

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados del programa de pesquiasaje neonatal de errores innatos del metabolismo en Las Tunas

Results of the neonatal screening program for inborn errors of metabolism in Las Tunas

Lic. Madelín Rodríguez Cruz*, Lic. Maidelina Cardoso Paredes*, Lic. Sonia Iris Hipolit Fernández*

*Licenciada en Enfermería. Centro Provincial de Genética Médica. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Lic. Madelín Rodríguez Cruz, correo electrónico: maderc@ltu.sld.cu.

Recibido: 12 de marzo de 2016

Aprobado: 5 de abril de 2016

RESUMEN

Fundamento: la pesquisa de diversas enfermedades neonatales tiene importancia para la salud pública. La detección precoz y el tratamiento de las enfermedades metabólicas disminuyen los indicadores de morbilidad y mortalidad, permitiendo mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Objetivo: describir los resultados obtenidos en los principales indicadores del programa de pesquiasaje neonatal de errores innatos del metabolismo en la provincia de Las Tunas, desde el año 2011 al 2014.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, utilizando los registros estadísticos del programa de pesquiasaje de errores innatos del metabolismo en la provincia y durante el período de tiempo definidos. Los datos fueron analizados utilizando la estadística descriptiva, y expresados en números enteros y valores porcentuales.

Resultados: en este período la cobertura provincial se incrementó por encima del 98 %, la toma de muestras al quinto día por encima del 95 %. La toma de muestras con mala calidad no superó el 2,2 % del total y solo la entrada de muestras con más de 72 horas al laboratorio se comportó desfavorablemente, llegando al 9 % en el 2012. Las primeras determinaciones elevadas son más frecuentes para la galactosa. En el período se diagnosticaron dos galactosemias, una fenilcetonuria y dos hiperfenilalaninemias.

Conclusiones: las coberturas del programa de pesquiasaje de errores innatos del metabolismo exhiben estabilidad en el período estudiado. La prevalencia de errores innatos del metabolismo en la provincia es baja.

Palabras clave: ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO; DIAGNÓSTICO NEONATAL; PESQUISAJE.

Descriptores: ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO; RECIÉN NACIDO.

ABSTRACT

Background: the screening of various neonatal diseases is very important for public health. Early detection and treatment of metabolic diseases reduce the morbidity and mortality gauge, permitting to improve the patients' quality of life.

Objective: to describe the results of the main indicators of the neonatal screening program for inborn errors of metabolism, in the province of Las Tunas, from 2011 to 2014.

Methods: a descriptive and retrospective study was carried out using the statistical records of the neonatal screening program for inborn errors of metabolism in the province and during the time period defined above. Data were analyzed using descriptive statistics and expressed in whole numbers and percentage terms.

Results: in this period the provincial coverage increased above 98% and samples were taken at the fifth day, above 95 %. Poor quality sample taking did not exceed 2,2 % of the total and only the entry of samples with more than 72 hours to the laboratory behaved unfavorably, reaching 9 % in 2012. The first high

Citar como: Rodríguez Cruz M, Cardoso Paredes M, Hipolit Fernández SI. Resultados del programa de pesquiasaje neonatal de errores innatos del metabolismo en Las Tunas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2016; 41(5). Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/750>.



determinations were more frequent for galactose. Two galactosemias, one phenylketonuria and two hyperphenylalaninemias were diagnosed in the period.

Conclusions: the coverage of the neonatal screening program for inborn errors of metabolism show stability in the period studied. The prevalence of inborn errors of metabolism in the province is low.

Key words: INBORN ERRORS OF METABOLISM; NEONATAL DIAGNOSIS; SCREENING.

Descriptors: METABOLISM, INBORN ERRORS; INFANT, NEWBORN.

INTRODUCCIÓN

La pesquisa neonatal se define como la detección de individuos presuntamente enfermos en una población presuntamente "sana". El objetivo es detectar enfermedades o desórdenes en los recién nacidos (RN) cuyos síntomas clínicos no se hacen evidentes, hasta que el daño irreversible ha ocurrido, y para las cuales están disponibles tratamientos.

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son trastornos producidos por una variación en la secuencia codificadora del ADN, manifestándose en un daño que tiene consecuencias desadaptativas para el individuo; son, por consiguiente, enfermedades monogénicas, debidas a deficiencias o ausencia de una proteína, generalmente una enzima, produciéndose bloqueos metabólicos que se manifiestan clínicamente por efecto tóxico del metabolito acumulado, o por deficiencia del producto esperado, o por bloqueo secundario de otras vías metabólicas, o por la combinación de todos ellos. (1)

Los EIM de los aminoácidos, los ácidos grasos y los ácidos orgánicos, se manifiestan en los primeros años de vida mediante signos clínicos comunes, tales como letargia, falta de apetito, vómitos, taquipnea, convulsiones, trastornos del neurodesarrollo, entre otros, y pueden evolucionar hacia un cuadro clínico caracterizado por daño multisistémico grave, estupor, coma y un desenlace generalmente mortal. (2, 3)

Aunque su incidencia individual es baja, la creciente y continua descripción de nuevas enfermedades (más de 500 en el momento actual) hace que consideradas en conjunto no sean infrecuentes y un objetivo para el sistema de salud de cualquier país. (4) En Cuba comenzó a implementarse masivamente el diagnóstico al nacimiento de varias de estas enfermedades, esta pesquisa incluye el diagnóstico de fenilcetonuria, galactosemia, deficiencia de biotinidasa, hipotiroidismo congénito e hiperplasia suprarrenal congénita, con el objetivo de establecer un diagnóstico precoz y aplicar un tratamiento oportuno para evitar daños irreparables. (5)

En nuestra provincia durante el año 1988 se introduce el estudio de los niveles de fenilalanina en sangre, que permite la detección de la fenilcetonuria (PKU); en el 2005 comienza la investigación del déficit de biotinidasa, y en el 2007 la detección de galactosemia. (6)

Motivados en describir los resultados en los principales indicadores del programa de pesquiasaje

neonatal de errores innatos del metabolismo en la provincia de Las Tunas, se realiza este estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, utilizando los registros estadísticos del programa de pesquiasaje de errores innatos del metabolismo (EIM) en Las Tunas, desde el año 2011 al 2014. Se evaluó la cobertura, estudios realizados al quinto día, entrada al laboratorio SUMA (Sistema Ultra Micro Analítico) con más de 72 horas, muestras de mala calidad, primeras determinaciones elevadas y diagnósticos confirmados. Los datos se exponen en tablas y fueron analizados utilizando la estadística descriptiva, utilizando números enteros y valores porcentuales.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los EIM son enfermedades heredo metabólicas muy raras, pero la gran variedad descritas hace que, consideradas en conjunto, constituyan una de las patologías neonatales más vistas. Afectan aproximadamente a uno de cada mil neonatos. (7)

Para su diagnóstico se utiliza la tecnología SUMA, que se emplea, además, en la vigilancia epidemiológica y la certificación de la sangre para posibles enfermedades o malformaciones congénitas; es un medio de diagnóstico de gran utilidad en los programas de salud en Cuba. Son procedimientos para determinar si los recién nacidos aparentemente sanos tienen alguna enfermedad que con el tiempo les ocasionará daños graves e irreversibles. El objetivo es tratar tales daños antes de que se manifiesten y evitar o aminorar sus efectos. Se realizan a partir de gotas de sangre capilar fresca, usualmente obtenidas del talón del niño, cuando tiene entre cuatro y siete días de nacido. El tamiz perinatal con la tecnología SUMA, por ejemplo, es esencial para el buen funcionamiento del Programa Materno infantil (PMI) cubano. (8)

Uno de los aspectos relevantes de un programa de pesquisa poblacional es la cobertura del diagnóstico sobre el grupo a estudiar, en este período la cobertura provincial se incrementa por encima del 98 %, este indicador ha logrado estabilidad en su comportamiento, gracias a los métodos de control y conciliación establecidos como sistema habitual de trabajo del programa (**tabla 1**).

TABLA 1. Cobertura del programa de pesquisaje neonatal de EIM, por años estudiados y según municipios

Municipios	Año 2011			Año 2012			Año 2013			Año 2014		
	P	CE	%	P	CE	%	P	CE	%	P	CE	%
Manatí	429	398	92,8	376	364	96,8	359	358	99,7	369	367	99,4
P Padre	1062	1061	99,9	913	899	98,5	979	978	99,9	902	900	99,7
Menéndez	528	515	97,5	471	461	97,9	468	464	99,1	474	470	99,1
Majibacoa	528	535	101,3	533	524	98,3	472	471	99,8	471	469	99,5
Las Tunas	2705	2760	102	2452	2406	98,1	2333	2328	99,8	2455	2445	99,5
Jobabo	587	585	99,7	518	514	99,2	559	550	98,4	588	583	99,1
Colombia	402	393	97,8	354	346	97,7	353	353	100	290	288	99,3
Amancio	627	587	93,6	511	481	94,1	461	459	99,6	494	493	99,7
Provincia	6868	6834	99,5	6128	5995	97,8	5984	5961	99,6	6043	6015	99,5

La provincia exhibe las mejores coberturas en los municipios de Las Tunas, Puerto Padre y Majibacoa, el municipio de Amancio Rodríguez sólo a partir de 2013 mostró signos de recuperación, estabilizado ya en el 2014. Las dificultades en la cobertura de este examen se han solucionado con la superación de las enfermeras en la toma de la muestra, en estrategias

que garantizan la agilidad del traslado, una vez tomada la muestra, que se demoraba en llegar a las enfermeras del programa, fundamentalmente las del área rural; se han adoptado todas las medidas, así como capacitaciones para el personal de nuevo ingreso a la red de Genética, que garantice la sostenibilidad con calidad del programa.

TABLA 2. Distribución de las muestras para EIM, tomada al quinto día como indicador, por años estudiados y municipios

Municipios	2011		2012		2013		2014	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Manatí	397	99,7	346	95,1	346	96,6	343	93,5
P Padre	1033	97,4	862	95,9	964	98,6	881	97,9
Menéndez	487	94,6	432	93,7	445	95,9	454	96,6
Majibacoa	528	98,7	507	96,8	462	98,1	453	96,6
Las Tunas	2636	95,5	2255	93,7	2178	93,6	2344	95,9
Jobabo	537	91,8	469	91,2	530	96,4	559	95,9
Colombia	374	95,2	318	91,9	338	95,8	272	94,4
Amancio	548	93,4	419	87,1	432	94,1	463	93,9
Provincia	6540	95,7	5608	93,5	5695	95,5	5769	95,9

Los resultados de la muestra tomada al quinto día están reflejados en la **tabla 2**, este indicador es vital en la prevención de complicaciones neonatales, y de ahí la importancia de su mejoramiento sostenido, sobre todo en relación con la hiperplasia adrenal congénita, patología atendida por endocrinología.

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) define a un grupo de enfermedades congénitas autosómicas recesivas, en las que se produce un error en la esteroidogénesis suprarrenal, ocasionado por la

deficiencia en la actividad de una de las enzimas necesarias en la síntesis de cortisol, con un aumento compensador de la corticotropina hipofisaria (ACTH), hiperplasia de las suprarrenales y acumulación de los metabolitos y esteroides de la vía metabólica no afectada, previo al bloqueo enzimático. (9, 10) Estos pacientes suelen hacer la crisis adrenal a partir de la segunda semana de vida, por lo que es necesario tener el diagnóstico confirmado de la enfermedad en los primeros diez días, buscar los signos y síntomas

secundarios a la pérdida salina e imponer el tratamiento adecuado y oportuno para evitar un desenlace fatal. (10)

Este indicador se comporta en la provincia por encima del 95 %, siendo un resultado satisfactorio, los valores más bajos de obtención de la muestra al quinto día aparecen en el año 2012, a expensa del municipio de Amancio fundamentalmente, que se

estabilizó al año siguiente en su comportamiento provincial, el municipio de Colombia ha mantenido resultados por debajo de la media provincial, en tres de los cuatro años estudiados (2011, 2012 y 2014) en este indicador. Estos resultados han permitido a los actores de salud de los municipios referidos la toma oportuna de decisiones, que revierten o minimizan los mismos.

TABLA 3. Muestras para EIM enviadas al SUMA con más de 72 horas, por años estudiados y municipios

Municipios	2011		2012		2013		2014	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Manatí	1	0,3	7	1,9	5	1,4	5	1,4
P Padre	75	7,1	82	9,1	8	0,8	20	2,2
Menéndez	7	1,4	12	2,6	1	0,2	7	1,5
Majibacoa	4	0,7	6	1,1	14	3	6	1,3
Las Tunas	163	5,9	170	7,1	175	7,5	160	6,5
Jobabo	41	7	32	6,2	13	2,4	19	3,3
Colombia	1	0,3	41	11,8	4	1,1	3	1
Amancio	173	29,5	188	39,1	40	8,7	14	2,8
Provincia	465	6,8	538	9	260	4,4	234	3,9

La **tabla 3** representa la entrada de las muestras para EIM en al laboratorio SUMA, indicador de este programa; se considera una buena evaluación valores que no sobrepasen el cinco por ciento. En el análisis por municipios, Manatí, Menéndez y Majibacoa, mantienen una estabilidad en este indicador con excelentes resultados; Puerto Padre ha mostrado recuperación del indicador a partir de 2013, Las Tunas y Amancio son los municipios que han estado por encima de la media provincial en

más de un año, siendo en este último municipio donde se han reportado los peores resultados de la provincia.

De forma general, la entrada de muestras con más de 72 horas al laboratorio ha mostrado resultados inestables en la provincia, llegando al nueve por ciento en el 2012; sin embargo, acciones de trabajo desplegadas por los actores de salud del territorio han favorecido cierta recuperación del indicador en los dos últimos años.

TABLA 4. Resultados del indicador mala calidad de las muestras para EIM, por años y municipios

Municipios	2011		2012		2013		2014	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Manatí	10	2,5	5	1,4	10	2,7	13	3,5
P Padre	11	1	18	2	6	0,6	15	1,5
Menéndez	31	5,7	16	3,4	16	3,3	16	3,4
Majibacoa	11	2	7	1,3	7	1,5	10	2,1
Las Tunas	57	2	51	2,1	82	3,4	51	2,1
Jobabo	12	2	6	1,2	5	0,9	8	1,4
Colombia	2	0,5	6	1,7	7	1,9	5	1,7
Amancio	14	2,3	12	2,4	2	0,4	10	2
Provincia	148	2,1	121	2	135	2,2	128	2,1

La **tabla 4** muestra la distribución de la toma de muestra con mala calidad en el territorio en los cuatro años estudiados. En este indicador se refleja que la toma de muestra de mala calidad en la provincia no supera el 2,2 % del total, siendo un resultado satisfactorio, aún se debe trabajar en los municipios de Menéndez, Las Tunas y Amancio, donde se han reportados valores negativos por encima de la media provincial.

Al describir las determinaciones elevadas más frecuentes (**tabla 5**), tanto en las áreas como en la provincia, coinciden las determinaciones elevadas de galactosa. Aunque en las normas establecidas para la recolección de la muestra no se establece periodo de ayuna para la misma, en nuestra provincia un porcentaje alto de casos con resultados elevados coinciden con estar amamantando al niño en ese momento o mediar un corto tiempo de la última toma.

TABLA 5. Distribución de las determinaciones elevadas en las muestras para EIM, por años estudiados y municipios

Municipios	2011			2012			2013			2014		
	Gal	Fen	Bio	Gal	Fen	Bio	Gal	Fen	Bio	Gal	Fen	Bio
Manatí	2	0	0	0	0	0	3	1	0	4	3	0
P. Padre	9	0	0	0	2	0	9	2	5	10	0	3
Menéndez	10	0	0	3	0	0	5	2	1	3	1	2
Majibacoa	9	0	0	2	0	0	3	1	0	2	0	2
Las Tunas	35	0	3	2	6	0	25	0	0	18	0	1
Jobabo	9	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	1
Colombia	6	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0	1
Amancio	15	1	0	0	1	0	1	9	3	3	3	2
Provincia	95	1	3	7	13	0	47	15	10	46	7	12

Leyenda: Gal=Galactosemia; Fen= Fenilalanina; Bio= Biotinidasa

La galactosemia es una enfermedad caracterizada por la incapacidad de metabolizar la galactosa en glucosa, por deficiencia en la enzima galactosa-1-fostatasa uridil-transferasa, es una enfermedad autosómica recesiva, al igual que la deficiencia de biotina que ocurre por una deficiencia rara en la enzima que la metaboliza: la biotinidasa. La incidencia de estas enfermedades se mantiene muy baja. (11, 12)

Las determinaciones elevadas de fenilalanina le continúan a la galactosa, la determinación de este metabolito permite el diagnóstico de la fenilcetonuria clásica (PKU) y otras hiperfenilalaninemias (HFA), errores innatos del metabolismo del aminoácido fenilalanina, que forman parte del pesquisaje neonatal. La PKU tiene una frecuencia de aparición que varía en dependencia de cada población, y oscila desde 1/143 000 nacidos vivos en Japón, 1/10 000 en el norte de Europa hasta 1/2 600 en Turquía. En la población cubana la incidencia de este defecto es de aproximadamente 1/50 000 nacidos vivos, por su parte la HFA afecta a 1/10 000 recién nacidos vivos y existen diversas clasificaciones, según los niveles de fenilalanina en suero: la relación fenilalanina/tirosina, la tolerancia dietética de

fenilalanina, actividad residual de la enzima y la mutación que la origina. (13, 14)

Para el confirmatorio las muestras son enviadas al Centro Nacional de Genética, quienes confirman a través de pruebas enzimáticas y en breve tiempo retroalimentan a la red provincial de Genética de los resultados, la existencia de falsos positivos en este tipo de diagnóstico ha sido descrito por otros autores. (15, 16)

Los programas integrales de pesquisa neonatal están formados por varios componentes para la detección sistemática y precoz de las enfermedades. Para que el programa sea efectivo se requiere el compromiso de todo el sistema de salud, precisamente algunas de las enfermedades por EIM se encuentran incluidas en la pesquisa neonatal en el país, siendo la red de Genética Provincial quien asume el protagonismo en la conducción del mismo en el territorio.

Gracias a este programa, en sus 28 años de pesquisaje a la población tunera se han diagnosticado dos galactosemias, una fenilcetonuria y dos hiperfenilalaninemias, resultados similares fueron encontrados en otras investigaciones del país, (5) mientras otros autores han encontrado un mayor número de pacientes fenilcetonúricos. (17)

Estos diagnósticos son testimonios reales de cuán importante y definitorio es el diagnóstico precoz, el tratamiento oportuno y la estrecha interrelación con las familias para garantizar la calidad de vida de los afectados.

CONCLUSIONES

Las coberturas del Programa de Errores Innatos del Metabolismo exhiben estabilidad en el período estudiado, del 2011 al 2014. La prevalencia de errores innatos del metabolismo en la provincia es baja.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Mootha VK, Hirschhorn NJ. Inborn variation in metabolism. *Nature Genetics* [revista en internet]. 2010 [citado 8 de abril 2016]; 42(2): 97-98. Disponible en: <http://mootha.med.harvard.edu/PubPDFs/ng0210-97.pdf>
2. Oliva López Y, González García R. Programa de detección de errores innatos del metabolismo, Minas de Matahambre 2008-2012. *Rev Ciencias Médicas* [revista en internet]. 2014, Feb [citado 8 de abril 2016]; 18(1): 66-75. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942014000100008&lng=es.
3. Hernández Martín E, García Silva MT, Bustos Lozano G. Enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal (II). Manifestaciones clínicas. *Acta Pediatr Esp* [revista en internet]. 2006 [citado 8 de abril 2016]; 64(9): 436-442. Disponible en: [http://www.gastroinf.es/sites/default/files/files/SecciNutri/NUTRICIÓN%20INFANTIL%2064\(9\).pdf](http://www.gastroinf.es/sites/default/files/files/SecciNutri/NUTRICIÓN%20INFANTIL%2064(9).pdf).
4. Beth K Potter, Pranesh Chakraborty, Jonathan B Kronick, Kumanan Wilson, Doug Coyle, Annette Feigenbaum. Achieving the "triple aim" for inborn errors of metabolism: a review of challenges to outcomes research and presentation of a new practice-based evidence framework. *Genetics in Medicine* [revista en internet]. 2013 [citado 8 de abril 2016]; 15(6): 415-422. Disponible en: <http://www.nature.com/gim/journal/v15/n6/full/gim2012153a.html>.
5. Rojas Bernal DF, Góngora Wilson T, Álvarez Valiente HG, Seisdedos Gómez G, Macías Quintosa A. Diagnóstico por pesquisa neonatal de metabolopatías congénitas en el Centro Provincial de Genética Médica de Santiago de Cuba. *MEDISAN* [revista en internet]. 2013, Sep [citado 8 de abril 2016]; 17(9): 5035-5041. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-3019201300090011&lng=es.
6. Rodríguez Orive N, Rodríguez Valenciano CR, Silva González G, Lefebre Navarro J, Varona de la Peña F, Gallard Cruz A et al. Programa de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos en la provincia de Las Tunas: 1986-2007. *Rev Cubana Genet Comunit* [revista en internet]. 2019 [citado 8 de abril 2016]; 3(2y3): 123-129. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2_3/las%20tunas.pdf.
7. Soto Villasante CG, Soto Margolles A. Pesquisaje neonatal y selectivo para algunos errores congénitos del metabolismo en Villa Clara. *Rev Cubana Pediatr* [revista en internet]. 2007, Mar [citado 8 de abril 2016]; 79(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000100002&lng=es.
8. Carlos Pías N, Rego Díaz A, Luis Fernández YJ, Sistachs Vega V. Perinatal screening and data processing with the SUMA(r) technology in Cuba. *Biotechnol Apl* [revista en internet]. 2014, Dic [citado 8 de abril 2016]; 31(4): 311-316. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522014000400006&lng=es.
9. Espinosa TM, Hernández M, Carvajal F, González E, Domínguez E. Influencia de factores perinatales en la pesquisa neonatal de hiperplasia adrenal congénita en Ciudad de La Habana y La Habana. *Rev Cubana Endocrinol* [revista en internet]. 2012 [citado 8 de abril 2016]; 23(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000100001.
10. Pérez Samper LA, Martínez Ramos NR. Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de la 21 hidroxilasa. Presentación de un caso. *Mediciego* [revista en internet]. 2013 [citado 8 de abril 2016]; 19(supl1). Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=43292>.
11. Pintos G. Déficit de biotinidasa: las dos caras del cribado metabólico. *Med Clin* [revista en internet]. 2011 [citado 8 de abril 2016]; 20(10). Disponible en: [http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0025-7753\(11\)00660-9.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0025-7753(11)00660-9.pdf).
12. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud [en línea]. Anuario Estadístico de Salud 2014. La Habana: MINSAP [citado 8 de abril 2016]; 2014. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2015/04/anuario2014.pdf>.

13. Álvarez Paneque O, Galcerán Chacón G, de Zayas Galcerán T, Velasco Peña DY, Martínez Ramírez R, Ochoa Roca TZ. Evaluación del estado de salud en pacientes con fenilcetonuria. Rev Cubana Pediatr [revista en internet]. 2013, Sep [citado 8 de abril 2016]; 85(3): 320-329. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312013000300006&lng=es.
14. Berry SA, Brown C, Grant M, Greene CL, Jurecki E, Koch J, Cederbaum S. Newborn screening 50 years later: access issues faced by adults with PKU. Genetics in Medicine [revista en internet]. 2013 [citado 8 de abril 2016]; 15(8): 591-599. Disponible en: <http://www.nature.com/gim/journal/v15/n8/full/gim201310a.html>.
15. Morris M, Fischer K, Leydiker K, Elliott L, Newby J, Abdenur JE. Reduction in newborn screening metabolic false-positive results following a new collection protocol. Genetics in Medicine [revista en internet]. 2014 [citado 8 de abril 2016]; 16(6): 477-483. Disponible en: <http://www.nature.com/gim/journal/v16/n6/full/gim2013171a.html>.
16. Alfonso I, Charria G, Papazian O. Estado actual de la pesquisa neurometabólica neonatal. Medicina [revista en internet]. 2009 [citado 8 de abril 2016]; 69(Suppl1): 36-40. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802009000200005&lng=es.
17. López Durades ML, Jiménez de Castro Morgado MI, Soler Serrano D, Izquierdo Hernández A, García Álvarez JA. Intervención educativa sobre manejo de pacientes con Fenilcetonuria. Revista Información Científica [revista en internet]. 2014 [citado 8 de abril 2016]; 86(4). Disponible en: <http://www.gtm.sld.cu/sitios/ojs243/index.php/ric/article/view/629>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.