



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

**Frecuencia de enfermedades metabólicas diagnosticadas mediante
tamizaje neonatal en el Hospital Matilde Hidalgo de Procel durante el
período enero 2013 - diciembre 2013**

Autor:

Luis Andrés Mora Ayón

Co – autor:

Dra. Rosa Gomero Espinel

Hospital Materno Infantil Matilde Hidalgo de Procel

Información de contacto con el autor:

e-mail: luis_andres_mora@hotmail.com

Teléfono: 0993263993

Guayaquil - 2013

Frecuencia de enfermedades metabólicas diagnosticadas mediante tamizaje neonatal en el Hospital Matilde Hidalgo de Procel durante el período enero 2013 - diciembre 2013

Luis Andrés Mora Ayón, Dra. Rosa Gomero Espinel¹

1. Médico tratante del servicio de Pediatría en el área de consulta externa del Hospital Materno Infantil Matilde Hidalgo de Procel, y responsable del Programa de Tamizaje Metabólico del área #1 Guayaquil – Ecuador.

Resumen

Introducción: Una vez que los programas de salud infantil han logrado superar la mortalidad por desnutrición, diarreas, enfermedades infecciosas y trasmisibles, los defectos congénitos constituyen la mayor causa de mortalidad infantil, la incidencia ha aumentado desde 1:3500 a 1:1714 de casos a nivel mundial.

Materiales y Métodos: Se trata de un estudio observacional, retrospectivo transversal, donde se recopilaron los resultados del tamizaje neonatal realizados en el periodo de enero 2013 a diciembre del 2013 en el Hospital Matilde Hidalgo de Procel. Los criterios de inclusión fueron: neonatos a los cuales se les realizo el screening metabólico en el hospital antes mencionado durante el periodo de estudio, neonatos que acudieron a realizarse el screening hasta los 30 días de nacido. Se excluyeron neonatos cuyas pruebas se realizaron fuera del periodo y lugar de estudio.

Resultados: La frecuencia de sospecha de enfermedades metabólicas fue de 3,99%, siendo el sexo femenino más predominante con un 55,88%, el hipotiroidismo fue el más frecuente con 3,16%, galactosemia 0,23%, fenilcetonuria 0,46% e hiperplasia suprarrenal 0,11%. El peso promedio fue de 3011,12 gramos, el promedio de semanas de gestación fue de 38 semanas, la edad a la que los pacientes acudieron a realizarse el tamizaje fue de 8 días.

Conclusión: este estudio evidencia que la sospecha de enfermedades metabólicas es alta siendo 3:1000, así como nos informa sobre la importancia de factores asociados y por último nos dice que la población estudiada no está consciente de la importancia de realizar un tamizaje precoz.

Palabras clave: hipotiroidismo, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal, galactosemia, pesquisa

Frequency of metabolic diseases diagnosed by neonatal screening in Matilde Hidalgo de Procel Hospital during the period January 2013 - December 2013

Abstract

Introduction: Once the child health programs has overcome mortality from malnutrition, diarrhea, infectious and communicable diseases, birth defects are the leading cause of infant mortality, the incidence has increased from 1:3500 to 1:1714cases worldwide.

Materials and Methods: This cross-sectional, retrospective study, where the results of neonatal screening performed in the period January 2013 to December 2013 on Matilde Hidalgo de Procel Hospital were collected. Inclusion criteria were: infants which were performed metabolic screening in the afore mentioned hospital during the study period, infants who attended the screening performed up to 30 days old. Infants whose tests were performed outside the time and place of study were excluded.

Results: The frequency of suspected metabolic diseases was 3.99%, being female the most dominant with 55.88%, hypothyroidism was more common with 3.16%,0.23% galactosaemia, phenylketonuria 0, 46% and 0.11% adrenal hyperplasia. The average weight was 3011.12 grams, the average age of gestation was 38 weeks, and the age at which patients attended to the screening was 8 days.

Conclusion: This study shows that the suspected metabolic diseases is high being 3:1000 and informs us about the importance of associated factors and finally tells us that the study population is not aware of the importance of early screening.

Key Words: hypothyroidism, phenylketonuria, adrenal hyperplasia, galactosaemia, screening

Introducción

Las enfermedades metabólicas detectadas por el tamizaje neonatal son las enfermedades no infecciosas más frecuentes en este grupo de pacientes ocasionando daños irreversibles tanto a nivel físico como psicológico, por este motivo tiene gran significancia en materia de salud pública. Gracias a este tamizaje adoptado desde el año 2012 en nuestro país, podemos detectar y tratar de manera oportuna las complicaciones de dichas enfermedades, y de esta manera mejorar su calidad de vida.

En la actualidad los programas de salud infantil han logrado superar la mortalidad por desnutrición, diarreas, enfermedades infecciosas y trasmisibles, los defectos congénitos constituyen la mayor causa de mortalidad infantil ya que su incidencia ha aumentado de 1:3500 a 1:1714 de casos en el mundo. En el 2012 según estudios de la Misión Manuela Espejo, de 294 166 personas con discapacidad que habitan en el Ecuador, el 23,3 %, es decir, unas 68 500 personas viven con discapacidad intelectual, gracias al tamizaje neonatal se busca prevenir 251 casos por año.^{5,10}

Gracias al screening neonatal podemos determinar la frecuencia de las enfermedades metabólicas de manera precoz, ya que en estas patologías no se evidencian signos ni síntomas a los primeros días de nacido pero si se marcan marcadores bioquímicos que nos permiten su detección, aquí comprobaremos si las madres acuden de manera oportuna, y si existe algún factor asociado para desarrollar estas enfermedades como el tipo de alimentación, peso al nacer, sexo y edad gestacional.^{3,5} El objetivo principal del estudio es identificar la frecuencia de cada una de las enfermedades metabólicas en una parte de la población del área #1 de salud de la ciudad de Guayaquil.

Materiales y Métodos

La investigación se trata de un estudio observacional, retrospectivo transversal, donde se recopilaron los resultados del tamizaje neonatal realizados en el periodo de enero 2013 a diciembre del 2013 en el Hospital Matilde Hidalgo de Procel. El universo de estudio está compuesto por todos los neonatos a los cuales se les realizó el screening metabólico en el hospital Matilde Hidalgo de Procel en el periodo enero 2013-diciembre 2013. Los criterios de inclusión fueron: neonatos a los cuales se les realizó el screening metabólico en el hospital antes mencionado durante el periodo de estudio, neonatos que acudieron a realizarse el screening hasta los 30 días de nacido. Se excluyeron neonatos que acudieron después de los 30 días de nacido, y aquellos cuyas pruebas se realizaron fuera del periodo y lugar de estudio.

Las variables a determinar en el estudio son: Edad, Sexo, Semanas de Gestación, Tipo de alimentación, alteración metabólica.

Todos los análisis se realizaron utilizando Microsoft Excel 2013

Los resultados de la muestra se obtuvieron mediante la revisión de la página web de la campaña “Con pie derecho, la huella del futuro” del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Los pacientes fueron escogidos de los reportes diarios del tamizaje metabólico neonatal del Hospital Maternal Matilde Hidalgo de Procel.

Se realizó la tabulación de los resultados por medios estadísticos, utilizando estadígrafos como la media aritmética, frecuencia, el porcentaje.

Los resultados se mostraran en tablas de acuerdo con cada enfermedad metabólica y una última tabla comparativa entre las cuatro enfermedades metabólicas, dichas tablas fueron realizadas en Microsoft Excel 2013.

Resultados

El universo constituye en 852 neonatos que acudieron a realizar el screening metabólico en el Hospital Matilde Hidalgo de Procel dentro de los 30 días de nacidos en el período enero 2013- diciembre 2013, de los cuales 52 presentaron una sospecha de alguna enfermedad metabólica, 12 de estos sus resultados fueron “falsos positivos” los cuales fueron excluidos de la muestra estudiada.

A continuación se mostraran las tablas de acuerdo a la frecuencia de cada enfermedad metabólica siendo sus variables: sexo, peso, edad gestacional, tipo de alimentación y días de nacido a la toma de la muestra.

En la Tabla 1 se observa un resumen de las variables demográficas de los pacientes con sospecha de alguna alteración metabólica. El 55,88 % fueron mujeres y el 44,11 % fueron hombres, con un peso promedio de 3011,12 g, la edad gestacional promedio fue de 38 semanas, la mayoría, el 82,35 %, de pacientes recibían una alimentación materna mientras que un pequeño porcentaje, el 17,64 %, recibía alimentación mixta. El promedio de edad a la que acudieron al tamizaje fue de 8 días.

La Tabla 2 es un cuadro comparativo de las variables de las 4 enfermedades determinadas en el screening metabólico, siendo la enfermedad más frecuente el hipotiroidismo congénito con 27 casos, seguida de la fenilcetonuria con 4 casos, galactosemia con 2 casos y por último la hiperplasia suprarrenal con 1 caso.

El resto son tablas comparativas en las cuales por un lado se observan los pacientes que se sospechan de la enfermedad y del otro la población control que no posee ninguna alteración en los resultados del tamizaje.

En los pacientes con sospecha de hipotiroidismo, se observó que 51,85 % son pacientes femeninos y 48,14 % masculinos, el peso promedio es de 3015,34 %, la edad gestacional promedio 38,4 semanas, en el tipo de alimentación fue mayor la materna con un 85,18 % y la mixta 14,81 %, la edad en la que acudieron a realizarse el tamizaje fue de 8 días en promedio.

En ambos casos de los pacientes con sospecha de galactosemia resultaron ser femeninos con un peso promedio de 2800 gramos, 37 semanas de edad gestacional, 50 % de alimentación materna y 50 % de materna, el promedio de edad en la que acudieron a realizar el tamizaje fue de 16 días de nacidos.

Los 4 pacientes con sospecha de fenilcetonuria resultaron ser 50 % femeninos y 50 % masculinos, su peso promedio fue de 3013,04 gramos, una edad gestacional de 38 semanas, prevalece la alimentación materna con un 75 % y la mixta con 25 %, el promedio de edad en la que acudieron a realizar el tamizaje fue de 8 días de nacidos.

Por último en la tabla de los pacientes con sospecha de hiperplasia suprarrenal solo se encontró un caso que resulto ser de sexo femenino con un peso de 3994 gramos, una edad gestacional de 42 semanas y con una alimentación de tipo materna y acudió a los 4 días de nacidos.

Tabla 1

Resumen de las variables demográficas		
Sexo promedio	Femenino	55,88%
	Masculino	44,11%
Peso promedio		3011,12
Edad Gestacional promedio		38,38
Alimentación	Mixto	17,64%
	Materna	82,35%
Días de nacido Toma de muestra		8,53

Tabla 2

VARIABLES		Enfermedades Metabólicas			
		hipotiroidismo	galactosemia	fenilcetonuria	hiperplasia suprarrenal
Sexo	Femenino	14	2	2	1
	Masculino	13	0	2	0
Peso		3015	2800	3013	3994
Edad Gestacional		38	37	39	42
Alimentación	Mixto	4	1	1	0
	Materna	23	1	3	1
Días de nacido Toma de muestra		8	16	8	4
Total		27	2	4	1
Frecuencia		3,16%	0,23%	0,46%	0,11%

Tabla 3

Hipotiroidismo

VARIABLES		+	-
Sexo	Femenino	51,85%	46,92%
	Masculino	48,14%	53,07%
Peso promedio		3015,34	2997,38
Edad Gestacional promedio		38,4	38,3
Alimentación	Mixto	14,81%	18,82%
	Materna	85,18%	78,54%
	Formula Neonatal	0%	2,50%
	Leche de Vaca	0%	0,12%
Días de nacido Toma de muestra		8,46	8,87
Total		27	797

Tabla 4

Galactosemia

VARIABLES		+	-
Sexo	Femenino	100%	46,92%
	Masculino	0%	53,07%
Peso promedio		2800	2997,38
Edad Gestacional promedio		37	38,3
Alimentación	Mixto	50%	18,82%
	Materna	50%	78,54%
	Formula Neonatal	0%	2,50%
	Leche de Vaca	0%	0,12%
Días de nacido Toma de muestra		16	8,87
Total		2	797

Tabla 5

Fenilcetonuria

VARIABLES		+	-
Sexo	Femenino	50%	46,92%
	Masculino	50%	53,07%
Peso promedio		3013,04	2997,38
Edad Gestacional promedio		38,75	38,3
Alimentación	Mixto	25%	18,82%
	Materna	75%	78,54%
	Formula Neonatal	0%	2,50%
	Leche de Vaca	0%	0,12%
Días de nacido Toma de muestra		8,18	8,87
Total		4	797

Tabla 6

		Hiperplasia Suprarrenal	
VARIABLES		+	-
Sexo	Femenino	100%	46,92%
	Masculino	0%	53,07%
Peso promedio		3994	2997,38
Edad Gestacional promedio		42	38,3
Alimentación	Mixto	0%	18,82%
	Materna	100%	78,54%
	Formula Neonatal	0%	2,50%
	Leche de Vaca	0%	0,12%
Días de nacido Toma de muestra		4	8,87
Total		1	797

Discusión

Este es uno de los primeros estudios en determinar la frecuencia de enfermedades metabólicas en una población de la ciudad Guayaquil, debido que el tamizaje neonatal tan solo lleva 3-4 años en funcionamiento en nuestro país gracias a la campaña de la vicepresidencia “Con pie derecho, la huella del futuro” y al Ministerio de Salud Pública. ¹⁰. Debido al poco tiempo con este proyecto de tamizaje por el momento solo se pueden determinar 4 enfermedades metabólicas que son el hipotiroidismo, galactosemia, fenilcetonuria e hiperplasia suprarrenal, seguramente dentro poco se añadirán otras enfermedades que se puedan diagnosticar precozmente con este mismo estudio. En países como Costa Rica se pueden diagnosticar hasta 24 enfermedades metabólicas, gracias a la ayuda del gobierno teniendo en cuenta que el costo es favorable, y beneficioso para los habitantes de dicha región. ¹¹

Las enfermedades metabólicas hereditarias están íntimamente relacionadas con la genética, y en la actualidad existe una mayor importancia puesto a que son una de las causas prevenibles más frecuentes de las dificultades del aprendizaje. ^{6, 15}

Con esta investigación podremos identificar no solo la frecuencia de sospecha las enfermedades metabólicas, sino también si existe algún factor asociado como el sexo, peso, tipo de alimentación y edad gestacional y también podremos tener una idea clara si las madres de familia acuden de manera oportuna a realizar el tamizaje, siendo lo óptimo que se realice a las 48 horas de nacido y no más allá de 7 días, en este estudio el promedio de edad a la que asisten a realizarse el tamizaje tanto en pacientes sanos como en pacientes con sospecha de alguna enfermedad metabólica es de 8 días, ni siquiera se encuentra dentro del periodo de eficacia. Existen otras técnicas alrededor del mundo como la espectrometría de masas en tándem, esta puede realizar el análisis de muestras tomadas a partir de las 24 horas de nacido, disminuyendo el tiempo de diagnóstico y mejora notablemente el pronóstico.^{10,15}

En este estudio se determinó que 3,96 % del universo presenta una sospecha de alguna enfermedad metabólica, siendo el hipotiroidismo el más frecuente. La tasa de neonatos afectados por hipotiroidismo en el mundo es del 5 %, porcentaje que se acerca a lo encontrado en nuestro estudio¹. Se ha observado en estudios que el 90 % de casos son permanentes mientras que el resto son transitorios, sería interesante monitorizar estos pacientes para determinar el porcentaje de casos permanentes y en aquellos que son transitorios determinar las causas o factores asociados. ² A diferencia de otros estudios, que indican que la prevalencia de hipotiroidismo es mayor en pacientes femeninos que masculinos (66,84 %) ³ en este estudio se observa que la frecuencia es mayor en pacientes femeninos pero no es relevante puesto que solo es del 51,85 %.

Con respecto a la galactosemia en nuestro estudio, se evidencia que la frecuencia no es tan alta como la de hipotiroideos, ya que es tan solo de un 0,23 % pero esta cifra si la comparamos con estudios de otros países si se acerca, por ejemplo en México se encontró una frecuencia de 0,016 % ⁷. Aunque la frecuencia mundial es de 0,006 % ¹². Hay que tener en cuenta que en este estudio solo se habla de sospecha mientras a que nivel mundial se habla de casos confirmados. ⁸

De los dos pacientes que presentaban sospecha de galactosemia no hay datos sobre si toleraban o no la leche materna, se infiere que uno de los dos pacientes no presentaba intolerancia debido a que su alimentación solo era a base de leche materna. Si el paciente no tolerara la leche materna se tendría una alta probabilidad de sospecha que al confirmarse se optaría por la alimentación con fórmulas neonatales especiales. ¹⁶

En relación con la fenilcetonuria solo se presentaron 4 casos sin diferir el sexo, ya que el 50 % fue masculino y el otro 50 % femenino, con una frecuencia de sospechas de 0,46 % mientras que en otras regiones como Europa la frecuencia fue tan solo de 0,0001 y en Estados Unidos de América fue de 0,00005 de casos confirmados. ²⁶

En la actualidad la fenilcetonuria no contraindica la lactancia, pero si contraindica la alimentación con fórmulas neonatales que contengan fenilalanina que además de dificultar el tratamiento suponen un mayor gasto económico para la familia¹³. En este estudio se observó que los pacientes con sospecha de fenilcetonuria el 75 % se alimentaban exclusivamente con leche materna y el 25 % con una alimentación mixta, siendo de gran ayuda para el pronóstico del paciente.

La hiperplasia suprarrenal siendo de las cuatro enfermedades metabólicas con una frecuencia de 0,00008 % en su forma clásica y una de 0,0001 % en la no clásica, observándose en su forma clásica una tasa de mortalidad de 75 % si no se diagnostica a tiempo, teniendo en cuenta que sus síntomas debutan a los 10 días de nacidos. ^{21, 22, 23} En este estudio solo se determinó una sospecha de hiperplasia suprarrenal del 0,11 % la cual es bastante alta si se compara con la frecuencia de pacientes confirmados a nivel global. En algunos estudios se menciona que a pesar de que los síntomas se manifiestan tardíamente, en el caso de los pacientes femeninos lo más evidente sería rasgo dismórfico al nacimiento como por ejemplo la presencia de genitales ambiguos, debido a la virilización de estos pacientes. ²⁴ La única paciente con sospecha de hiperplasia suprarrenal acudió a los 4 días a

realizarse el tamizaje era de sexo femenino, si hubiese tenido una mayor sospecha por presentar algún rasgo dismórfico, lo más prudente hubiese sido repetir el tamizaje antes del décimo día. ²⁴

No hay algún estudio específico sobre si el peso es algún factor asociado a una enfermedad metabólica, pero si hay estudios que nos indican que el 50 % de los neonatos con un peso inferior a los 1500 g padecen de enfermedades metabólicas. ⁴ En el estudio el peso promedio fue de 3011,12 gramos.

Hay hipótesis que difieren una de otras sobre la edad gestacional del producto como factor de riesgo para presentar alguna enfermedad metabólica, Barker le da importancia al tamaño según la edad gestacional ya que lo asocia a un riesgo elevado de presentar enfermedades no solo metabólicas sino también de otra índole,¹⁸ así también como la inducción de cambios en la fisiología y estructura de los tejidos por factores ambientales en etapas gestacionales que pueden producir alteraciones en la regulación de la transcripción de ciertos genes. ¹⁹ En el estudio se observó una edad gestacional promedio de 38 semanas, ubicándose en los parámetros normales. ²⁰

Existen estudios donde se demuestra que el tipo de alimentación puede diferir entre un paciente sano, a un paciente con alguna alteración metabólica, por ejemplo en la galactosemia los neonatos que presenten esta alteración son incapaces de digerir la leche materna por su contenido de Galactosa ¹⁷, y su alimentación sería a base de fórmulas neonatales sin galactosa. ¹⁶

En este estudio se obtuvieron 12 falsos ya que en las fichas de recolección se observaban alteraciones de todos los resultados mostrando valores que reflejaban que dichos pacientes padecían las 4 enfermedades metabólicas, está comprobado que las muestras deben estar en bajas temperaturas para su correcta conservación, ²⁵ infiriendo que este pudo ser el factor más importante que conllevó a estos falsos positivos, teniendo en cuenta que la temperatura de la ciudad de Guayaquil en el 2013 llegó hasta los 34,5 grados centígrados.

Conclusión

El tamizaje neonatal es un estudio de suma importancia ya que nos ayuda a diagnosticar precozmente enfermedades metabólicas que en las primeras etapas de vida no presentan ninguna sintomatología.⁹

Los resultados nos evidencian que de las cuatro enfermedades metabólicas la más frecuente sigue siendo el hipotiroidismo congénito con una frecuencia de 3,17 % como también diferimos de la mayoría de estudios a nivel mundial que nos revelan una frecuencia muy baja de enfermedades metabólicas mientras que nosotros obtuvimos un 3,99 % o una relación de 3:1000 van a presentar una sospecha de alguna enfermedad metabólica. Se pudo determinar que la alimentación es un factor importante sobre todo en la galactosemia ya que al existir un déficit o ausencia de una de las enzimas que sintetizan la galactosa, el neonato no toleraría la lactancia materna. El peso y edad gestacional son importantes ya que alterarían regulaciones en la transcripción de los genes, pero como la población del estudio se encontraba dentro de los parámetros normales no hubo mayor relevancia. El factor más importante de este estudio fue la edad a la toma de muestra, que en promedio es de 8 días no se encuentra dentro del tiempo eficaz a la que se debe acudir. Hay que tomar en cuenta que existen alteraciones que ocurren a los diez de nacidos y si no existe un mejor control no se podrá detectar precozmente y el pronóstico de los pacientes no será favorable.

Por último, sería recomendable una utilización adecuada en la técnica en la recolección de las muestras, y una mejor refrigeración de las muestras debido a falsos positivos

Bibliografía

1. Segura, E. F. M., Duarte, M. A. G., Transmisibles, G. E. N., & Antequera, D. V. PROCESO R-02 VIGILANCIA Y CONTROL EN SALUD PÚBLICA. 2013
2. Dehesa, E. M. HIPOTIROIDISMO Y BOCIO. 2011
3. Vela-Amieva, M., Gamboa-Cardiel, S., Pérez-Andrade, M. E., Ortiz-Cortés, J., González-Contreras, C. R., & Ortega-Velázquez, V. (2004). Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud pública de México*, 46(2), 141-148.
4. Sarmiento Portal, Y., Crespo Campos, A., Portal Miranda, M. E., Morales Delgado, I., & Piloña Ruiz, S. (2009). Análisis de la morbilidad y mortalidad en recién nacidos con peso inferior a 1500 g. *Revista Cubana de Pediatría*, 81(4), 10-19.
5. Rodríguez Riofrío, D. V. (2013). *Screening metabólico ampliado en los recién nacidos de la ciudad de Loja durante el periodo de Enero-Agosto del 2011*
6. Ng, S. M., Anand, D., & Weindling, A. M. (2009). Dosis alta versus baja de reemplazo inicial de hormona tiroidea para el hipotiroidismo congénito.
7. Torres-Sepúlveda, M. D. R., Martínez-de Villarreal, L. E., Esmer, C., González-Alanís, R., Ruiz-Herrera, C., Sánchez-Peña, A.,... & Villarreal-Pérez, J. Z. (2008). Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México. *salud pública de México*, 50(3), 200-206.
8. Arocha, Y., & Torres, K. (2012). *Información que poseen las embarazadas que asisten a la consulta de alto riesgo obstétrico sobre el perfil neonatal y alteraciones metabólicas (hipotiroidismo) en la Maternidad Concepción Palacios, Dto. Capital, Caracas, durante el tercer trimestre del 2008*
9. Mazzi Gonzales de Prada, E., & Bohrt Terceros, V. (2010). Cribado neonatal. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 49, 145.

10. Morales López, Tania Gabriela. "Propuesta de un modelo de programa nacional de pesquisa neonatal para errores innatos del metabolismo como una estrategia de Salud Pública para la prevención de discapacidades." (2011).
11. Galán-Rodas, E., Dueñas, M., Obando, S., & Saborio, M. (2013). Tamizaje neonatal en el Perú: ¿hacia dónde vamos? *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 30(4), 714-728.
12. Rose, N. C., & Dolan, S. M. (2012). Newborn screening and the obstetrician. *Obstetrics and gynecology*, 120(4), 908.
13. Rojas Bernal, D. F., Góngora Wilson, T., Álvarez Valiente, H. G., Seisdedos Gómez, G., & Macías Quintosa, A. (2013). Diagnóstico por pesquisa neonatal de metabopatías congénitas en el Centro Provincial de Genética Médica de Santiago de Cuba. *Medisan*, 17(9), 5035-5041.
14. Guillén-López, L. S., & Vela-Amieva, M. (2011). Actualidades en el tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. *Acta Pediátrica de México*, 32(2).
15. Harms, Erik, and Bernhard Olgemöller. "Neonatal screening for metabolic and endocrine disorders." *Deutsches Ärzteblatt International* 108.1-2 (2011): 11.
16. Lorente, B. Ferrer, I. Vitoria Miñana, and J. Dalmau Serra. "Indicaciones para las fórmulas lácteas especiales: fórmulas para problemas «menores», fórmulas sin lactosa y fórmulas de proteína de soja." *Acta Pediatr Esp* 67.7 (2009): 333-337.
17. Campos Montero, Zulma I. "Problemas de la alimentación en lactantes. Primera parte: generalidades." *Acta Pediátrica Costarricense* 21.1 (2009): 18-25.
18. Álvarez Castaño, Luz Stella. "Los determinantes sociales de la salud: más allá de los factores de riesgo." *Gerencia y Políticas de Salud* 8.17 (2009).
19. de Villarreal, Laura E. Martínez. "Programación fetal de enfermedades expresadas en la etapa adulta." *Medicina Universitaria* 10.39 (2008): 108-13.

20. Barbosa da Silva, F. M., et al. "Centro de parto normal como estrategia de incentivo del parto normal: estudio descriptivo." *Enfermería Global* 7.3 (2008).
21. Arnao, M. D. R., Sánchez, A. R., & Dulín, E. (2013). Detección precoz de alteraciones endocrinas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 4.
22. Alonso, Milagros, and Begoña Ezquieta. "Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía." *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 3.1 (2012).
23. Espinosa Reyes, Tania Mayvel, et al. "Influencia de factores perinatales en la pesquisa neonatal de hiperplasia adrenal congénita en Ciudad de La Habana y La Habana." *Revista Cubana de Endocrinología* 23.1 (2012): 1-18.
24. Surí González, Julia, et al. "El ABC para el diagnóstico y prevención de las enfermedades genéticas en la atención primaria de salud: bases bioquímicas y su aplicación en la enfermedad cerebrovascular isquémica." *MediSur* 7.3 (2009): 75-88.
25. Soto Villasante, C. G., & Soto Margolles, A. (2007). Pesquisaje neonatal y selectivo para algunos errores congénitos del metabolismo en Villa Clara. *Revista Cubana de Pediatría*, 79(1), 0-0.
26. Arango, J. A. M., Roura, J. C., Rodríguez, J. P., Jiménez, E. A., Emerso, G. A., & Roque, Y. P. Diagnóstico de fenilcetonuria clásica mediante dos métodos analíticos confirmatorios, a propósito de un caso. Diagnosis of classical phenylketonuria by means of two confirmatory techniques: a case presentation.