER con especial atención a las utilizadas en el tamizaje neonatal, con fines de dar un aporte para los laboratorios clínicos que deben habilitarse según la normatividad vigente (11) y acreditarse de acuerdo con las normas ISO (ISO IEC 15189), según lo estipula la ley 1980 en Colombia.

Desarrollo del tema

Se aplicó una metodología de investigación documental descriptiva, con base en fuentes consultadas sobre ER y tamizaje neonatal, sin límite de fecha de publicación, con bases de datos de acceso libre como unidades documentales (12). Se consultó el listado de pruebas diagnósticas para las ER del anexo en el protocolo para la notificación al sistema de vigilancia de salud pública, (SIVIGILA) (13), que corresponde al listado oficial (14), resultante del censo inicial de ER del Ministerio de

Tabla 1. Patologías contempladas en el tamizaje neonatal

| | Ley 1980 de 2019 | Guía de práctica clínica No. 3 de 2013 |
|-------------------|--|--|
| Tamizaje básico | Hipotiroidismo congénito | Hipotiroidismo congénito |
| | Fenilcetonuria | Fenilcetonuria |
| | Galactosemia | Galactosemia |
| | Fibrosis quística | No Contemplado |
| | Hiperplasia suprarrenal congénita | Hiperplasia suprarrenal congénita |
| | Déficit de biotinidasa | Déficit de biotinidasa |
| | Defectos de la hemoglobina | No Contemplada |
| Tamizaje ampliado | Enfermedades de los aminoácidos | Fenilcetonuria |
| | Enfermedades de los ácidos orgánicos | Acidemia propiónica Acidemia metil-malónica |
| | Desórdenes de la beta oxidación de los ácidos grasos | Deficiencia de acylCoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) |

Salud y Protección Social (MSPS) (15), con base en la cuenta de alto costo (16) y en la selección de algunas ER del listado en el portal para ER Orphanet (17).

Se consultó el listado de pruebas diagnósticas en el Plan de Beneficios en Salud (PBS) (18) y el Código en la Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS), correspondiente a cada prueba, lo cual posibilita el pago, según la Resolución oficial (19). Para información sobre CUPS, prestadores y exámenes incluidos en los planes de beneficios, se consultaron las bases de datos del sistema de información del MSPS, a través del repositorio institucional digital (20).

Para documentar las pruebas para el diagnóstico y el manejo clínico, se utilizaron los términos Medical Subject Headings (MeSH): rare disease, orphan disease, neglected disease y neonatal screening, para la búsqueda en las bases de datos del The National Center for Biotechnology Information (NCBI) (21) como PubMed, así como para la búsqueda en ORPHANET (17), Rare Diseases Europe (EURORDIS) (22), National Organization for

Rare Disorders (NORD) (23) y Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) (24). Para consultar la correlación genotipo fenotipo y diagnóstico, se utilizó la base Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (25) con el termino rare disease más el nombre de la patología específica.

Se tuvieron en cuenta las variables: tipo de prueba diagnóstica, tipo de prueba de segunda opinión (second tier), tipo de prueba gold standard.

El listado oficial de ER en Colombia Resolución 5665 de 2018) contiene 2 198 entradas, acorde con la última revisión (26), para patologías con una frecuencia de menos de 1 en 5 000 individuos, mientras que FEDER, contiene en el listado actual 2 602 condiciones (24). El listado del MSPS es actualizado cada dos años en una mesa de trabajo con expertos, que se anexa al protocolo SIVIGILA. El listado de FEDER se actualiza continuamente con casos reportados por los pacientes, esto hace diferentes ambos registros y de hecho se revisó la similitud entre ambos listados, y se evidenció coincidencia en el 20% de las

Tabla 2. Distribución de las ER por etiología.

| Etiología | Bases de datos o registros | | | |
|--------------|----------------------------|------|-----------------|------|
| | Orphanet | | MSPS (SIVIGILA) | |
| | n | (%) | n | (%) |
| Ambiental | 2 | 0,7 | 2 | 1.0 |
| Congénita | 23 | 8.6 | 14 | 6.7 |
| Teratogénica | 1 | 0.4 | 1 | 0.5 |
| Genética | 220 | 82.4 | 177 | 85.7 |
| Infecciosa | 4 | 1.5 | 2 | 1.0 |
| Inmunológica | 6 | 2.2 | 6 | 2.9 |
| No definida | 5 | 1.9 | 5 | 2.4 |
| Neoplásica | 6 | 2.2 | 1 | 0.5 |

Tabla 3. Distribución en porcentaje (%) de los tipos de pruebas diagnósticas confirmatorias para las ER en SIVIGILA.

| Tipo de prueba | n | % |
|---|------|------|
| Estudio Molecular | 878 | 39.9 |
| MSMS | 7 | 0.3 |
| Medición actividad enzimática | 38 | 1.7 |
| HPLC | 26 | 1.2 |
| Cromatografía de gases acoplada a masas (GC MS) | 25 | 1.1 |
| Citometría de flujo | 1 | 0.1 |
| cariotipo | 15 | 0.7 |
| Imágenes RMN RX | 65 | 3 |
| Biopsia | 13 | 0.6 |
| Criterio Clínico | 1088 | 49.5 |
| Inespecífico | 42 | 1.9 |
| Total | 2198 | 100 |

patologías descritas. Sin embargo, se encuentran listados más amplios en los casos de OMIM y ORPHANET, que reportan más de 9 853 y 2 1237 condiciones respectivamente, dado que estas bases de datos no se basan en un límite de prevalencia, sino en los casos informados a la base de datos.

La universalidad de las ER se entiende por el hecho de que la mayoría son de etiología genética, el 85 % en el listado actualizado de Colombia, similar a lo que está informado en la Unión Europea (22) (Tabla 2).

La etiología genética correlaciona con el hecho de que, para la mayoría de las ER, 39.9 % (n=878), la prueba confirmatoria es el estudio molecular. Esta proporción puede ser mayor si se tiene en cuenta que aún se considera el criterio clínico como el gold standard para confirmación en el 49.5 % de las enfermedades, proporción que puede cambiar en la medida en que se conozcan mejor las bases genéticas y moleculares de las enfermedades y se puedan encontrar marcadores medibles en el laboratorio (Tabla 3).

De otra parte, hay otra consecuencia a partir de la etiología genética de las ER, la cual se aprecia en el momento en el cual se diagnostican, la mayoría, (39 %), pueden ser diagnosticadas al momento del nacimiento, sin embargo, solamente el 12 % pueden ser detectadas mediante tamizaje neonatal (Tabla 4).

Bajo la denominación de tamizaje básico se encuentran las patologías que requieren pruebas de laboratorio usuales en la rutina clínica, como inmunoensayos, colorimetría y electroforesis. El tamizaje ampliado comprende las patologías para las cuales se utiliza la MS/MS. En algunos países, que han introducido en el tamizaje ampliado las enfermedades de depósito lisosomal, se requieren pruebas de actividad enzimática (27). Hasta aquí, el laboratorio de tamizaje básico debería tener en su portafolio, las metodologías para Inmunoensayos, colorimetría y electroforesis. Sin embargo, no es así de simple, porque por definición, el tamizaje neonatal implica realizar la prueba confirmatoria cuando la prueba de tamizaje es positiva (28). Esto abre el abanico de pruebas que el laboratorio debe tener disponibles.

Para implementar el programa de tamizaje neonatal, el laboratorio clínico necesita disponer de pruebas de rutina a nivel hospitalario, pero en cuanto a las pruebas confirmatorias, la mayoría son de química analítica instrumental, como la cromatografía de gases acoplada a detector de masas (GC-MS), para el control de ácidos orgánicos, la HPLC, para el seguimiento de aminoácidos, la MS/MS, además de la secuenciación de ADN por Sanger y la necesidad de microarreglos, además de varias pruebas de actividad enzimática específica, entre ellas las de enfermedades de depósito lisosomal, aunque en Colom-

bia este último grupo no está contemplado en el tamizaje neonatal de EIM (tabla 5).

Recomendaciones

Es fundamental la estructuración de la «Red de Laboratorios de Enfermedades Raras», así como la «Red de Laboratorios de Tamizaje Neonatal», como lo define la ley 1980 puesto que la heterogeneidad de pruebas, de metodologías y la alta complejidad, limita la posibilidad de que un solo laboratorio disponga de todas las aproximaciones analíticas. En Colombia se cuenta con la «Red Nacional de Laboratorios en el Instituto Nacional de Salud». Esta Red coordina el programa de evaluación externa del tamizaje neonatal, en coordinación con los Laboratorios de Salud Pública (LSP), a través de los cuales se controla la calidad del tamizaje. Es así como, se recomienda implementar el tamizaje básico propuesto en las guías de práctica clínica y posteriormente ampliarlo dado que ya se cuenta en el país con la tecnología de MS/MS. De otra parte, dado que la oportunidad en el diagnóstico es una prioridad, la estructuración de la red permitiría la comunicación y flujo de muestras de una manera eficiente entre los laboratorios clínicos, laboratorios especializados y laboratorios en el exterior, con el apoyo de plataformas de interoperabilidad, que bien pueden estar organizadas por las propias Entidades Administradoras de Planes de Beneficio y sus prestadores

Conclusiones

Una estrategia de prevención de buena parte de las ER es el tamizaje neonatal. El panel de tamizaje neonatal en Colombia debe pasar de básico a ampliado, la diferencia tecnológica entre ambos es la implementación de MS/MS, puesto que desde el tamizaje básico se requiere de la HPLC y la GC-MS. El Laboratorio Clínico puede hacer las pruebas iniciales de tamizaje, pero las pruebas confirmatorias, de seguimiento y control, son complejas y posiblemente requieran la confluencia de diferentes laboratorios especializados.

Tabla 4. Distribución en porcentaje (%) del momento del diagnóstico de la ER

| Momento del diagnóstico | Prenatal | Tamización neonatal | Vigilancia congénitas | clínica pre sintomática | clínica en curso |
|-------------------------|----------|---------------------|-----------------------|-------------------------|------------------|
| n | 13 | 26 | 82 | 1 | 114 |
| % | 6.25 | 12.5 | 39.42 | 0.48 | 54.81 |

Tabla 5. Pruebas para Tamizaje, según enfermedad y prueba confirmatoria con técnica correspondiente.

| Enfermedad | PRUEBA de Tamizaje (Metabolito) | Técnica | Prueba confirmatoria | Técnica |
|---|---|-----------------------------------|--|--|
| Hipotiroidismo congénito | TSH neonatal | Inmunofluorescencia | T4 libre | Inmunofluorescencia Sangre |
| Hiperplasia adrenal congénita | 17- -Hidroxiprogesterona | Inmunofluorescencia | Na+, K+ | Varias técnicas de Laboratorio clínico de rutina |
| | | | Cariotipo | Cultivo y bandedo |
| | | | gasometría venosa | Varias técnicas de Laboratorio clínico de rutina |
| | | | 17-OHP, sangre | IRMA Electroquímico luminiscencia |
| | | | Androstenediona | IRMA Electroquímico luminiscencia |
| | | | testosterona | IRMA Electroquímico luminiscencia |
| Galactosemia | Galactosa 1-p Uridil transferasa (GALT) | Inmunofluorescencia | Galactoquinasa y Galactosa 1-P Uridiltransferasa | Medición de actividad enzimática en sangre, hígado, fibroblastos |
| Deficiencia de Biotinidasa | Actividad Biotinidasa | Colorimetría | Aminoácidos plasma | HPLC Cromatografía líquida de alta resolución |
| | | | Biotinidasa sérica | Medición de actividad enzimática |
| | | | Carboxilasas linfocitarias | |
| | | | Piruvato carboxilasa | |
| | | | Lactato sérico | |
| | | | Cuerpos cetónicos | |
| Fenilcetonuria | Fenilalanina - Tirosina | Inmunofluorescencia | Fenilalanina hidroxilasa | Actividad enzimática |
| Deficiencia de acyl-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) | Perfil de Acilcarnitinas (C8 Acilcarnitina) | Espectrometría de masas en tándem | Ácidos orgánicos en orina | Cromatografía de gases acoplada a masas |
| | | | Mutación gene MCAD | secuenciación ADN |
| Acidemia propiónica | Propionil-CoA | Espectrometría de masas en tándem | Acilcarnitinas plasma | MSMS |
| | | | Ácidos orgánicos orina | GC-MS |
| | | | Homocisteína plasma | HPLC AA |
| | | | Propionil CoA carboxilasa | Actividad enzimática |

| | | | | |
|-------------------------|---|--|---------------------------|--|
| Acidemia metil-malonica | Metil-malonil CoA | Espectrometría demasas en tándem | Acilcarnitinas plasma | MSMS |
| | | | Ácidos orgánicos orina | GC-MS |
| | | | Homocisteína plasma | HPLA AA |
| | | | Metil-malonil CoA mu-tasa | Actividad enzimática |
| Fibrosis quística | IRT | Inmunofluores-cencia | Test sudor cloro | |
| | | | Gen CFTR | secuenciación ADN |
| Hemoglobinopatías | Deficiencia de la G6PD. Actividad reductora | Test de reduc-ción de colorante o metahemog-lobina | G6PD | Inmunofluorescencia Actividad enzimática |
| | hemoglobinas anormales | HPLC | Mutación | Secuencia beta globina |
| | | Electroforesis capilar | | |
| Isoelectroenfo-que | | | | |

Consideraciones éticas

De acuerdo con la normatividad colombiana, en la resolución 08430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social, el presente estudio fue considerado sin riesgo. Se tuvo en cuenta el cumplimiento de los principios contemplados en las guías de la Organización Mundial de la Salud (WHO) (29), sobre aspectos éticos en la vigilancia en Salud Pública: El Bien Común, La Equidad y el Respeto por las personas.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno sobre este manuscrito

Agradecimientos

A los laboratorios de Tamizaje Neonatal y laboratorios clínicos, por sus aportes a través de sus consultas.

REFERENCIAS

- Cox T, Sinclair J. *Bilología Molecular en Medicina*. Panamericana. Madrid.1998. 366 pp.
- Chakrapani A, Holme E. Disorders of tyrosine metabolism. In: Fernandes J, Saudubray J-m, van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 4th ed. New York, NY: Springer;2006:chap 18.
- Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick D L, Anderson PD, Huizing M, Anikster Y, Gerber LH, Gahl WA. Natural history of alkaptonuria. 2002. *New Eng. J. Med.* 347: 2111-2121.
- Harms E, Olgemöller B. Neonatal screening for metabolic and endocrine disor. *Deutsches Artzblatt International*. 2011;106:11-21 doi: 10.3238/artztebl.2011.0011.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *PEDIATRICS*. 1963; 32(3):338 -343.
- Guthrie R. Blood screening for phenylketonuria. *Mental deficiency and phenylketonuria*. *JAMA*. 1961;178(8):838.
- Millington DS, Norwood DL, Kodo N, Roe CR, Inouet F. Application of fast atom bombardment with tandem mass spectrometry and liquid chromatography/ mass spectrometry to the analysis of acylcarnitines in human urine, blood, and tissue. *Analytical Biochemistry*.1989;180(2):331-339
- Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp s, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008;86:4
- Ministerio de Salud y Protección social - Colciencias. *Guía de práctica clínica. Detección de anomalías congénitas en el recién nacido – 2013 guía N° 03*.
- Borrajo GJC. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:466-481.
- República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución número 651 de 2018 por la cual se establecen las condiciones de habilitación de los centros de referencia de diagnóstico, tratamiento y farmacias, para la atención de enfermedades huérfanas.
- Posada NL. Algunas nociones y aplicaciones de la investigación documental denominada estado del arte. *Investigación bibliotecológica*. 2017;31(73),237-263. <http://dx.doi.org/10.22201/ijbi.24488321xe.2017.73.57855>
- República de Colombia. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. *Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública, protocolo de vigilancia en salud pública enfermedades huérfanas-raras*. PRO-R02.055 Versión 03. Imprenta Nacional. 2017. 1 – 27. (con anexos 1 - 237)

14. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución número 2048 de 2015 por la cual se actualiza el listado de Enfermedades Huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con Enfermedades Huérfanas. Anexo técnico listado de enfermedades huérfanas (VERSIÓN 2.0)
15. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1954. 2012. Por el cual se dictan disposiciones para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas.
16. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución número 003681 de 2013 por la cual se definen los contenidos y requerimientos técnicos de la información a reportar, por única vez, a la cuenta de Alto Costo, para la elaboración del censo de pacientes con enfermedades huérfanas. Anexo técnico.
17. The portal for rare diseases and orphan drug. Orphanet version 5.09.0. [fecha de acceso: 2018/01/20]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_List.php?lng=EN
18. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 6408 de 2017. Por la cual se modifica el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC).
19. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1132. {fecha de acceso: 2017/11/30}. Disponible en: <http://www.consultorsalud.com/nueva-actualizacion-de-los-anexos-tecnicos-cups-resolucion-1132-de-2017>
20. Repositorio institucional digital. Biblioteca virtual. Ministerio de salud y protección social. {fecha de acceso: 2017/12/21}. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/Forms/todos%20los%20items.aspx>
21. NIH. U.S National Library of Medicine. NCBI. The National Center for Biotechnology Information. {fecha de acceso: 2017/12/07}. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
22. EURORDIS. The Voice of Rare Disease Patients in Europe. . {fecha de acceso: 2019/01/30}. Disponible en: <https://www.eurordis.org/>
23. National Organization for rare disorders NORD. {fecha de acceso: 2021/07/05}. Disponible en: <https://rarediseases.org/for-patients-and-families/information-resources/rare-disease-information/>
24. Federación Española de enfermedades raras. Entidad de utilidad pública. {fecha de acceso: 2021/08/05}. Disponible en: <https://www.enfermedades-raras.org>
25. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), {fecha de acceso: 2021/07/05}. Disponible en: <https://omim.org/>
26. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución número 5265 de 2018 por la cual se actualiza el listado de Enfermedades Huérfanas y se dictan otras disposiciones. Anexo técnico listado de enfermedades huérfanas (VERSIÓN 3.0). <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-5265-de-2018.pdf>
27. Gelb M. Newborn Screening for Lysosomal Storage Diseases: Methodologies, Screen Positive Rates, Normalization of Datasets, Second-Tier Tests, and Post-Analysis Tools
28. Int J Neonatal Screen. 2018 September ; 4(3):1 - 20. doi:10.3390/ijns4030023.
29. Instituto Nacional de Salud. Tamizaje Neonatal Vigilancia por el Laboratorio. Actualización de recomendaciones técnicas y operativas para el laboratorio. Imprenta Nacional. Bogotá. 2014. 82 pp. ISBN: 978-958-13-0169-0
30. WHO guidelines on ethical issues in public Health surveillance. Geneva. World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-151265-7