



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, mayo del 2025

Señores  
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN  
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Arlez Muñoz Uribe, con C.C. No. 79951743,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado Evaluación del programa de tamizaje metabólico neonatal en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva presentado y aprobado en el año 2025 como requisito para optar al título de especialista en pediatría;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es

Vigilada Mineducación



**CARTA DE AUTORIZACIÓN**

**CÓDIGO**

**AP-BIB-FO-06**

**VERSIÓN**

**1**

**VIGENCIA**

**2014**

**PÁGINA**

**2 de 2**

un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores" , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: \_\_\_\_\_



**TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:** Evaluación del programa de tamizaje metabólico neonatal en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva

**AUTOR O AUTORES:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Muñoz Uribe	Arlez

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

**ASESOR (ES):**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Barreto Bermúdez	Henry
Rocha Rodriguez	Luis Gabriel

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE:** Especialista en pediatría

**FACULTAD:** Salud

**PROGRAMA O POSGRADO:** ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA

**CIUDAD:** Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2025 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 70

**TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):**



Diagramas\_\_\_ Fotografías\_X\_ Grabaciones en discos\_\_\_ Ilustraciones en general\_\_\_  
Grabados\_\_\_ Láminas\_\_\_ Litografías\_\_\_ Mapas\_\_\_ Música impresa\_\_\_ Planos\_\_\_  
Retratos\_\_\_ Sin ilustraciones\_\_\_ Tablas o Cuadros\_X\_

**SOFTWARE** requerido y/o especializado para la lectura del documento:

**MATERIAL ANEXO:** Hoja de calculo Excel de instrumento

**PREMIO O DISTINCIÓN** (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

**PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:**

**Español**

**Inglés**

- |                                      |                                 |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| 1. Tamizaje neonatal                 | Neonatal Screening              |
| 2. Errores innatos del metabolismo   | Inborn Errors of Metabolism     |
| 3. Fenilcetonuria                    | Phenylketonuria                 |
| 4. Galactosemia                      | Galactosemias                   |
| 5. Fibrosis quística                 | Cystic Fibrosis                 |
| 6. Hemoglobinopatías                 | Hemoglobinopathies              |
| 7. Hiperplasia suprarrenal congénita | Adrenal Hyperplasia, Congenital |
| 8. Déficit de biotinidasa            | Biotinidase Deficiency          |

**RESUMEN DEL CONTENIDO:** (Máximo 250 palabras)

Introducción: El tamizaje metabólico neonatal básico (TMNB) es una estrategia esencial de salud pública para la detección temprana de trastornos que pueden afectar el desarrollo del recién nacido si no son tratados oportunamente. Este estudio evaluó el programa de TMNB en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante 2022-2023.

Métodos: Estudio observacional y descriptivo en 980 neonatos sometidos a TMNB. Los datos fueron



obtenidos de historias clínicas y registros de laboratorio. Se realizó un análisis univariado con frecuencias y porcentajes para variables categóricas y medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas. La distribución de los datos se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk.

Resultados: La población tamizada representó el 20.12% de los nacimientos en la institución. La mediana de edad en la toma de muestra fue de 2.7 días (RIC: 1-2 días), con el 62.45% de las muestras recolectadas antes de los dos días de vida. El 77.32% de los neonatos pertenecían al régimen subsidiado y el 58.43% eran de Neiva. No se detectaron casos positivos para fenilcetonuria, galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita ni déficit de biotinidasa, pero se identificaron tres casos de fibrosis quística (1 por cada 1623 nacimientos) y un caso de rasgo falciforme (1 por cada 4878 nacimientos).

Conclusión: La baja cobertura del TMNB resalta la necesidad de abordar barreras que limitan su acceso. Es esencial fortalecer la educación del personal de salud y las familias para garantizar una toma de muestras oportuna y reducir falsos resultados. Además, se requiere un seguimiento clínico eficaz para confirmar diagnósticos y asegurar el acceso a tratamientos especializados.

### ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

**Background:** Basic neonatal metabolic screening (NMS) is an essential public health strategy for the early detection of disorders that can affect newborn development if not promptly treated. This study evaluated the NMS program at the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital in Neiva during 2022-2023.

**Methods:** Observational and descriptive study conducted on 980 neonates subjected to NMS. Data were obtained from medical records and laboratory registries. A univariate analysis was performed, using frequencies and percentages for categorical variables and measures of central tendency and dispersion for quantitative variables. The data distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test.

**Results:** The screened population represented 20.12% of births in the institution. The median age at sample collection was 2.7 days (IQR: 1-2 days), with 62.45% of samples collected within the first two days of life. 77.32% of neonates were enrolled in the subsidized healthcare system, and 58.43% were from Neiva. No positive cases were detected for phenylketonuria, galactosemia, congenital adrenal hyperplasia, or biotinidase deficiency, but three cases of cystic fibrosis (1 per 1623 births) and one case of sickle cell trait (1 per 4878 births) were identified.

**Conclusions:** The low NMS coverage highlights the need to address barriers that limit access. Strengthening education for healthcare professionals and families is essential to ensure timely sample collection and reduce false results. Additionally, an effective clinical follow-up is required to confirm diagnoses and ensure access to specialized treatments.



## APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Angela Ortiz Sabogal

Firma:

Nombre Jurado: Sandra Liliana Sánchez Trujillo

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

EVALUACIÓN DEL PROGRAMA DE TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL EN  
EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE  
NEIVA

ARLEZ MUÑOZ URIBE

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA  
NEIVA – HUILA  
2025

EVALUACIÓN DEL PROGRAMA DE TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL EN  
EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE  
NEIVA

ARLEZ MUÑOZ URIBE

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al Título de Especialista en  
Pediatría

Asesores:

HENRY BARRETO BERMÚDEZ  
Pediatra Neonatólogo

LUIS GABRIEL ROCHA RODRIGUEZ  
MD, Magister en Epidemiología Clínica

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA  
NEIVA – HUILA  
2025

**Nota de aceptación:**

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

*Angela María Ortiz Zabogel*

-----  
Firma del presidente del jurado

*Sandro J. Sánchez*

-----  
Firma del jurado

-----  
Firma del jurado

## DEDICATORIA

A mis padres por haberme dado las bases más importantes: Los valores, el esfuerzo y el amor. Gracias por su apoyo siempre incondicional, sin ustedes no habría sido posible este gran sueño hecho realidad.

A mi esposa, por estar siempre a mi lado con comprensión y amor durante todo este proceso. Gracias por tu paciencia, tu amor incondicional y por creer en mí cuando más lo necesitaba.

A mis hermanos, mil y mil gracias por estar siempre a mi lado, por ser cómplices de este sueño y por su apoyo incondicional en este proceso.

A mis hijas, la mayor inspiración de mi vida. Que este logro sea una semilla que les muestre que los sueños se alcanzan con esfuerzo y dedicación. Todo esto, y más, es por y para ustedes siempre.

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Surcolombiana, por brindarme la formación académica, valores profesionales y el espacio para crecer como persona y como especialista en Pediatría.

A mi asesor, Dr. Henry Barreto, por su dedicación, guía y gran paciencia durante este proceso. Su orientación y apoyo fueron fundamentales para llevar a cabo este proyecto de grado.

Al personal del Laboratorio clínico del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, por abrirme sus puertas y permitirme identificar, consolidar y analizar la información para el desarrollo de esta investigación.

## RESUMEN

**Introducción:** El tamizaje metabólico neonatal básico (TMNB) es una estrategia esencial de salud pública para la detección temprana de trastornos que pueden afectar el desarrollo del recién nacido si no son tratados oportunamente. Este estudio evaluó el programa de TMNB en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante 2022-2023.

**Métodos:** Estudio observacional y descriptivo en 980 neonatos sometidos a TMNB. Los datos fueron obtenidos de historias clínicas y registros de laboratorio. Se realizó un análisis univariado con frecuencias y porcentajes para variables categóricas y medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas. La distribución de los datos se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk.

**Resultados:** La población tamizada representó el 20.12% de los nacimientos en la institución. La mediana de edad en la toma de muestra fue de 2.7 días (RIC: 1-2 días), con el 62.45% de las muestras recolectadas antes de los dos días de vida. El 77.32% de los neonatos pertenecían al régimen subsidiado y el 58.43% eran de Neiva. No se detectaron casos positivos para fenilcetonuria, galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita ni déficit de biotinidasa, pero se identificaron tres casos de fibrosis quística (1 por cada 1623 nacimientos) y un caso de rasgo falciforme (1 por cada 4878 nacimientos).

**Conclusión:** La baja cobertura del TMNB resalta la necesidad de abordar barreras que limitan su acceso. Es esencial fortalecer la educación del personal de salud y las familias para garantizar una toma de muestras oportuna y reducir falsos resultados. Además, se requiere un seguimiento clínico eficaz para confirmar diagnósticos y asegurar el acceso a tratamientos especializados.

**Palabras clave:** Tamizaje neonatal; Errores innatos del metabolismo; Fenilcetonuria; Galactosemia; Fibrosis quística; Hemoglobinopatías; Hiperplasia suprarrenal congénita; Déficit de biotinidasa.

## ABSTRAC

**Background:** Basic neonatal metabolic screening (NMS) is an essential public health strategy for the early detection of disorders that can affect newborn development if not promptly treated. This study evaluated the NMS program at the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital in Neiva during 2022-2023.

**Methods:** Observational and descriptive study conducted on 980 neonates subjected to NMS. Data were obtained from medical records and laboratory registries. A univariate analysis was performed, using frequencies and percentages for categorical variables and measures of central tendency and dispersion for quantitative variables. The data distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test.

**Results:** The screened population represented 20.12% of births in the institution. The median age at sample collection was 2.7 days (IQR: 1-2 days), with 62.45% of samples collected within the first two days of life. 77.32% of neonates were enrolled in the subsidized healthcare system, and 58.43% were from Neiva. No positive cases were detected for phenylketonuria, galactosemia, congenital adrenal hyperplasia, or biotinidase deficiency, but three cases of cystic fibrosis (1 per 1623 births) and one case of sickle cell trait (1 per 4878 births) were identified.

**Conclusions:** The low NMS coverage highlights the need to address barriers that limit access. Strengthening education for healthcare professionals and families is essential to ensure timely sample collection and reduce false results. Additionally, an effective clinical follow-up is required to confirm diagnoses and ensure access to specialized treatments.

**Keywords:** Neonatal Screening; Inborn Errors of Metabolism; Phenylketonuria; Galactosemias; Cystic Fibrosis; Hemoglobinopathies; Adrenal Hyperplasia, Congenital; Biotinidase Deficiency.

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	14
1. JUSTIFICACIÓN	16
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
3. OBJETIVOS	18
3.1. OBJETIVO GENERAL	18
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
4. MARCO TEÓRICO	19
4.1. COMPONENTES DEL TAMIZAJE NEONATAL	20
4.1.1. Toma de Muestra	20
4.1.2. Tarjeta para la Toma de Muestra	20
4.1.3. Calidad de la Muestra	21
4.1.4. Oportunidad en la Toma de Muestra	22
4.1.5. Registro de Resultados	22
4.1.6. Interpretación de Resultados Según Puntos de Corte	23
4.2. ENFERMEDADES IDENTIFICADAS EN EL TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL	23
4.2.1. Fenilcetonuria	23
4.2.2. Galactosemia	25
4.2.3. Fibrosis Quística	27
4.2.4. Hiperplasia suprarrenal congénita	29
4.2.5. Déficit de biotinidasa	30
4.2.6. Defectos de la Hemoglobina	32
4.2.6.1. Anemia de Células Falciformes	32
4.2.6.2. $\beta$ – talasemia	33
5. METODOLOGÍA	36
5.1. Diseño Del Estudio	36
5.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN	36

	Pág.
5.2.1. Criterios de Inclusión	36
5.2.2. Criterios de Exclusión	36
5.3. TAMAÑO DE MUESTRA Y MUESTREO	36
5.3.1. Variables	36
5.4. RECOLECCIÓN Y FUENTES DE INFORMACIÓN	39
5.5. CONTROL DE SEGOS	40
5.6. PLAN DE ANÁLISIS	40
6. CRONOGRAMA DE LA INVESTIGACIÓN	41
7. ENTIDADES PARTICIPANTES Y TIPO DE PARTICIPACIÓN	42
8. RESULTADOS, PRODUCTOS ESPERADOS Y BENEFICIARIOS	43
8.1. POTENCIALES BENEFICIARIOS	43
8.2. GENERACIÓN DE NUEVO CONOCIMIENTO	43
8.3. IMPACTOS ESPERADOS A PARTIR DEL USO DE LOS RESULTADOS	43
9. RECURSOS	45
9.1. HUMANOS	45
9.2. FINANCIEROS	45
9.3. PRESUPUESTO	45
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS	46
10.1. RIESGO	46
10.2. CONFIDENCIALIDAD	46
10.3. PRINCIPIOS ÉTICOS	46
10.4. CONFLICTO DE INTERÉS	47

	Pág.
10.5. DERECHOS DE AUTORÍA	47
10.6. PROCESO DE APROBACIÓN	47
11. IMPACTO, ALCANCE Y COSTO – BENEFICIO.	48
12. RESULTADOS	49
13. DISCUSIÓN	56
14. CONCLUSIONES	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
ANEXOS	69

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Criterios de Jungner y Wilson, y criterios actualizados para incluir una enfermedad en el tamizaje neonatal.	19
Tabla 2. Puntos de corte recomendados para Tamizaje Neonatal Básico	23
Tabla 3. Variables del estudio.	37
Tabla 4. Cronograma de la investigación.	41
Tabla 5. Potenciales beneficiarios	43
Tabla 6. Generación de nuevo conocimiento.	43
Tabla 7. Impactos esperados a partir del uso de los resultados.	44
Tabla 8. Presupuesto recurso humano.	45
Tabla 9. Presupuesto global del proyecto.	45
Tabla 10. Características al nacimiento de los pacientes tamizados.	51

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Modelo de tarjeta de toma de muestra de sangre para tamizaje metabólico neonatal.	21
Figura 2. Calidad de las muestras de sangre seca en papel de filtro.	22
Figura 3. Sexo de los pacientes con tamizaje metabólico neonatal.	49
Figura 4. Edad de los pacientes al momento muestra de tamizaje.	49
Figura 5. Procedencia de las madres de pacientes tamizados.	50
Figura 6. Edad gestacional de los pacientes con tamizaje metabólico neonatal.	51
Figura 7. Peso al nacer de los pacientes con tamizaje metabólico neonatal.	52
Figura 8. Resultados tamizaje metabólico neonatal- Fenilcetonuria.	52
Figura 9. Resultados tamizaje metabólico neonatal- Galactosemia.	53
Figura 10. Resultados tamizaje metabólico neonatal- Fibrosis quística.	53
Figura 11. Resultados tamizaje metabólico neonatal- Hiperplasia Suprarrenal Congénita.	54
Figura 12. Resultados tamizaje metabólico neonatal- Déficit de biotinidasa.	54
Figura 13. Resultados tamizaje metabólico neonatal- Defectos de la hemoglobina.	55

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Acta de Aprobación	70

## INTRODUCCIÓN

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2022, se registraron aproximadamente 2.3 millones de muertes de recién nacidos en todo el mundo. Esto equivale a unas 6.500 muertes diarias, representando el 47% del total de fallecimientos en menores de cinco años. La mayoría de las muertes neonatales (75%) se producen durante la primera semana de vida, y aproximadamente 1 millón de recién nacidos fallecen en las primeras 24 horas. Las principales causas de muerte en este periodo son el nacimiento prematuro, las complicaciones durante el parto (como la asfixia perinatal o el traumatismo obstétrico), las infecciones neonatales y las anomalías congénitas(1).

En la 58ª Sesión del Comité Regional y el 47º Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud y la OMS (OPS-OMS) en septiembre de 2006, se emitió un llamado de atención destacado. Mediante la resolución CD47.R19, la OPS-OMS instó a los gobiernos de los estados miembros a examinar la situación de la salud de los recién nacidos. Además, se enfatizó la necesidad de establecer políticas y normativas que conduzcan a la implementación de estrategias efectivas de promoción y prevención de la salud de esta población, incluyendo el tamizaje neonatal(2). A pesar de lo anterior, en Colombia, no fue sino hasta 2019 cuando se estableció por ley el tamizaje neonatal como un derecho del recién nacido(3).

De igual forma, los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), establecidos por las Naciones Unidas en 2015, representan un compromiso global para abordar diversas problemáticas, incluyendo la salud y el bienestar infantil. En particular, el ODS 3.2.1 se centra en "reducir las muertes prevenibles de recién nacidos y niños menores de 5 años para el año 2030"(4). A medida que se logran avances en las coberturas de vacunación y se reduce la mortalidad infantil causada por enfermedades infecciosas, las anomalías congénitas surgen como un nuevo foco de prevención(4). Según el Informe de Indicadores Básicos de Salud 2023, publicado por el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) de Colombia, las anomalías genéticas constituyeron la principal causa de mortalidad en niños menores de 1 año y en el grupo de 1 a 4 años(5). Datos preliminares de defunciones correspondientes a 2024, reportados por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), indican que la primera causa de muerte no fetal en menores de un año está relacionada con malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas(6).

Es fundamental destacar que muchas de estas muertes podrían evitarse con el acceso a intervenciones que salvan vidas, incluidos los cuidados postnatales como la realización del examen físico de todos los recién nacidos, y el tamizaje neonatal básico y ampliado, especialmente en el caso de condiciones metabólicas que responden positivamente a tratamientos específicos(7).

Las enfermedades genéticas asociadas a los errores innatos del metabolismo (EIM) afectan diversos procesos bioquímicos, pudiendo ocurrir en múltiples etapas de la síntesis o degradación de sustancias como proteínas, nucleótidos, azúcares y grasas. Estas condiciones pueden manifestarse en cualquier fase de la vida, desde el nacimiento hasta la vejez(8). Según datos descritos en población europea, aproximadamente uno de cada 800 recién nacidos vivos presenta un EIM, el 50% desarrollando la enfermedad en etapa neonatal (9). Los programas de tamizaje neonatal tienen como objetivo la detección presintomática de los EIM a través de pruebas de laboratorio diseñadas específicamente para la población neonatal. Este enfoque permite la intervención y tratamiento oportuno en neonatos, previniendo potencialmente discapacidades físicas, cognitivas e incluso la muerte(10).

Los programas de tamizaje metabólico neonatal son ampliamente respaldados en las legislaciones de muchos países debido a su impacto positivo en la salud pública (10), por su parte Colombia ha tenido avances importantes. El tamizaje neonatal quedó definido como un derecho del recién nacido en la Ley 1980 de 2019, que tiene por objeto regular y ampliar la práctica del tamizaje neonatal en Colombia. Esta ley indica que de manera progresiva y de acuerdo con la disponibilidad de recursos, el gobierno nacional definirá las pruebas que deben incluirse en el programa de tamizaje, el cual debe garantizar como mínimo las correspondientes al tamizaje neonatal básico el cual incluye las pruebas de hipotiroidismo congénito (ya realizada en Colombia desde el año 2000), fenilcetonuria, galactosemia, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, déficit de biotinidasa y defectos de la hemoglobina(3).

El tamizaje neonatal, al reducir la mortalidad infantil y prevenir la discapacidad, no solo impacta positivamente en la calidad de vida de los niños, sino que también reduce el costo social asociado a las afectaciones en el desarrollo físico o mental(10). Desde el año 2022 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, se viene realizando de manera complementaria a la prueba de hormona estimulante de la tiroides (TSH neonatal), el resto del tamizaje metabólico neonatal básico (fenilcetonuria, galactosemia, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, déficit de biotinidasa y defectos de la hemoglobina). Hasta la fecha, no se han realizado estudios que evalúen los resultados de esta nueva estrategia a nivel regional. Por ello, el presente proyecto tuvo como objetivo analizar el programa de tamizaje metabólico neonatal básico en la institución.

## 1. JUSTIFICACIÓN

La implementación del tamizaje metabólico neonatal es una intervención de suma importancia en la atención de la salud neonatal, ya que tiene el potencial de identificar tempranamente trastornos metabólicos que, de no ser detectados y tratados oportunamente, podrían resultar en consecuencias graves para el desarrollo y bienestar del recién nacido(11).

La detección temprana de trastornos metabólicos a través del tamizaje neonatal puede facilitar intervenciones médicas precoces y aplicación inmediata de tratamientos específicos, lo que podría prevenir o mitigar posibles complicaciones de salud en los recién nacidos, contribuyendo a la reducción de la morbilidad y mortalidad infantil(10,11). De igual forma, la implementación del tamizaje metabólico neonatal también tiene implicaciones económicas. La identificación temprana de trastornos metabólicos puede optimizar la asignación de recursos al dirigirlos hacia intervenciones más efectivas y evita tratamientos innecesarios(11,12).

La realización de este trabajo de investigación en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, contribuye a la generación de evidencia local, que permitirá adaptar y optimizar las prácticas del tamizaje de acuerdo con las características específicas de la población atendida, asegurando su eficacia y eficiencia a lo largo del tiempo, y proporcionando información valiosa que respalde decisiones clínicas, estratégicas y de políticas de salud pública, que mejoren la atención neonatal en la región.

## 2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles han sido los resultados obtenidos tras la implementación del tamizaje metabólico neonatal en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva?

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GENERAL

Describir los resultados derivados de la implementación del tamizaje metabólico neonatal, que abarca la detección de fenilcetonuria, galactosemia, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, déficit de biotinidasa y defectos de la hemoglobina, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas de los recién nacidos sometidos al tamizaje metabólico.
- Identificar el porcentaje de pacientes nacidos en el hospital universitario que recibieron el tamizaje metabólico neonatal.
- Establecer el tiempo promedio entre el nacimiento y la toma de la muestra del tamizaje metabólico neonatal.
- Analizar los resultados cuantitativos obtenidos de las muestras de tamizaje metabólico, para cada una de las enfermedades evaluadas.
- Determinar la tasa de trastornos metabólicos en recién nacidos identificados a través del tamizaje metabólico.
- Identificar el porcentaje de casos positivos de tamizaje neonatal que fueron confirmados a través de otros estudios diagnósticos realizados en la institución.

#### 4. MARCO TEÓRICO

El propósito del tamizaje neonatal es identificar enfermedades en los primeros días de vida, permitiendo la implementación de medidas adecuadas. Esto busca reducir la discapacidad, morbilidad y mortalidad asociadas al evento, al iniciar el tratamiento de manera oportuna y efectiva(7).

El tamizaje neonatal, tiene sus raíces en iniciativas como el ensayo de Guthrie realizado en 1961 para la detección de la fenilcetonuria. Ya para 1963 se decretó la obligatoriedad de este tamizaje en Estados Unidos, siendo éste el origen de la historia del diagnóstico temprano de los EIM(13). Por su parte, Jean Louis Dussault propuso en 1972 incorporar el tamizaje del hipotiroidismo congénito, midiendo la TSH en la muestra de sangre seca de recién nacidos, utilizando papel de filtro para recolectar y transportar muestras(14).

Para llevar a cabo el tamizaje neonatal de una enfermedad, es esencial cumplir con los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los cuales fueron inicialmente propuestos en 1968 por Wilson y Jungner, los cuales han sido objeto de revisión(15,16) (Ver tabla 1).

Tabla 1. Criterios de Jungner y Wilson, y criterios actualizados para incluir una enfermedad en el tamizaje neonatal.

<b>Criterios de Wilson y Jungner</b>	<b>Criterios emergentes (actuales)</b>
La condición debe ser un problema importante de salud.	El programa de tamizaje debe responder a una necesidad reconocida.
Debe haber un tratamiento aceptado para el paciente con la enfermedad.	Los objetivos del tamizaje deben estar definidos desde el inicio.
Debe haber instalaciones disponibles para el diagnóstico y tratamiento.	La población objetivo debe estar definida
Debe haber una etapa de latencia reconocible o sintomática temprana	Debe haber suficiente evidencia científica de la efectividad del programa.
Debe haber un test o examen disponible.	El programa debe integrar educación, laboratorio, manejo clínico y administración.
El test debe ser aceptable para la población.	Debe haber aseguramiento de calidad con mecanismos para minimizar riesgos potenciales del tamizaje.
La historia natural de la condición, incluido el desarrollo de latencia a enfermedad declarada, debe ser adecuadamente entendida.	El programa debe asegurar consentimiento informado, confidencialidad y respeto por la autonomía.
Debe haber una política de acuerdo con quienes van a ser tratados como pacientes.	El programa debe promover equidad y acceso al tamizaje para toda la población blanco.
El costo de identificar un caso, incluyendo diagnóstico y tratamiento del paciente	La evaluación del programa debe ser planeada desde el inicio.

diagnosticado, debe ser económicamente balanceado en relación con los posibles gastos incurridos en el cuidado médico total.	
Debe ser un proceso continuo y no un esfuerzo de un proyecto puntual. "Once and for all".	Los beneficios del tamizaje deben sobrepasar el riesgo.

Fuente: (15,16).

#### 4.1. COMPONENTES DEL TAMIZAJE NEONATAL

4.1.1. Toma de Muestra. La Guía de Práctica Clínica para la detección de anomalías congénitas en recién nacidos del año 2013 indica que la tamización universal para los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) debe llevarse a cabo entre las 48 y 72 horas después del nacimiento. Una vez que el neonato ha recibido alimentación, se procederá a tomar una única muestra para la tamización metabólica. Este proceso se lleva a cabo mediante la obtención de una muestra de sangre del talón(17).

Se requiere un consentimiento informado específico y claramente explicado a los padres, antes de realizar la toma de muestra de sangre del talón. Este consentimiento detalla de manera conversacional y escrita los aspectos esenciales del tamizaje neonatal. La explicación incluirá información comprensible sobre el procedimiento, las enfermedades que se evaluarán y sus alcances. El personal de salud deberá describir la toma de muestra, el manejo de la misma, la naturaleza del examen y las posibles implicaciones de los resultados ya sea normales o probables. Además, se informará sobre el manejo de resultados iniciales probables, la posibilidad de falsos positivos y se detallará el proceso a seguir, así como el grado de apoyo en caso de resultados positivos. También se debe explicar los beneficios y alcances del examen para el bienestar del bebé (7).

4.1.2. Tarjeta para la Toma de Muestra. La tarjeta para la toma de muestra del tamizaje metabólico neonatal consta de dos secciones. La primera es la impresión numerada en papel original y copia, que contiene variables a completar en el registro de resultados para control y trazabilidad. La segunda parte es el papel filtro certificado, destinado a las gotas de sangre seca para el tamizaje. Este papel debe cumplir con estándares de calidad según la norma de la American Society for Testing and Materials, asegurando absorción, homogeneidad y volumen de retención (Ver Figura 1). Los datos consignados en esta tarjeta contienen los parámetros que todo laboratorio de tamizaje debe ingresar a diario en el repositorio de resultados de Tamizaje Neonatal del Instituto Nacional de Salud (INS)(7).

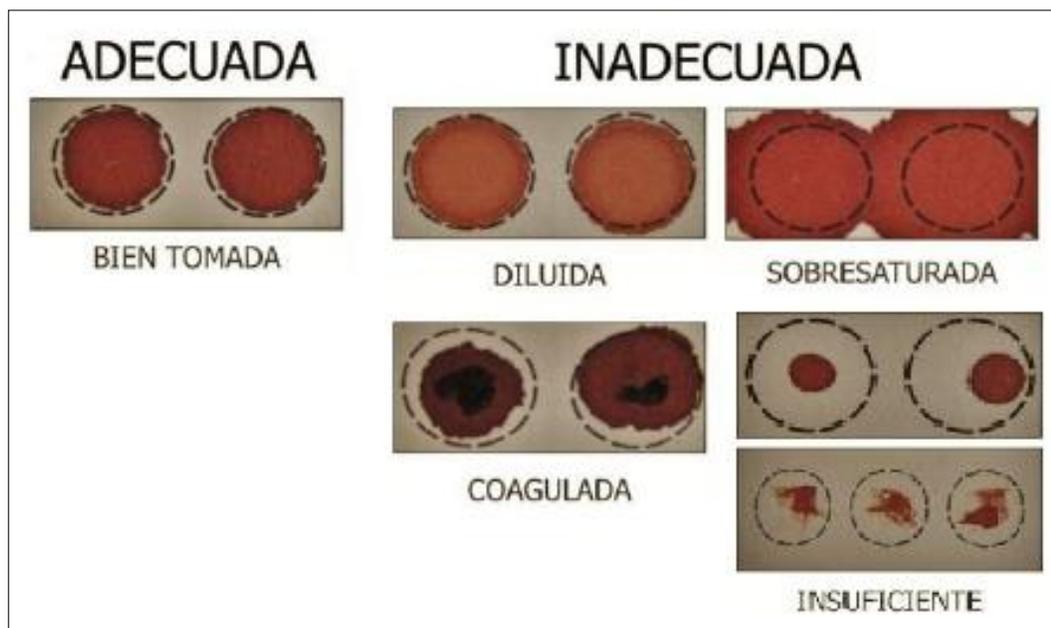
Figura 1. Modelo de tarjeta de toma de muestra de sangre para tamizaje metabólico neonatal.

IDENTIFICACIÓN DEL PROVEEDOR		TARJETA PARA TAMIZAJE NEONATAL BÁSICO	
Ciudad o municipio: _____		Departamento: _____	
Institución: _____		Teléfono: _____ Fecha de envío: dd/mm/aaaa _____	
Régimen: Contributivo <input type="checkbox"/> Subsidiado <input type="checkbox"/> No asegurado <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> EAPB: _____		IPS: _____	
DATOS DE LA MADRE			
Nombres y apellidos: _____		Edad _____ años. Tipo Documento: CC <input type="checkbox"/> T.I. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> Número: _____	
Dirección: _____		Teléfono fijo: _____ Celular: _____ Correo electrónico: _____	
Recibe tratamiento médico para: Tiroides <input type="checkbox"/> Convulsiones <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> Cuál: _____			
DATOS DEL RECIEN NACIDO			
Fecha de nacimiento: __/__/____. Hora: __h__min.		Edad gestacional: _____ semanas. Prematuro: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Parto múltiple: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Hijo número: _____	
Fecha de toma de muestra: __/__/____. Hora: __h__min. Peso: _____ g		Transfundido: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Indeterminado <input type="checkbox"/>	
Tiene líquidos via parenteral: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Complicaciones parto: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> ¿Cuál? _____			
PRUEBAS SOLICITADAS:		Nombre de quien tomó la muestra: _____	
TSH <input type="checkbox"/>	Biotinidasa <input type="checkbox"/>	Hemoglobinas <input type="checkbox"/>	
IRT <input type="checkbox"/>	Fenilalanina <input type="checkbox"/>	Otras: _____	
GALT <input type="checkbox"/>	17 $\alpha$ -OH-Progesterona <input type="checkbox"/>		
N° consecutivo de la tarjeta		Espacio para código de barras	

Fuente: (7).

4.1.3. Calidad de la Muestra. La eficacia del tamizaje neonatal depende en gran medida de la calidad de la muestra, siendo los especímenes de gotas de sangre seca el fundamento de los programas de tamizaje neonatal para las EIM. Es esencial descartar muestras técnicamente insatisfactorias, afectadas por insuficiencia, hemólisis, coagulación u otras razones de rechazo según las recomendaciones de calidad, ya que podrían generar resultados inválidos. Ante una muestra de baja calidad, se debe obtener de inmediato otra muestra en una tarjeta que cumpla con los criterios. La verificación de la calidad de la muestra debe seguir los parámetros establecidos por el Instituto Nacional de Salud, siendo responsabilidad de la enfermera, la bacterióloga y el profesional analista exigir siempre muestras de alta calidad y documentar adecuadamente este proceso (Ver Figura 2).

Figura 2. Calidad de las muestras de sangre seca en papel de filtro.



Fuente: (7)

4.1.4. Oportunidad en la Toma de Muestra. En el tamizaje metabólico neonatal se deben considerar dos aspectos. Según la Guía de Práctica Clínica para anomalías congénitas, la muestra debe extraerse entre las 48 y 72 horas de vida, dado que algunos resultados pueden ser afectados por el metabolismo antes de las 48 horas(17). Además, se debe obtener el consentimiento informado según la Ley 1980 de 2019(3). Dada la brevedad de la estancia postparto, se debe planificar la toma de muestra y proporcionar información clara a los padres, estableciendo la toma de la muestra después del alta hospitalaria (entre las primeras 24 a 48 horas postparto). La educación sobre la importancia y reclamación de resultados es esencial, siendo responsabilidad compartida entre los asegurados y la institución prestadora de salud (IPS)(7). El procedimiento de toma de muestra debe realizarse según el anexo 6 de la actualización de recomendaciones técnicas y operativas para laboratorios de tamizaje neonatal establecidas por INS(7).

4.1.5. Registro de Resultados. La prontitud en el tamizaje neonatal es esencial para prevenir, iniciando el tratamiento antes de que se produzcan daños irreversibles. Por ende, el procesamiento y reporte de resultados debe ser lo más rápido posible. El profesional de la salud remitente de las muestras o quien realice el control ambulatorio del recién nacido, es responsable de exigir los resultados, mientras que los laboratorios de tamizaje deben procesarlos y emitirlos oportunamente. Según la Resolución 3280 de 2018, el seguimiento ambulatorio del recién nacido debe ocurrir en los primeros cinco días de vida, preferiblemente entre

el tercer y quinto día tras el alta hospitalaria, momento en el cual se debe indagar acerca de la realización y resultados de las pruebas de tamizaje neonatal(18).

4.1.6. Interpretación de Resultados Según Puntos de Corte. En el tamizaje neonatal, la interpretación del resultado se clasifica como caso probable o normal. Esta decisión se fundamenta en los puntos de corte, determinados mediante el análisis de resultados poblacionales. Dado que no se cuentan con datos específicos para nuestra población, los puntos de corte para Colombia fueron establecidos a través de un consenso de expertos (ver tabla 2)(7).

Tabla 2. Puntos de corte recomendados para Tamizaje Neonatal Básico

Enfermedad metabólica	Componente medido	Punto de corte
Hipotiroidismo congénito	Hormona estimulante de la tiroides TSH	≥10 mUI/L talón ≥15 mUI/L cordón
Fenilcetonuria	Fenilalanina en sangre	≥ 2mg/dL (120µmol/L)
Galactosemia	Galactosa total en sangre	>10mg/dL
	Galactosa 1-fosfato eritrocitaria	>10mg/dL
Fibrosis quística	Tripsinógeno inmunoreactivo (IRT o TIR)	>60 ng/mL
Hiperplasia suprarrenal congénita	Determinación de 17-OHP	250 nmol/L en RN <1500 g de peso 180 nmol/L en RN entre 1500 g y 2499 g de peso 80 nmol/L para RN con peso mayor a 2500g
Déficit de biotinidasa	Actividad enzimática de la biotinidasa	< 10% déficit grave 10-30% déficit parcial o leve
Hemoglobinopatía	Hemoglobina S, coexistencia de hemoglobina S y variante para β – talasemia	Presencia

Fuente: (7).

## 4.2. ENFERMEDADES IDENTIFICADAS EN EL TAMIZAJE METABÓLICO NEONATAL

4.2.1. Fenilcetonuria. La fenilcetonuria (PKU, por sus siglas en inglés) es un trastorno metabólico caracterizado por una deficiencia en la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). Esta enzima es responsable de convertir el aminoácido fenilalanina (PHE) en tirosina (TYR), un proceso que requiere el cofactor tetrahidrobiopterina (19). Esta deficiencia conduce a un aumento en la concentración plasmática de PHE y a una disminución en la síntesis de TYR. La PHE y los aminoácidos neutros (AAN) (tirosina, triptófano, treonina, metionina, valina, isoleucina, leucina, histidina) llegan al cerebro a través de un mismo

transportador (LAT1) de manera competitiva. El aumento de la PHE, tiene múltiples efectos tóxicos directos sobre el metabolismo cerebral que conllevan a una deficiencia en el paso de los AAN (todos los cuales, excepto la tirosina, son aminoácidos esenciales) a nivel cerebral. Esta deficiencia en AAN resulta en una disminución de la síntesis proteica intracerebral y una deficiencia en neurotransmisores dependientes de la TYR y el triptófano. Estas anomalías combinadas causan los déficits neurológicos, cognitivos y neuropsicológicos característicos de la PKU(20).

La PKU es causada principalmente por variantes patogénicas en el gen que codifica la PAH ubicado en el cromosoma 12, que se heredan de manera autosómica recesiva, lo que lleva a la producción de monómeros de PAH con actividad reducida o nula o la ausencia total de proteína (19,21). A nivel mundial, afecta aproximadamente a 0.45 millones de personas, con una prevalencia estimada de 1 entre 23.930 nacidos vivos (NV). En Colombia, según datos del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), entre el año 2016 y la semana epidemiológica 04 del año 2021, se reportaron un total de 42.560 casos de enfermedades huérfanas. De estos, 685 casos (1.61%) correspondieron a pacientes PKU(22).

Esta enfermedad se clasifica según la gravedad de la deficiencia de PAH y la concentración de PHE en la sangre (sin tratamiento). Las formas menos severas incluyen PKU leve, PKU moderada y hiperfenilalaninemia benigna, mientras que las formas más graves se conocen como PKU clásica. La tolerancia a la PHE, medida por la ingesta prescrita o historial dietético, ha sido considerada como un criterio alternativo para la clasificación de la PKU, pero depende de varios factores como la edad, la concentración terapéutica objetivo de fenilalanina y el estado de salud, lo que puede complicar la clasificación precisa (19). En su forma severa, desde los primeros meses de vida, resulta en un retraso en el desarrollo importante con trastornos del comportamiento, agresividad, autismo y epilepsia. El daño neurológico es irreversible después de los primeros meses o años de vida dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Además de esta sintomatología neurológica predominante, se presenta una afectación que incluye un eczema severo acompañado de ojos claros y una despigmentación del cabello y la piel (déficit en melanina, secundario al déficit en tirosina)(20,21).

El tamizaje neonatal es esencial para diagnosticar tempranamente la PKU, realizándose mediante una muestra de sangre extraída del talón del recién nacido; gracias a este, las manifestaciones pueden ser totalmente evitadas por un tratamiento oportuno y el pronóstico es excelente si se mantiene un control metabólico a largo plazo (20,23). La prueba confirmatoria de PKU implica medir los niveles específicos de PHE en la sangre (24). Ocasionalmente, se realiza una prueba de carga de proteínas, administrando una cantidad controlada de proteínas y midiendo los niveles de fenilalanina a intervalos específicos. Por último, el estudio genético identifica mutaciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa,

proporcionando información no solo para el diagnóstico, sino también sobre la gravedad y pronóstico(19,24).

El tratamiento de la PKU implica una variedad de enfoques destinados a mantener niveles de PHE en sangre dentro de límites seguros (24,25). Esto se logra principalmente mediante la implementación de una dieta baja en PHE, complementada con suplementos de aminoácidos para satisfacer las necesidades nutricionales. Además, existen otras estrategias para inhibir la absorción de fenilalanina a nivel digestivo y cerebral, así como en sangre (pegvaliasa). Otros métodos se enfocan en restaurar la actividad enzimática hepática defectuosa, con el uso de medicamentos como la sapropterina. La terapia génica y las técnicas de edición genética ofrecen perspectivas prometedoras para corregir la causa subyacente de la enfermedad. Estos enfoques combinados buscan mejorar la calidad de vida de los pacientes con PKU y minimizar las complicaciones asociadas (19–21,24–26).

4.2.2. Galactosemia. La galactosemia es un trastorno metabólico congénito caracterizado por la acumulación de galactosa en sangre, que puede afectar diversos órganos y resultar en la muerte si no se diagnostica y trata oportunamente (27,28).

La galactosa es un tipo de aldohexosa (monosacárido compuesto por seis átomos de carbono), que representa una fuente energética esencial en la alimentación humana desde el nacimiento. Además, es un componente estructural clave en varias macromoléculas. Se encuentra tanto en su forma libre como formando parte de carbohidratos complejos, como oligosacáridos, polisacáridos, glucoproteínas y glucolípidos. Esta molécula está presente en forma de lactosa en la leche materna de mamíferos y en las fórmulas infantiles, en forma libre en ciertas frutas, verduras y legumbres (como galactósidos en polisacáridos vegetales), y como galactocerebrósidos y gangliósidos en las vísceras algunos animales(29). Tras su absorción intestinal y transporte hepático, se convierte en glucosa-1-fosfato, esencial para la producción de energía y la síntesis de moléculas complejas(27,28). Esta enfermedad ocurre debido a interrupciones en varias etapas del metabolismo de la galactosa y se puede clasificar en cuatro formas diferentes en función de la enzima afectada. La vía metabólica implica enzimas clave como GALM (Galactosa mutarotasa), GALK1 (Galactoquinasa) y GALT (Galactose-1-fosfato uridiltransferasa), que catalizan la conversión de galactosa a glucosa-1-fosfato. La enzima GALE (Galactosa 4-Epimerasa), también juega un papel crucial al convertir UDP-Gal en UDP-Glc, necesario para la actividad de GALT. La acumulación de galactosa en células puede activar vías metabólicas alternativas, generando metabolitos tóxicos como galactitol y D-galactonato, que contribuyen al daño tisular(30).

La galactosemia tipo 1 o clásica, causada por mutaciones en el gen GALT, es la forma más común, con una prevalencia de aproximadamente 1:60.000 NV a nivel

general y 1:47.000 NV en la población caucásica. Se reconocen tres subvariantes, que difieren en la actividad residual de la enzima GALT y en la severidad de los síntomas. La galactosemia tipo 2 resulta de una deficiencia enzimática de GALK1, con una frecuencia de 1:1.000.000 en la población caucásica. La galactosemia tipo 3, es causada por mutaciones en el gen GALE y se clasifica en formas generalizadas, intermedias y periféricas, con manifestaciones clínicas variables dependiendo del nivel de deficiencia enzimática. Recientemente se ha descrito el tipo 4, causada por variantes en el gen GALM. Esta forma de galactosemia tiene características aún no completamente comprendidas (28).

Los hallazgos clínicos varían en función del subtipo de galactosemia. La galactosemia clásica, forma más común y grave, presenta manifestaciones que afectan el sistema nervioso central (retraso cognitivo, problemas de aprendizaje, dificultades en el habla y el lenguaje, y trastornos motores), la función gonadal (insuficiencia ovárica primaria, que conduce a amenorrea y menopausia precoz), la salud ósea (disminución de la densidad ósea), así como alteraciones en la composición corporal (masa grasa y/o magra disminuida, talla baja) y problemas gastrointestinales (estreñimiento y náuseas). La deficiencia de GALK, menos común, generalmente se asocia a cataratas en la infancia por acumulación de galactitol en el cristalino. La deficiencia de GALE puede variar desde formas leves a graves, dependiendo de la gravedad del déficit enzimático; en su forma periférica generalmente es asintomática y en su forma generalizada se presenta con síntomas agudos similares a la deficiencia de GALT, incluyendo hipotonía, problemas de alimentación, pérdida de peso, ictericia, hepatomegalia y disfunción hepática (27,31).

Las alteraciones bioquímicas generales de la galactosemia incluyen hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, elevación de enzimas hepáticas, alteración del complejo protrombina, aumento de ácidos biliares y trastornos como acidosis hiperglucémica, glucosuria, albuminuria y aminoaciduria(29). El tamizaje neonatal permite un diagnóstico e intervención precoz, previniendo complicaciones. Cabe destacar que todos los tipos de galactosemia pueden detectarse durante el examen de cribado (30,32). La confirmación se logra a través de la cuantificación precisa de los niveles de galactosa en el plasma o con la medición de la actividad enzimática(33). Entre las alteraciones específicas destacan niveles elevados de galactosa en plasma (por encima de 2 mg/dL), galactosuria, elevación de galactosa-1-fosfato en eritrocitos (más de 1 mg/dL), la presencia de galactitol (en plasma u orina) y una deficiencia enzimática menor de 2,5 nmol/h/mg de hemoglobina. Por último, el análisis genético permite identificar mutaciones patógenas en el gen GALT(27,33).

La galactosemia puede tratarse mediante una dieta con contenido reducido de galactosa y lactosa. Aunque la dieta es capaz de revertir el cuadro agudo neonatal potencialmente mortal, no previene el desarrollo de complicaciones a largo plazo. Se ha observado un resultado más favorable en pacientes que comienzan una dieta

restringida en galactosa en la primera semana de vida. Se utilizan fórmulas a base de soja o fórmulas elementales como única fuente de alimentación antes del retiro (27). En la década de 1990, la evidencia de la presencia de galactosa libre en una amplia variedad de alimentos resultó en indicaciones altamente restrictivas. Más recientemente, una dieta menos restringida no se ha asociado con un mayor riesgo de complicaciones neurológicas. Actualmente, se restringen la leche animal y los productos lácteos, mientras que no hay evidencia de que el consumo de alimentos que contienen cantidades traza de galactosa tenga efectos adversos en los pacientes. Dado que la restricción dietaria puede resultar en deficiencia de calcio y vitamina D, ambos deben ser suplementados según sea necesario(27,28).

Independiente del enfoque dietético, los pacientes con galactosemia aún corren el riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo. Se están investigando varias opciones terapéuticas en estudios preclínicos y/o clínicos, capaces de prevenir las complicaciones a largo plazo a través de la terapia basadas en genes (que buscan aumentar la actividad de la enzima GALT hasta un 10-15%) y las terapias de moléculas pequeñas (coadyuvantes farmacológicos, inhibidores enzimáticos y agentes reductores del estrés del retículo endoplásmico)(27,34).

4.2.3. Fibrosis Quística. La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad monogénica, multisistémica y crónica, que se origina como consecuencia de cambios patogénicos en el gen CFTR situado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica para la proteína conocida como regulador de conductancia transmembrana de la FQ (CFTR). La proteína CFTR se expresa principalmente en pulmón, páncreas, glándulas sudoríparas, intestino, hígado, mucosa nasal, glándulas salivales y tracto reproductivo. En condiciones normales, CFTR funciona como una puerta acoplada a los ciclos de ATPasa, que permite el flujo de aniones como cloro (Cl<sup>-</sup>) y bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Particularmente en las vías respiratorias, CFTR regula el pH local al permitir que Cl<sup>-</sup> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> salgan de la célula; además, hace que el canal de sodio epitelial ENaC, transporte sodio al interior de la célula. La alteración en la secreción de Cl<sup>-</sup> y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> debido a la deficiencia de CFTR, resulta en cambios en las presiones osmóticas y en la electroneutralidad, lo que probablemente conduce a una absorción excesiva de sodio y agua(35,36).

La FQ se hereda de forma autosómica recesiva y se han identificado más de 2.000 variantes en el gen. Es la enfermedad genética más común entre los caucásicos; sin embargo, cualquier grupo étnico puede verse afectado. La prevalencia oscila entre 1:1.400 en Irlanda y 1:3.500 en Estados Unidos, mientras que las tasas son mucho más bajas en regiones geográficas como Asia y África. En América Latina la prevalencia es de 1:1.600-14.000 NV(37). En Colombia, entre los años 2016 y 2021, se documentaron un total de 42.560 casos de enfermedades huérfanas en el SIVIGILA, entre los que se identificaron 685 casos de FQ, lo que representa el 1.61% del total de notificaciones (22). En el departamento del Huila, actualmente no existen datos estadísticos o información sobre la incidencia de la enfermedad en la región.

Esta enfermedad se caracteriza por presentar alteraciones en los sistemas respiratorio, gastrointestinal y metabólico. Las manifestaciones clínicas de la FQ incluyen una tríada de infecciones sinusales y pulmonares recurrentes, esteatorrea y desnutrición; sin embargo, los síntomas pueden variar en función de la edad al momento del diagnóstico y, en algunos casos, están influenciados por el genotipo del individuo(38). Los síntomas gastrointestinales pueden incluir malnutrición, crecimiento deficiente, esteatorrea, obstrucción intestinal, constipación crónica, prolapso rectal y enfermedad hepática. La insuficiencia exocrina del páncreas conduce a malabsorción de grasas, proteínas y carbohidratos, lo que resulta en desnutrición y, en algunos casos, diabetes relacionada con la FQ. A nivel pulmonar, la obstrucción de las mucosas por secreciones espesas y deshidratadas resulta en inflamación, infección crónica, obstrucción progresiva de las pequeñas vías respiratorias y el desarrollo de bronquiectasias. Finalmente, más del 98% de los hombres con FQ son infértiles debido a la ausencia congénita bilateral del conducto deferente(39,40).

El tamizaje neonatal para FQ se realiza midiendo el nivel de tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) en sangre. En neonatos con FQ, los tapones de moco bloquean parcialmente los conductos pancreáticos, impidiendo que el tripsinógeno llegue al intestino y se convierta en la enzima pancreática tripsina. El tamizaje se considera positivo si el nivel de IRT permanece elevado entre los 7 y 14 días de vida. La prueba de electrolitos en sudor (que mide la cantidad de Cl<sup>-</sup> en el sudor) es el estándar de oro para el diagnóstico de la FQ y se realiza después de un resultado positivo en el cribado neonatal; un nivel igual o superior a 60 mmol/L se considera indicativo de FQ. Las pruebas genéticas se utilizan para identificar mutaciones en el gen CFTR; la identificación de dos variantes patogénicas en el CFTR confirma el diagnóstico de FQ. Estas pruebas también son importantes para determinar la elegibilidad para terapias moduladoras del CFTR(41,42).

El tratamiento integral de la FQ se centra en aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se sustenta en tres pilares fundamentales: la antibioticoterapia (ya sea de forma regular o intermitente), es crucial para controlar las infecciones pulmonares recurrentes; la terapia respiratoria, abarca la fisioterapia y el uso de dispositivos de inhalación para mejorar la función pulmonar; y el control nutricional, esencial para prevenir la desnutrición, utilizando enzimas pancreáticas y suplementos nutricionales. Además, se han introducido terapias modificadoras de la enfermedad, como los moduladores de CFTR, que buscan corregir las anomalías genéticas subyacentes. Este enfoque holístico, gestionado por un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, también considera aspectos psicológicos y sociales, y puede incluir opciones avanzadas como la oxigenoterapia y, en casos graves, el trasplante de pulmón. La personalización del tratamiento para adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente es crucial para obtener los mejores resultados (35,42–45).

4.2.4. Hiperplasia suprarrenal congénita. La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un grupo de trastornos de herencia autosómica recesiva causados por la deficiencia de enzimas que participan en la biosíntesis de glucocorticoides suprarrenales. Más del 90% de los casos se atribuyen a un déficit de la enzima 21-hidroxilasa (21-OHD). Esta enzima es responsable de hidroxilar la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) para convertirlas en 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol. Estas transformaciones son esenciales para la síntesis aldosterona y cortisol. En la forma más severa de la enfermedad, conocida como variante perdedora de sal, hay deficiencia notable de ambas hormonas. Los pacientes con formas menos grave son capaces de producir cantidades suficientes de aldosterona; sin embargo, presentan niveles elevados de andrógenos de origen suprarrenal, conocido como enfermedad virilizante simple. Ambas variantes engloban la denominación de déficit clásico de 21-OHD. En la forma no clásica, los pacientes muestran niveles ligeramente elevados de andrógenos y pueden ser asintomáticos o manifestar signos de exceso de andrógenos en cualquier etapa posterior al nacimiento(46–48).

El déficit clásico de 21-OHD afecta a 1 de cada 15.000-20.000 NV en la mayoría de las poblaciones (70% variante perdedora de sal, 30% forma virilizante simple). La enfermedad no clásica muestra una prevalencia general de 1:1.000 en población general. Sin embargo, esta frecuencia aumenta en ciertos grupos étnicos, destacándose entre los judíos asquenazíes y los hispanos(48,49).

La HSC se manifiesta a través de una serie de síntomas complejos y variados, derivados principalmente de la insuficiencia de mineralocorticoides y el exceso de andrógenos. La deficiencia de mineralocorticoides puede llevar a vómitos por pérdida de sal, desencadenando deshidratación, hipovolemia, shock e incluso la muerte si no se trata. El exceso de andrógenos provoca una amplia gama de efectos según el sexo del individuo afectado. En hombres, puede resultar en vello facial excesivo, pene de tamaño medio y funcional con una virilización extrema, aunque sin producción de espermatozoides. En mujeres, se observan genitales ambiguos, irregularidades menstruales, infertilidad, clítoris agrandado y vagina poco profunda. Tanto en niños como en niñas, el exceso de andrógenos puede causar el desarrollo temprano de vello púbico y un crecimiento acelerado durante la infancia, así como pubertad precoz o pubertad retrasada. En individuos XY, una virilización insuficiente puede llevar a la formación de genitales externos femeninos, mientras que en XX, el hipogonadismo puede resultar en infantilismo sexual, desarrollo puberal anormal e infertilidad, subrayando la complejidad y la diversidad de manifestaciones clínicas asociadas con esta condición(48–50).

El tamizaje neonatal de la HSC tiene dos objetivos: primero, identificar a los recién nacidos, especialmente varones con la forma clásica, que están en riesgo de experimentar crisis de pérdida de sal potencialmente mortal; y segundo, facilitar diagnóstico temprano en mujeres con genitales ambiguos. El tamizaje raramente detecta casos de la forma no clásica. El procedimiento estándar implica medir la

concentración de 17-OHP en una muestra de sangre obtenida de una punción en el talón. Las muestras de sangre tomadas durante las primeras 24 horas de vida suelen mostrar resultados elevados. Los bebés con bajo peso al nacer o prematuros también son susceptibles a falsos positivos. Además, se pueden obtener falsos negativos en recién nacidos tratados con dexametasona(47–49).

Si los resultados del tamizaje son positivos, se repite la prueba de y se miden electrolitos séricos. Los niveles de 17-OHP superiores a 242 nmol/L indican una deficiencia clásica de 21-OHD. Los pacientes con pérdida de sal pueden mostrar niveles más altos de 17-OHP. En casos leves, la 17-OHP puede no estar elevada inicialmente, pero aumenta durante una prueba de estimulación con corticotropina. Un segundo nivel, que utiliza cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem, diagnostica otros defectos enzimáticos (48,49).

En cuanto otros estudios de laboratorio, la HSC clásica se caracteriza por hipoglucemia, hiponatremia e hiperpotasemia. Los estudios de imagen no son necesarios a menos que se sospeche una hemorragia suprarrenal o en casos de genitales ambiguos, donde una ecografía pélvica puede ser útil. Se debe realizar estudio cromosómico en bebés con genitales ambiguos, mientras que las pruebas genéticas se reservan para asesoramiento prenatal(48,49).

El tratamiento varía según la edad del paciente y tiene como objetivo prevenir crisis suprarrenales, virilización temprana y promover el crecimiento y desarrollo normales en la infancia y niñez. En adolescentes y adultos, se enfoca en mantener una función reproductiva y evitar complicaciones crónicas. La educación sobre el manejo de emergencias es crucial para todos los pacientes. La terapia médica incluye glucocorticoides para controlar la hiperplasia y sobreproducción de andrógenos, reemplazo de mineralocorticoides y sal si es necesario, además de terapia hormonal en la pubertad si hay deficiencia. Se deben evitar medicamentos como la espirolactona en casos de pérdida de sal y administrar esteroides en situaciones de estrés. La cirugía correctiva se considera para bebés con genitales ambiguos y debe ser discutida y realizada por un equipo multidisciplinario. El monitoreo a largo plazo es esencial para ajustar las dosis de medicación y prevenir efectos secundarios, así como para realizar pruebas de detección de enfermedades cardiovasculares y metabólicas(48,50).

4.2.5. Déficit de biotinidasa. La deficiencia de biotinidasa (DBT) es un trastorno neurocutáneo hereditario autosómico recesivo que afecta la capacidad del organismo para procesar la biotina, una vitamina esencial del complejo B, y se genera por mutaciones en el gen BTBD9, que codifica la biotinidasa. La incidencia fluctúa entre 1:40.000 y 1:60.000 NV, aunque en países como Turquía y Arabia Saudita, es más alta debido a las elevadas tasas de consanguinidad(51,52).

La biotinidasa es la enzima que escinde la biotina de las fuentes dietéticas. La biotina libre es coenzima de cuatro carboxilasas que tienen roles en la

gluconeogénesis, el catabolismo de aminoácidos de cadena ramificada y la síntesis de ácidos grasos. En la DBT, todas la actividad de las carboxilasas mitocondriales se vuelven deficientes resultando en la acumulación de sustratos que conduce a las manifestaciones neurológicas y dermatológicas de la enfermedad (Actividad deficiente de piruvato carboxilasa → acumulación de ácido láctico y alanina; propionil-CoA carboxilasa → acumulación propionato, 3-OH propionato y citrato de metilo; 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa → acumulación de 3-metilcrotonilglicina y 3-hidroxisolterrato; acetil CoA carboxilasa → acumulación de acetil-CoA) (51,53).

La deficiencia de biotinidasa puede ser parcial (10 a 30% actividad enzimática), o severa (menos del 30%). Los pacientes con deficiencia severa suelen manifestar síntomas neurológicos y cutáneos en la primera infancia, incluyendo convulsiones, hipotonía, ataxia, ceguera, atrofia óptica, hipoacusia, retraso del desarrollo, paresia espástica y estados de letargo o coma. Además, pueden presentar problemas cutáneos como exantemas, alopecia, conjuntivitis y dermatitis seborreica. Otras complicaciones incluyen infecciones recurrentes, problemas respiratorios y trastornos metabólicos como la acidosis. Es crucial reconocer que estos síntomas son reversibles con tratamiento temprano de biotina, aunque la pérdida de visión, audición y retrasos en el desarrollo pueden ser permanentes si ya han ocurrido. La deficiencia parcial puede manifestarse en cualquier momento, desde la infancia hasta la adultez, con síntomas que varían desde reacciones cutáneas leves hasta problemas neurológicos graves. Estos síntomas suelen aparecer o empeorar durante periodos de estrés físico, como enfermedades, y es posible que algunas personas nunca experimenten síntomas(51,54,55).

El primer programa de detección neonatal comenzó en Virginia en 1984, utilizando muestras de sangre seca para medir la actividad de la biotinidasa. Se ha observado que la actividad de la biotinidasa en recién nacidos es del 50% al 70% en comparación con la de los adultos, alcanzando niveles adultos en días o semanas. Los falsos positivos pueden surgir en pacientes con niveles elevados de albúmina, tratamiento con ácido valproico o altos niveles de triglicéridos. Además, el uso de ciertos sustratos puede llevar a falsos negativos en pacientes tratados con sulfas (51,52,56). La medición de la actividad enzimática en suero es esencial para confirmar el diagnóstico, complementándose con pruebas genéticas para identificar mutaciones específicas. Se recomiendan pruebas adicionales como gases en sangre arterial, perfiles de aminoácidos y química sanguínea, junto con análisis de orina para cetonas y ácidos orgánicos(51,52).

El tratamiento del déficit de biotinidasa se basa en la administración oral de biotina, cuya dosis varía según la severidad del déficit enzimático. En los casos de deficiencia profunda (menos del 10 % de la actividad enzimática sérica normal), se recomienda una dosis de biotina entre 5 y 10 mg/día. En cambio, para las deficiencias parciales (actividad enzimática entre el 10 % y el 30 % de lo normal), la dosis sugerida es de 2,5 a 10 mg/día. La suplementación temprana con biotina

permite prevenir las manifestaciones neurológicas y cutáneas características de esta enfermedad, así como otras complicaciones metabólicas asociadas(52).

Se debe evitar el consumo de huevos crudos, ya que contienen avidina, que reduce la biodisponibilidad de la biotina. En casos sintomáticos, se debe proporcionar atención de apoyo que incluye hidratación y bicarbonato para la descompensación metabólica y acidosis, aunque la biotina suele normalizar los trastornos rápidamente. También se recomiendan terapias de apoyo para el retraso en el desarrollo, atención oftalmológica especializada para la atrofia óptica, y audífonos o implantes cocleares para la pérdida auditiva. La adherencia a la terapia con biotina puede prevenir la aparición de síntomas y mejorar en diferentes grados los ya existentes(52,54).

4.2.6. Defectos de la Hemoglobina. Existen diferentes tipos de hemoglobina cuya expresión varía según la etapa del desarrollo. La hemoglobina fetal (HbF), compuesta por dos cadenas alfa y dos gammas, tiene una alta afinidad por el oxígeno y representa entre el 70 % y el 90 % de la hemoglobina total al nacer. Luego del nacimiento, la HbF es reemplazada progresivamente por la hemoglobina A (HbA), formada por dos cadenas alfa y dos beta, que se convierte en la forma predominante en la vida adulta. También se expresa la hemoglobina A2 (HbA2), con dos cadenas alfa y dos deltas, que constituye entre el 1,5 % y el 3,5 % de la hemoglobina en adultos. El cambio de HbF a HbA comienza alrededor de las seis semanas de vida y se completa entre los cuatro y seis meses, momento en el cual la HbA ya predomina. En la mayoría de los lactantes, los niveles de HbF se reducen a menos del 1 % entre los seis y doce meses de edad, lo que permite una mejor adaptación al ambiente extrauterino(57).

Para los defectos de la hemoglobina (hemoglobinopatías), los programas de tamizaje neonatal se enfocan principalmente en la búsqueda de la presencia de hemoglobina S, ya sea para identificar individuos afectados por anemia de células falciformes o coexistencia de hemoglobina S y variantes para  $\beta$  – talasemia (especialmente ausencia de síntesis de  $\beta$  – globina)(7,58). A continuación, se realizará una descripción general de estas dos patologías abordadas en el tamizaje.

4.2.6.1. *Anemia de Células Falciformes.* La anemia de células falciformes (ACF) es un trastorno hematológico hereditario caracterizado por la presencia de hemoglobina S anormal, que conduce a la formación de glóbulos rojos con una forma de hoz en condiciones de baja oxigenación(59). La fisiopatología de la ACF implica la polimerización de la hemoglobina S tras la desoxigenación. Este fenómeno provoca que los eritrocitos adquieran una rigidez anormal, adoptando formas de hoz o media luna. Dicha rigidez reduce la flexibilidad de las células, aumentando el riesgo de que se obstruyan en los vasos sanguíneos de menor calibre, lo que desencadena episodios vaso oclusivos. Además, estas células presentan una mayor tendencia a la hemólisis, tanto intravascular como extravascular, debido a su morfología alterada y a su fragilidad. Esto fomenta la

inflamación y el estrés oxidativo, que contribuyen al deterioro de la función endotelial (60).

La ACF sigue un patrón de herencia autosómico recesivo y es más prevalente en poblaciones de ascendencia africana, mediterránea, del Medio Oriente e india. La prevalencia es significativamente más alta en varios países de África subsahariana (500 y 2000:100.000 NV), en América del Sur y en las islas del Caribe (20 y 1000:100.000 nacimientos). Estados Unidos y en países europeos, la prevalencia de esta enfermedad es de 500 casos o menos por cada 100.000 nacimientos(61). Se ha observado un incremento en la prevalencia de esta enfermedad en regiones donde la malaria es endémica, debido a que el gen de la hemoglobina S ofrece cierta protección contra dicha enfermedad (62,63).

Las manifestaciones clínicas son amplias y abarcan diversos sistemas del cuerpo. La vasooclusión puede resultar en dolor intenso, conocido como crisis drepanocítica. Estas crisis afectan diferentes regiones del cuerpo, incluyendo huesos, articulaciones y órganos vitales. La anemia crónica es otra característica prominente, llevando a fatiga y debilidad. Los pacientes con ACF también son propensos a infecciones, especialmente aquellas causadas por bacterias encapsuladas. Además, la isquemia recurrente puede provocar daño a diversos órganos, como el hígado, el bazo y los riñones. Las complicaciones vasculares, como accidentes cerebrovasculares, son preocupaciones importantes(62,63).

El tamizaje neonatal comenzó en los Estados Unidos en 1975 en Nueva York y se expandió para incluir los 50 estados en 2006. A través de pruebas específicas, como la electroforesis de hemoglobina, se puede identificar la presencia de hemoglobina S, la variante anómala característica de la enfermedad. El diagnóstico confirmatorio implica, en muchos casos, pruebas genéticas más detalladas para identificar las variantes asociadas con la enfermedad(58).

El tratamiento de la ACF aborda tanto las manifestaciones agudas como crónicas. Este se enfoca en prevenir y manejar las crisis vasooclusivas, para esto se emplean analgésicos, terapias para aliviar el dolor e hidratación adecuada. La hidroxiurea, que eleva los niveles de hemoglobina fetal, ha demostrado reducir la frecuencia y gravedad de las crisis. La terapia de transfusión sanguínea previene complicaciones y mejora la oxigenación tisular. Se utilizan fármacos para prevenir y tratar infecciones, junto con ácido fólico para respaldar la producción de glóbulos rojos. En casos específicos, el trasplante de médula ósea puede ofrecer una cura potencial. Una atención integral y personalizada, que considera aspectos médicos, psicosociales y preventivos, es esencial para mejorar la calidad de vida y reducir complicaciones asociadas con la ACF(62,64).

4.2.6.2.  $\beta$  – *talasemia*. La beta-talasemia es un trastorno hematológico que se caracteriza por la producción insuficiente de hemoglobina beta. Esta deficiencia conduce a una reducción de la hemoglobina normal y al acúmulo de formas anormales de hemoglobina, provocando la destrucción de los glóbulos rojos

(65). Este trastorno sigue un patrón de herencia autosómico recesivo y es causado por una disminución o ausencia en la producción de las cadenas de globina beta (66). Se han identificado más de 350 mutaciones asociadas a la beta-talasemia, las cuales se clasifican según su gravedad (67). Para que se manifieste el síndrome de talasemia beta, es necesario que exista al menos una mutación en ambos genes de la globina beta. Los individuos portadores de una sola mutación en el gen de la globina beta generalmente no presentan síntomas o pueden mostrar únicamente microcitosis y anemia leve (68).

Aproximadamente el 1.5% de la población mundial son portadores de beta-talasemia. Cada año nacen cerca de 40.000 niños con esta condición, y la mitad de ellos requieren transfusiones de sangre de manera regular (69). La incidencia anual de casos sintomáticos es de 1:10.000 en la Unión Europea y de 1:100.000 a nivel mundial (70). Más del 90% de los pacientes con beta-talasemia residen en regiones que abarcan desde África hasta el sur de Europa y desde el Medio Oriente hasta el sureste de Asia (71). La migración y la mezcla de diferentes grupos étnicos han diseminado la talasemia a casi todos los países(72).

La fisiopatología de la enfermedad se basa en dos aspectos. Primero, la producción deficiente del gen de la globina beta resulta en niveles reducidos de hemoglobina normal. Segundo, el desequilibrio en la síntesis de las cadenas de globina alfa y beta conduce a una eritropoyesis ineficaz. Las cadenas sobrantes de globina alfa se acumulan en los precursores eritroides, dañando la membrana de los eritrocitos y disminuyendo su vida útil. Esto desencadena un aumento compensatorio en la eritropoyesis, que se asocia con la muerte prematura de precursores eritroides en la médula ósea(73).

La presentación clínica en los pacientes con beta-talasemia suele ocurrir entre los 6 y los 24 meses de edad. Los síntomas incluyen anemia microcítica severa, ictericia leve, hepatoesplenomegalia, anemia crónica, y retraso en el crecimiento y desarrollo. La expansión de la médula ósea puede provocar alteraciones óseas, dolor, fracturas patológicas y deformidades, como las protuberancias craneofaciales. Además, la activación de centros extramedulares de hematopoyesis puede llevar a una mayor hepatoesplenomegalia y a la formación de pseudotumores hematopoyéticos extramedulares(74). Los pacientes con beta-talasemia pueden experimentar un estado de hipercoagulabilidad debido a la hemólisis periférica. Los glóbulos rojos en estos pacientes pueden presentar en su superficie marcadores que favorecen la trombosis, y junto con la activación plaquetaria y otras anomalías en el sistema de coagulación, esto puede resultar en la aparición de episodios trombóticos tanto venosos como arteriales. Clínicamente, esto se puede manifestar como hipertensión pulmonar, eventos cerebrovasculares y la ocurrencia de infartos silenciosos(75).

La sospecha de beta-talasemia se establece a partir del examen físico, así como de los antecedentes personales y familiares. Para el tamizaje, se emplean análisis de

sangre que detectan anemia microcítica y, adicionalmente, se utiliza la electroforesis de hemoglobina para identificar la presencia de hemoglobinas anómalas. Es posible que algunos pacientes con mutaciones leves no sean detectados mediante estas pruebas; por ello, se recomienda complementarlas con pruebas genéticas. Estas últimas tienen como objetivo identificar mutaciones específicas en el gen de la hemoglobina beta(76).

El tratamiento se adapta según la severidad de los síntomas. El estándar de atención para los pacientes con anemia dependiente de transfusiones es la transfusión de glóbulos rojos y el manejo de la sobrecarga de hierro asociada a las transfusiones, a través de la utilización de quelantes de hierro (77). Hasta la fecha, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es la única opción de tratamiento curativo. Sin embargo, este tratamiento generalmente se ofrece solo a pacientes pediátricos seleccionados, según sus comorbilidades médicas y la disponibilidad de un donante de células madre compatible. La terapia génica se encuentra como otra opción de tratamiento potencial en el futuro, pero aún se encuentra en etapas experimentales(78).

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional y descriptivo para evaluar los resultados del tamizaje metabólico neonatal básico en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. El análisis incluyó la información registrada entre enero de 2022 y diciembre de 2023.

### 5.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### 5.2.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes menores de un mes de vida, nacidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en quienes se haya realizado el tamizaje metabólico neonatal básico.

#### 5.2.2. Criterios de Exclusión

- Los pacientes con datos insuficientes para una evaluación adecuada del programa fueron excluidos del análisis. Asimismo, se excluyeron los recién nacidos fallecidos durante el primer mes de vida y aquellos nacidos por fuera de la institución, debido a la imposibilidad de completar el proceso de tamizaje y seguimiento.

### 5.3. TAMAÑO DE MUESTRA Y MUESTREO

Se llevó a cabo un muestreo por conveniencia, en donde se incluyó todos los datos de neonatos nacidos en la institución, en quienes se realizó el tamizaje metabólico neonatal, desde enero de 2022 hasta diciembre de 2023.

5.3.1. Variables. Las variables del estudio se evaluaron según los eventos de interés y su nivel de medición (Ver tabla 3).

Tabla 3. Variables del estudio.

<b>Nombre de la Variable</b>	<b>Definición Operativa</b>	<b>Naturaleza y Nivel de Medición</b>	<b>Nivel Operativo</b>
<b>Sexo</b>	Sexo de paciente	Cualitativa nominal	0= Femenino 1= Masculino
<b>Edad</b>	Edad en días al momento de la muestra	Cuantitativo	Días
<b>Afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud</b>	Forma de afiliación al sistema general de seguridad social en salud.	Cualitativo Nominal	0= Contributivo 1= Subsidiado 2= Régimen Especial 3=Particular 4= Vinculado
<b>Lugar de procedencia de la madre</b>	Municipio de procedencia de la madre	Cualitativo Nominal	Municipio de procedencia de la madre
<b>Ballard</b>	Edad gestacional del neonato según escala de Ballard	Cuantitativo	Semanas
<b>Vía de nacimiento</b>	Vía de nacimiento del neonato.	Cualitativo Nominal	0=parto vaginal. 1= cesárea.
<b>Peso al nacer</b>	Peso del recién nacido al nacer	Cuantitativo	Gramos
<b>Adaptación neonatal</b>	Tipo de adaptación del recién nacido	Cualitativo Nominal	0= Espontánea 1= Inducida 2= Conducida
<b>Antecedente perinatal positivo</b>	Presencia de algún antecedente perinatal positivo	Cualitativo Nominal	0=Si 1=No 2=Cual
<b>Resultado cuantitativo de biotinidasa</b>	Determinación semicuantitativa de actividad enzimática de biotinidasa Presuntivo de positivo < 74UI	Cuantitativo	UI

<b>Resultado de Electroforesis de hemoglobina</b>	Cuantificación de hemoglobinas: Fetal (HbF), Adulto (HbA), A2 (HbA2), S (HbS), C (HbC), E (HbE).	Cuantitativo	%
<b>Resultado cuantitativo de fenilalanina</b>	Niveles de Fenilalanina en sangre Presuntivo de positivo > 3mg/dL	Cuantitativo	mg/dL
<b>Resultado cuantitativo de galactosa</b>	Actividad enzimática galactosa 1 fosfato uridiltrasferasa. Presuntivo de positivo: < 2.4 U/gr Niveles de galactosa total Presuntivo de positivo: >10mg/dL	Cuantitativo	U/gr- mg/dL
<b>Resultado cuantitativo de 17-alfa hidroxiprogesterona</b>	Niveles de 17-alfa hidroxiprogesterona Puntos de corte por edad gestacional (ng/ml), según técnica ELISA: 36 semanas: 111.6 37 semanas: 108.1 38 semanas: 105.4 39 semanas: 103.5 40 semanas: 102.4 41 semanas: 102.1	Cuantitativo	ng/ml- nmol/L
<b>Resultado cuantitativo de tripsina</b>	Niveles de Tripsinógeno inmunoreactivo Presuntivo de positivo: >70 ng/dl	Cuantitativo	ng/ml
<b>Resultado cualitativo de biotinidasa</b>	Actividad enzimática de biotinidasa	Cualitativo ordinal	Positivo= ( $\leq$ 74UI) Negativo = (>74UI)
<b>Resultado cualitativo de Electroforesis de hemoglobina</b>	Presencia de hemoglobina S, coexistencia de hemoglobina S y variante para $\beta$ – talasemia	Cualitativo nominal	0= Presencia de hemoglobinopatía 1= Sin hemoglobinopatía.
<b>Resultado cualitativo de fenilalanina</b>	Niveles de Fenilalanina	Cualitativo nominal	Positivo = $\geq$ 3mg/dL Negativo = <3mg/dL
<b>Resultado cualitativo de galactosa</b>	Niveles de galactosa 1 fosfato uridiltrasferasa y de galactosa total.	Cualitativo nominal	Positivo = mayor a los valores de referencia de laboratorio.

			Negativo = Según los valores de referencia de laboratorio.
<b>Resultado cualitativo de 17 alfa hidroxiprogesterona</b>	Niveles de 17-alfa hidroxiprogesterona	Cualitativo nominal	Positivo = mayor a los valores de referencia según edad gestacional. Negativo= Menor al punto de corte según edad gestacional.
<b>Resultado cualitativo de tripsina</b>	Niveles de Tripsinógeno inmunoreactivo Punto de corte: >70 ng/mL	Cualitativo nominal	Positivo = >70 ng/mL Negativo = ≤ 70 ng/mL
<b>Confirmación de diagnóstico</b>	Confirmación de la patología tamizada como positiva a través de otro estudio diagnóstico	Cualitativo nominal	0= No 1= Si 2= No aplica 3= Sin dato
<b>Resultado del estudio confirmatorio.</b>	Resultado del estudio confirmatorio de la patología tamizada como positiva.		0=Positivo 1=Negativo 2=No aplica 3= Sin dato

#### 5.4. RECOLECCIÓN Y FUENTES DE INFORMACIÓN

Previa aprobación del comité de ética e investigación, se efectuó la recopilación de los datos mediante la revisión de los resultados de las pruebas de tamizaje metabólico neonatal efectuadas en el laboratorio clínico del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Se creó un marco muestral teniendo en cuenta el Código Universal de Punto de Suministro (CUPS) para cada procedimiento (903047 Tripsina en suero, 908355 biotinidasa actividad, 908316 Fenilalanina cuantitativa, 908320 Galactosa uridiltransferasa actividad, 906858 Hemoglobinas cualitativa o cuantitativa, 904509 Hidroxiprogesterona 17 alfa). Posteriormente, se obtuvo información complementaria de las historias clínicas electrónicas del sistema Índigo, registradas durante la atención perinatal (nacimiento y control ambulatorio del recién nacido).

Para determinar un resultado positivo en el tamizaje, se utilizaron los puntos de corte establecidos por el laboratorio clínico para cada enfermedad, los cuales son descritos dentro de la tabla de variables (Ver Tabla 3). Los datos obtenidos fueron anonimizados y registrados en una base de datos organizada según las variables predefinidas en el estudio, desarrollada con Microsoft Office Excel 2013 (Ver Anexo 1).

## 5.5. CONTROL DE SESGOS

El sesgo de selección se abordó a través de la elección rigurosa del marco muestral y de la población accesible, en donde posteriormente se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Así mismo, el sesgo de información se controló elaborando un protocolo meticuloso que detalló el instrumento de recolección de los datos, en donde se incluyeron definiciones operativas de las variables. Para mejorar la validez externa, se proporcionó una descripción sociodemográfica de los sujetos.

## 5.6. PLAN DE ANÁLISIS

El análisis estadístico se realizó utilizando el software estadístico R Studio y STATA en su versión 17.0. Se empleó un enfoque univariado para el análisis de los datos. Para las variables cualitativas se usó distribución de frecuencia y porcentajes. En las variables cuantitativas se evaluó la normalidad de los datos con la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos con distribución normal, se presentaron con media y desviación estándar, y para aquellos sin distribución normal, se emplearon mediana, rango intercuartílico o percentiles. Los resultados fueron expresados en figuras o tablas según su nivel de relevancia.

## 6. CRONOGRAMA DE LA INVESTIGACIÓN

La Tabla 4 describe el cronograma seguido para la ejecución de la presente investigación.

Tabla 4. Cronograma de la investigación.

Actividades	MAY	JUN	JUL	AGOS	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGOS	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	
	2023									2024									2025							
1	X	X																								
2	X	X																								
3	X	X																								
4	X	X																								
5			X																							
6				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
7																				X	X					
8																						X	X			
9																									X	

1. Revisión de la literatura y Planteamiento del problema.
2. Construcción del marco teórico.
3. Definición de las variables.
4. Realización del anteproyecto
5. Aprobación del comité de ética.
6. Recolección de datos.
7. Análisis de los datos e interpretación de resultados.
8. Redacción y presentación del informe final
9. Sustentación de tesis

## 7. ENTIDADES PARTICIPANTES Y TIPO DE PARTICIPACIÓN

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva fue la principal fuente de información, proporcionada a través de los registros de laboratorio clínico y de las historias clínicas en el sistema Índigo. Por otro lado, la Universidad Surcolombiana constituye un gestor de esta información que tiene como objetivo la generación de conocimiento.

## 8. RESULTADOS, PRODUCTOS ESPERADOS Y BENEFICIARIOS

### 8.1. POTENCIALES BENEFICIARIOS

Tabla 5. Potenciales beneficiarios

<b>Resultado / Producto esperado</b>	<b>Indicador</b>	<b>Beneficiario</b>
Artículo en revista indexada	Publicación de resultados en revista de la especialidad.	Comunidad científica y médica regional, nacional e internacional
Fortalecimiento de los protocolos centrados en las particularidades específicas de la población.	Protocolo de manejo	Recién nacidos sometidos a tamizaje metabólico neonatal, estudiantes de medicina, residentes, pediatras y subespecialistas.

### 8.2. GENERACIÓN DE NUEVO CONOCIMIENTO

Tabla 6. Generación de nuevo conocimiento.

<b>Resultado / Producto esperado</b>	<b>Indicador</b>	<b>Beneficiario</b>
Evaluación del programa de tamizaje metabólico neonatal	Mejoría en la atención neonatal	Estudiantes de medicina, residentes, pediatras y subespecialistas
Servir como base para futuras investigaciones vinculadas al tamizaje metabólico neonatal.	Ser referencia de estudios de en la comunidad académica	Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Universidad Surcolombiana, Comunidad académica y pacientes.

### 8.3. IMPACTOS ESPERADOS A PARTIR DEL USO DE LOS RESULTADOS.

Tabla 7. Impactos esperados a partir del uso de los resultados.

Impacto Esperado	Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1 - 4), mediano (5 - 9), largo (10 o más)	Indicador Verificable	Supuestos
Evaluación del programa de tamizaje metabólico neonatal	Corto – mediano – largo	Protocolos	Entender las particularidades de la población posibilitará el fortalecimiento de los protocolos de gestión y la implementación de enfoques de manejo personalizado.
Desarrollar nuevas investigaciones en tamizaje metabólico neonatal enfocadas en aspectos como acceso y oportunidad, puntos de corte, costo-efectividad.	Largo	Protocolos-guías de manejo-políticas en salud	Desarrollo de recomendaciones y políticas enfocadas en la atención neonatal

## 9. RECURSOS

### 9.1. HUMANOS

- Residente de pediatría.
- Especialistas en neonatología
- Magister en epidemiología clínica

### 9.2. FINANCIEROS

Los recursos necesarios para llevar a cabo este proyecto se obtuvieron de fuentes propias de los investigadores.

### 9.3. PRESUPUESTO

Las Tablas 6 y 7 presentan el presupuesto asignado para el desarrollo del proyecto, detallando en la primera el costo del recurso humano y en la segunda el presupuesto global.

Tabla 8. Presupuesto recurso humano.

Investigador	Formación académica	Función dentro del proyecto	Total horas	Valor hora	Recursos
Investigador Principal	Residente de pediatría	Diseño, recolección, análisis de los datos	288	\$35.000	\$10.080.000
Coinvestigador y asesor	Especialista en pediatría	Diseño del proyecto y análisis de los datos	120	\$60.000	\$7.200.000
Asesor	Magister epidemiología	Asesoría en epidemiología	72	\$60.000	\$4.320.000
<b>TOTAL</b>					<b>\$21.600.000</b>

Tabla 9. Presupuesto global del proyecto.

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	21.600.000
EQUIPOS/SOFTWARE	500.000
PAPELERIA	100.000
<b>TOTAL</b>	<b>22.200.000</b>

## 10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación tuvo como objetivo estudiar retrospectivamente el programa tamizaje metabólico neonatal básico. Se realizó siguiendo estrictamente las normativas éticas y científicas vigentes, respetando los principios de la Declaración de Helsinki (79) y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud (hoy Ministerio de salud y Protección Social)(80)

### 10.1. RIESGO

De acuerdo con el artículo 11 de la mencionada resolución, este estudio se consideró "SIN RIESGO", ya que se trata de una investigación documental retrospectiva que no implicará ninguna intervención o alteración deliberada en las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los sujetos involucrados. Además, garantizará la confidencialidad de la información contenida en las historias clínicas, las cuales serán accesibles únicamente para los investigadores del proyecto con fines académicos(80)

### 10.2. CONFIDENCIALIDAD

La confidencialidad de las historias clínicas y los datos personales se mantuvo en todo momento. Los datos fueron analizados únicamente por los investigadores autorizados. Se empleó una codificación numérica para proteger la identidad de los pacientes. La información obtenida se manejó con el máximo respeto a la dignidad e integridad de los individuos y no se divulgó fuera del ámbito asistencial y de investigación.

### 10.3. PRINCIPIOS ÉTICOS

Este proyecto involucra de manera directa a seres humanos, por lo que se garantizaron los principios éticos básicos:

- **Beneficencia:** El estudio proporcionará información valiosa sobre el tamizaje metabólico neonatal. Este conocimiento puede contribuir a mejorar las prácticas y políticas de salud pública, beneficiando a la población infantil y a la sociedad en general. No se expondrá al personal investigador a riesgos físicos o biológicos.
- **No Maleficencia:** Se garantizará la protección de los derechos humanos de todos los participantes. No se realizarán intervenciones que puedan causar daño, y se tomarán todas las medidas necesarias para asegurar la integridad y el bienestar de los sujetos de estudio.

- Justicia: La selección de los sujetos para el estudio se hará de manera aleatoria, sin discriminación alguna, asegurando la equidad en la participación y el acceso a los beneficios que pueda generar la investigación.

#### 10.4. CONFLICTO DE INTERÉS

Los investigadores declaran no tener conflictos de interés que puedan afectar la imparcialidad o la integridad del estudio.

#### 10.5. DERECHOS DE AUTORÍA

El proyecto es propiedad de la Universidad Surcolombiana y, en el momento de su publicación, se hará referencia al Hospital donde se seleccionarán los pacientes para la muestra, reconociendo su contribución y colaboración en la investigación.

#### 10.6. PROCESO DE APROBACIÓN

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética, Bioética e Investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, bajo en número de acta 03-05 (Ver Anexo 2).

## 11. IMPACTO, ALCANCE Y COSTO – BENEFICIO.

Este proyecto será clave, al ser el primer estudio que evalúa el programa de tamizaje metabólico neonatal básico en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano. Su relevancia es aún mayor considerando la escasez de investigaciones similares a nivel nacional y la ausencia total de estas a nivel local. La información que se obtenga será crucial para identificar las fortalezas y debilidades del programa, proporcionando una base sólida para el mejoramiento continuo de la atención neonatal y la investigación futura. Los hallazgos contribuirán al fortalecimiento de los protocolos de manejo y seguimiento de la población neonatal, tanto a nivel institucional como para los demás actores del sistema de salud involucrados en el cuidado de los recién nacidos.

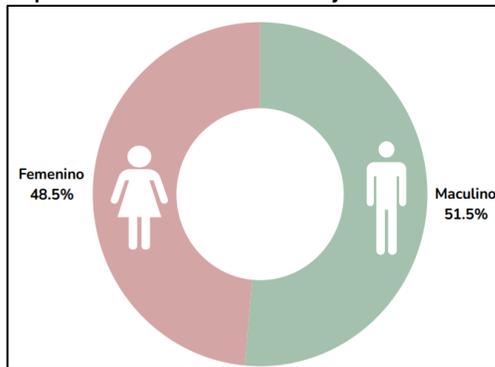
Respecto al alcance, los resultados del estudio ampliarán el conocimiento en el campo del tamizaje metabólico neonatal, y permitirá el fortalecimiento de las habilidades y destrezas en investigación. Por otra parte, se elaborará un artículo de calidad y con rigor científico, que será sometido para su posible publicación en una revista indexada. La difusión de la investigación contribuirá al desarrollo profesional de los investigadores involucrados, aumentando la visibilidad de la Universidad Surcolombiana y del HUHMP tanto a nivel nacional como internacional. Este reconocimiento fortalecerá al grupo de investigación y apoyará la acreditación institucional.

Finalmente, en términos de costo-efectividad, la investigación no generará gastos adicionales para la Universidad Surcolombiana ni para el HUHMP, ya que será financiada por los investigadores.

## 12. RESULTADOS

Se analizaron los datos de 980 pacientes que cumplían con los criterios de selección. Se excluyeron 48 pacientes por diversas razones: 26 debido a la toma de muestra después de los 30 días de vida, 8 por nacimiento extrahospitalario, 9 por datos incompletos en la historia clínica y 5 debido a fallecimiento. Los pacientes incluidos en el estudio representaron el 20.12 % del total de nacimientos atendidos en la institución (4869 nacimientos en el HUHMP) (81) y el 3.13 % del total de nacimientos registrados en el departamento del Huila (31.358 nacimientos)(82), durante el período 2022-2023. En cuanto a la distribución por sexo, el 51.48% (n = 504) de los recién nacidos eran masculinos (Ver Figura 3).

Figura 3. Sexo de los pacientes con tamizaje metabólico neonatal.



La mediana de edad al momento de la toma de la muestra fue de 2.7 días de vida, con un rango intercuartílico (RIC) de 1 a 2 días, y valores mínimos y máximos de 1 a 30 días, respectivamente. En el 62.45% (n = 514) de los casos, la muestra se tomó antes de los 2 días de vida, mientras que en el 23.94% (n = 197) se realizó entre 2 y 3 días, y en el 13.61% (n = 112) después de los 3 días. (Ver Figura 4).

Figura 4. Edad de los pacientes al momento muestra de tamizaje.

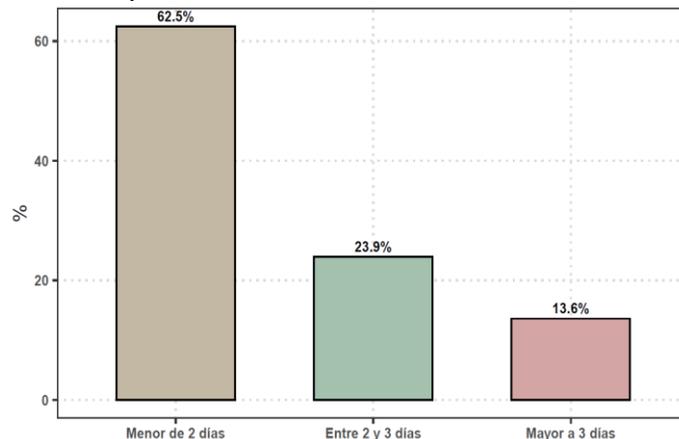


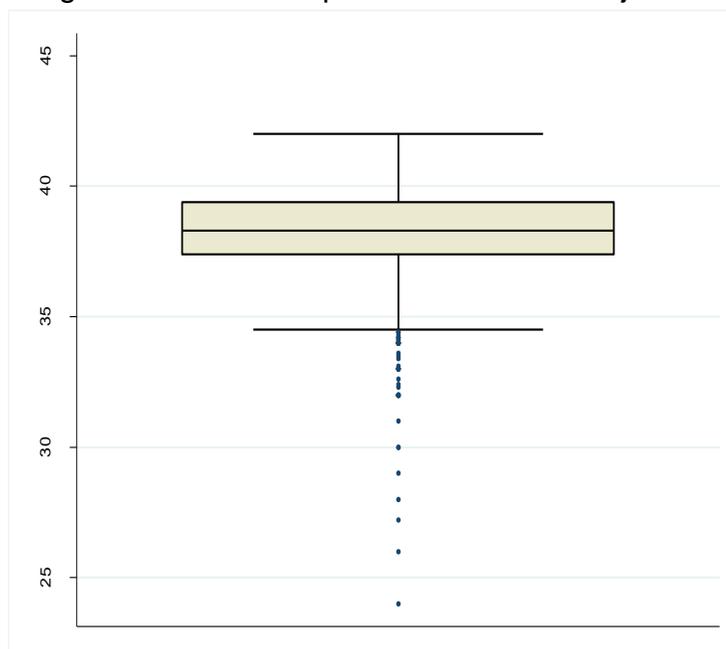


Tabla 10. Características al nacimiento de los pacientes tamizados.

Variable	n (%)
<b>Vía del parto</b>	
Parto Vaginal	569 (58.12)
Cesárea	410 (41.88)
<b>Adaptación neonatal</b>	
Espontanea	906 (92.73)
Inducida	15 (1.54)
Conducida	56 (5.73)
<b>Antecedentes perinatales</b>	
Si	444 (45.40)
No	534 (54.60)

La figura 6 muestra la distribución de la edad gestacional en semanas, estimada mediante la escala de Ballard. La mediana de la edad gestacional fue de 38.3 semanas, con un RIC comprendido entre 37.4 semanas y 39.3 semanas. Se observa la presencia de valores atípicos por debajo de 35 semanas, algunos de ellos cercanos a 25 semanas.

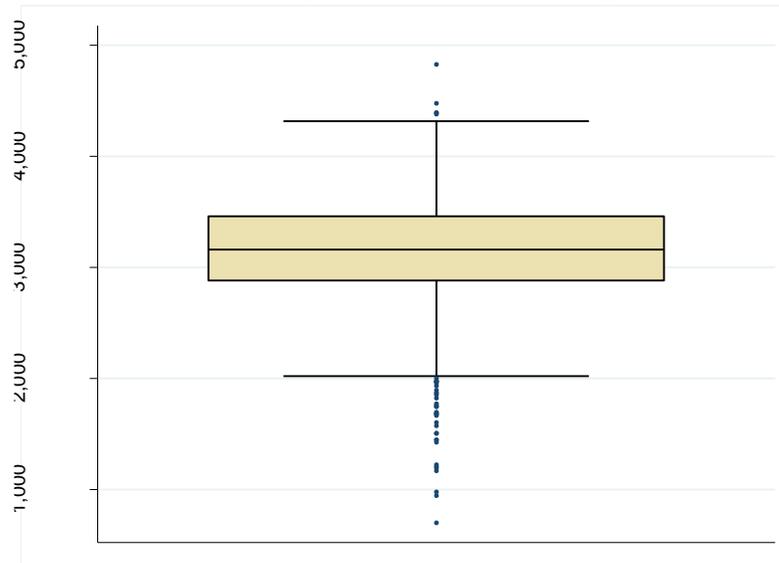
Figura 6. Edad gestacional de los pacientes con tamizaje metabólico neonatal.



La mediana del peso al nacer fue de 3160 g, con un RIC entre 2880 g y 3457 g. Los valores atípicos en el extremo inferior corresponden a pesos al nacer menores a 2000 g, lo que sugiere la presencia de recién nacidos con bajo peso al nacer (<2500

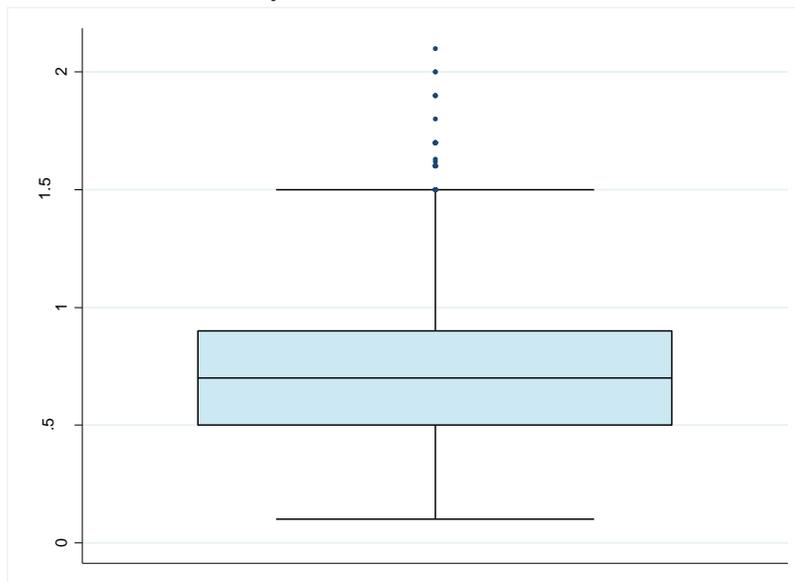
g), algunos de ellos en el rango de muy bajo peso al nacer (<1500 g). Por otro lado, en el extremo superior se observan valores que superan los 4500 g (Ver Figura 7).

Figura 7. Peso al nacer de los pacientes con tamizaje metabólico neonatal.



El tamizaje para fenilcetonuria se realizó en 824 neonatos, lo que representa el 84.08% de la muestra. La mediana del nivel de fenilalanina fue de 0.7 mg/dL, con un RIC de 0.5 a 0.9 mg/dL, y valores mínimos y máximos de 0.1 a 2.1 mg/dL (Ver Figura 8). En todos los casos, el resultado fue negativo.

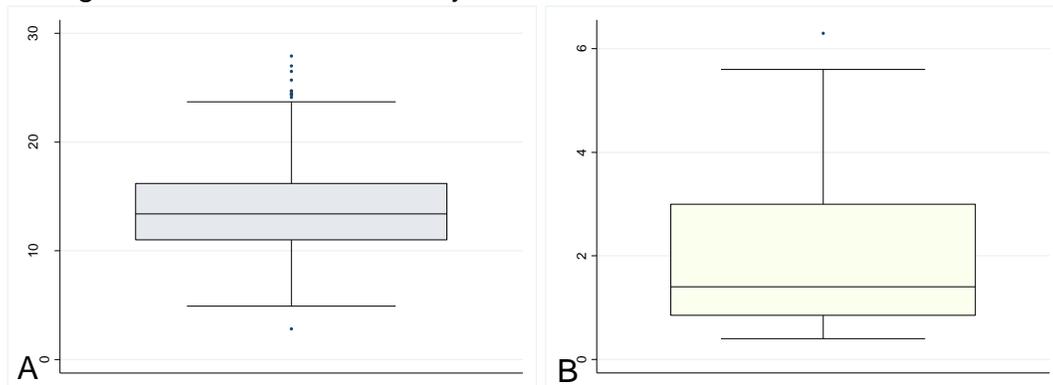
Figura 8. Resultados tamizaje metabólico neonatal- Fenilcetonuria.



El tamizaje para galactosemia se realizó en 825 pacientes (84.18%), de los cuales el 97.45% fueron evaluados mediante la actividad enzimática, mientras que el

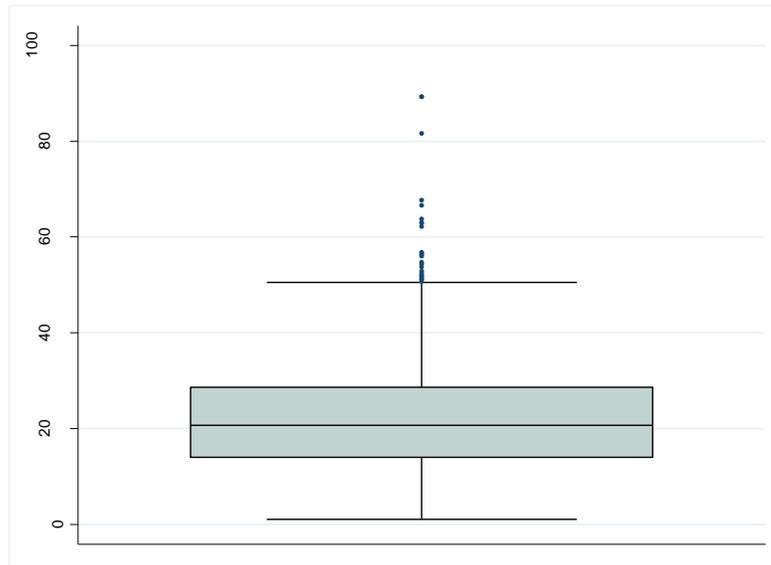
porcentaje restante se analizó a través de la cuantificación de galactosa total. La mediana de la actividad enzimática fue de 13.4 U/gr, con un RIC de 11 a 16.2 U/gr (Ver Figura 9A). Por su parte, la mediana de los niveles de galactosa total fue de 1.4 mg/dL, con un RIC de 0.85 a 3 mg/dL (Ver Figura 9B). En todos los casos, el resultado fue negativo.

Figura 9. Resultados tamizaje metabólico neonatal- Galactosemia.



El tamizaje para fibrosis quística fue llevado a cabo en 824 neonatos (84.08%). La mediana del nivel de tripsinógeno fue de 20.69 ng/ml, con un RIC de 14 a 28.65 ng/ml, y valores mínimos y máximos de 1 a 30 ng/ml (Ver Figura 10). Se identificaron 3 casos positivos, lo que representa una incidencia acumulada de 1 caso por cada 1623 nacimientos.

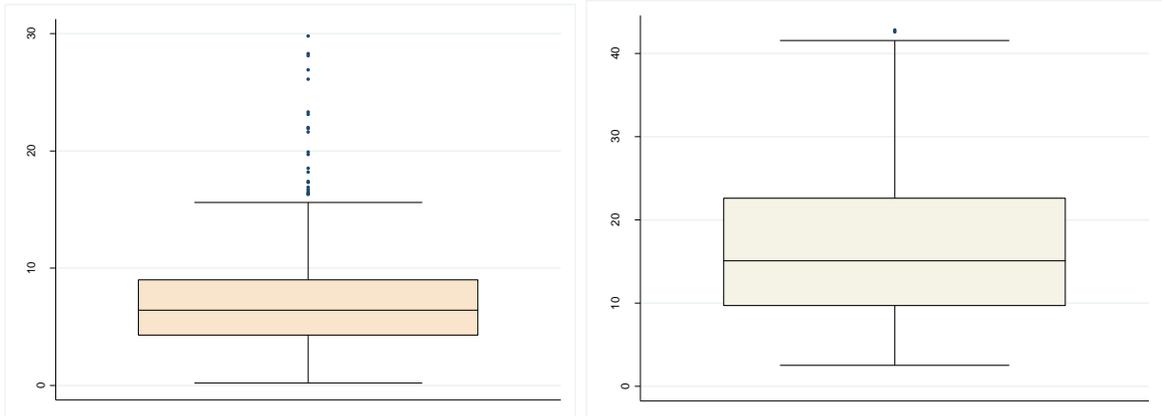
Figura 10. Resultados tamizaje metabólico neonatal- Fibrosis quística.



El tamizaje para HSC se realizó en 822 neonatos (83.87%), utilizando dos puntos de corte diferente debido a un cambio en la tecnología. La mediana de los niveles

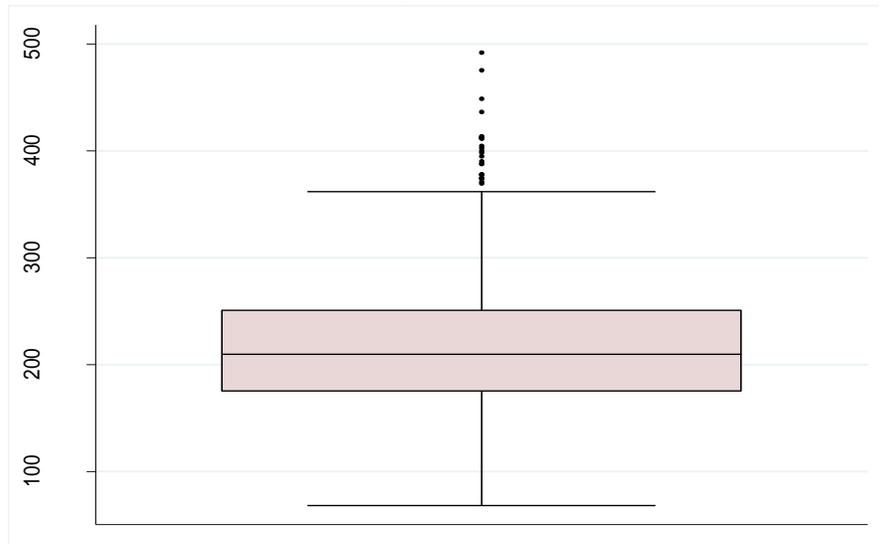
de 17-hidroxiprogesterona fue de 6.4 nmol/L (RIC: 4.3 a 9 nmol/L) y de 15.08 ng/mL (RIC: 9.7 a 22.6 ng/mL) (Ver Figuras 11A y 11B). No se identificaron casos positivos.

Figura 11. Resultados tamizaje metabólico neonatal- Hiperplasia Suprarrenal Congénita.



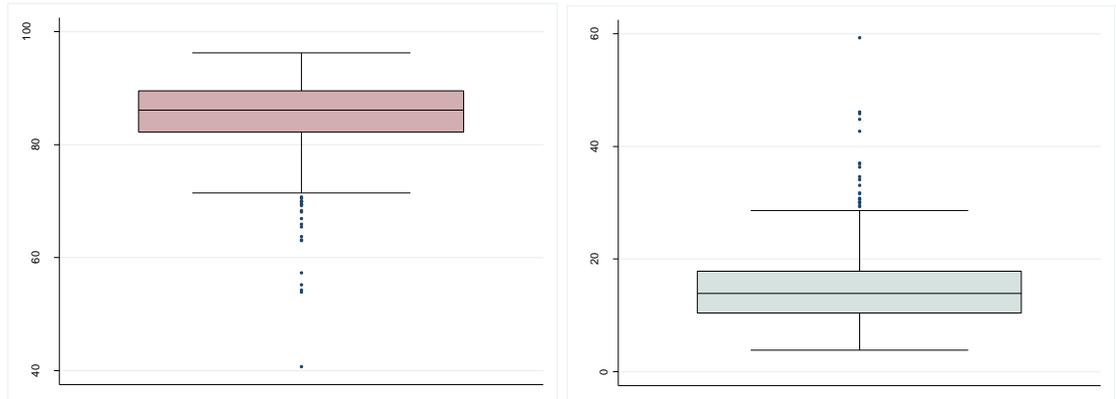
El tamizaje para déficit de biotinidasa se realizó en 824 neonatos, lo que representa el 84.08% de la muestra. La mediana de los niveles de biotinidasa fue de 209.7 umol/dL, con un RIC de 175.15 a 250.85 umol/dL, y valores mínimos y máximos de 68.3 a 492.1 umol/dL (Ver Figura 12). En todos los casos, el resultado fue negativo.

Figura 12. Resultados tamizaje metabólico neonatal- Déficit de biotinidasa.



El tamizaje de los defectos de la hemoglobina fue realizado en 823 neonatos, lo que representa el 83.97% de la muestra. Se identificó un paciente con rasgo falciforme (HbFAS), lo que representa una incidencia de 1 caso por cada 4878 nacimientos. No se identificó HbA2, ni tampoco otras hemoglobinas anormales (C y E). La mediana del porcentaje de HbF fue de 86.1% (RIC: 82.2 a 89.5 %) y de HbA 13.9% (RIC: 10.4 a 17.8) (Ver Figuras 13A y 13B).

Figura 13. Resultados tamizaje metabólico neonatal- Defectos de la hemoglobina.



Finalmente, no se contó con información sobre la confirmación diagnóstica de los casos con tamizaje positivo para fibrosis quística y hemoglobinopatías.

### 13.DISCUSIÓN

Los programas de tamizaje neonatal se constituyen como una estrategia de salud pública destacada, ya que contribuyen a mitigar la carga asistencial derivada de las enfermedades detectadas. Desde la década de 1960, numerosos países han implementado programas de cribado neonatal que, en las naciones desarrolladas, se han consolidado como universales, bien estructurados y con resultados destacados. No obstante, aún queda un largo camino por recorrer, especialmente en los países en desarrollo(83). El presente estudio analizó el programa de tamizaje metabólico neonatal del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva.

La cobertura del tamizaje metabólico neonatal en nuestro estudio fue del 20.12% del total de nacimientos atendidos en el HUHMP y del 3,13 % del total de nacimientos registrados en el departamento del Huila, entre enero de 2022 y diciembre de 2023. Esto pudo deberse a diferentes factores como el hecho de que el programa se encontraba en fase inicial de implementación al momento de la evaluación, lo que implica desafíos propios de su puesta en marcha, como la organización de procesos administrativos, logísticos y asistenciales, así como su articulación con las Rutas Integrales de Atención en Salud. Además, la baja sensibilización del personal de salud y de las familias sobre la importancia del tamizaje pudo haber influido negativamente en su aplicación, especialmente considerando que, en la mayoría de los casos, la prueba debe realizarse luego del alta hospitalaria, lo que exige un retorno voluntario por parte de los cuidadores. Para abordar esta situación, se recomienda fortalecer la educación y sensibilización de profesionales y cuidadores, establecer protocolos claros que aseguren la programación y seguimiento oportuno del tamizaje, e integrar el programa en las actividades rutinarias de puericultura y promoción de la salud, garantizando su sostenibilidad.

Al comparar con los datos de la literatura, nuestro porcentaje de cobertura es considerablemente inferior al reportado en otros programas de tamizaje neonatal tanto a nivel nacional como en América Latina. El estudio de Lince Rivera et al.(84), realizado en una institución de cuarto nivel en Bogotá, evidenció una cobertura del 43.9%, mientras que, en Ecuador, Ortiz Rubio et al. (2015) informaron una cobertura del 64.92%(85). En contraste, países como Estados Unidos y Alemania han reportado coberturas superiores al 95%, gracias a la implementación de sistemas de tamizaje obligatorios y estructurados(86,87). Esta diferencia pone de manifiesto los desafíos que enfrentan los países latinoamericanos, donde las limitaciones en infraestructura y acceso dificultan la expansión y efectividad de los programas de tamizaje neonatal.

El momento de la toma de la muestra de sangre es un parámetro clave para interpretar con precisión los resultados de las pruebas de tamizaje metabólico en

recién nacidos(88). Este estudio encontró que el 62.45% de las muestras fueron obtenidas entre las 24 y 48 horas, según las recomendaciones actuales(89). La recolección dentro de este intervalo de tiempo es fundamental. Estudios han demostrado que la toma de muestra antes de las 24 horas puede generar falsos positivos, mientras que retrasos más allá de las 48 horas pueden comprometer el inicio oportuno del tratamiento(88,90). Asimismo, la adherencia a este periodo óptimo de recolección, refleja la capacitación del personal de salud y la efectividad de los protocolos de tamizaje neonatal implementados en la institución.

Factores como el desconocimiento materno sobre la importancia del tamizaje metabólico neonatal influyen significativamente en el acceso oportuno de los recién nacidos a estas pruebas. El estudio realizado por Bautista Atiaja et al.(91), revela que un alto porcentaje de gestantes (87.5%) posee un conocimiento medio o bajo sobre estas pruebas. Esta falta de información puede generar una baja percepción de la necesidad del tamizaje, lo que podría derivar en diagnósticos tardíos y en la ausencia de intervenciones oportunas. Igualmente, el conocimiento del personal de salud en estos programas es fundamental para asegurar la realización oportuna y adecuada de las pruebas (92).

La incidencia de enfermedades metabólicas detectadas mediante el tamizaje neonatal varía entre regiones y puede estar influenciada por múltiples factores como los antecedentes genéticos de la población, la consanguinidad, la capacidad de detección de las tecnologías y las estrategias de diagnóstico de cada país. En nuestro análisis se identificaron tres resultados anormales de IRT, los cuales no corresponden a un diagnóstico confirmado de FQ. Esto representa una incidencia de un caso sospechoso por cada 1.623 recién nacidos. Es importante destacar que un valor elevado de IRT (>60 ng/mL) puede estar asociado a diversas causas, por lo que se recomienda realizar una segunda determinación o pruebas confirmatorias, como el test del sudor o el análisis del gen CFTR. En caso de confirmarse el diagnóstico, el paciente debe ser remitido para un abordaje multidisciplinario (que incluya genética, pediatría, neumología, gastroenterología y nutrición), idealmente en centros especializados en fibrosis quística (93).

En contraste con los resultados locales, a nivel mundial la incidencia de FQ varía entre 1 en 2913 y 1 en 8403 recién nacidos (94–96). En Latinoamérica, un estudio publicado en Brasil por Zanini et al.(97) reportó 1 caso por cada 6665 recién nacidos, mientras que, en Colombia, Bernal et al.(98) no detectaron casos en una muestra de 10.074 recién nacidos tamizados. Por otro lado, Lince Rivera et al.(84) encontraron que 0.4% de 543 neonatos, presentaron resultados anormales en la prueba de tripsinógeno inmunorreactivo.

En cuanto a las hemoglobinopatías, se identificó un caso de rasgo falciforme, que representa una incidencia de 1 por cada 4878 recién nacidos tamizados. En contraste, el estudio de Velasco-Aznar et al. (99), en una muestra de 10.442 neonatos, detectó 47 casos de heterocigotos para hemoglobinopatías, con una

incidencia de 1 por cada 230 recién nacidos. En nuestro análisis no se detectaron casos positivos para fenilcetonuria, galactosemia, HSC, ni déficit de biotinidasa.

Una de las principales limitaciones de este estudio fue que únicamente se incluyeron los pacientes nacidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. No obstante, es importante destacar que el laboratorio clínico del hospital, al ser un laboratorio de referencia, también procesa muestras de tamizaje de neonatos nacidos en otros centros asistenciales. Según el informe de gestión 2024, entre los años 2022 y 2023 se realizaron en promedio 3497 tamizajes metabólicos, de los cuales solo el 28.02 % correspondieron a pacientes nacidos en la institución, mientras que el 71.98 % fueron de origen extrainstitucional(81). Por tanto, la exclusión de estos últimos podría haber llevado a una subestimación en la cantidad total de resultados positivos detectados.

A su vez, se identificó que al menos el 15.96% de los neonatos tamizados no completaron el cribado básico para las seis enfermedades establecidas, lo que podría afectar la detección temprana y el manejo oportuno de estas patologías. Otra limitación fue la imposibilidad de verificar si los pacientes con resultados positivos en el tamizaje, accedieron a los exámenes complementarios necesarios para confirmar el diagnóstico. La ausencia de protocolos uniformes para la derivación y seguimiento de neonatos con resultados alterados puede conllevar a retrasos en el diagnóstico definitivo y en la instauración de terapias específicas. Esto es importante, ya que la eficacia del tamizaje metabólico no solo depende de la detección temprana, sino también de un manejo integral post diagnóstico(100).

A pesar de lo anterior, es importante destacar que este estudio representa la primera investigación de su tipo en la región. Hasta el momento, no se han publicado datos sobre el tamizaje metabólico neonatal a nivel local. Asimismo, la información disponible sobre esta temática en Colombia y Latinoamérica es limitada, lo que resalta la importancia de este trabajo como un aporte significativo al conocimiento en esta área. Además, nos brinda información clave para la toma de decisiones, destacando la necesidad de mejorar la accesibilidad, equidad y eficacia de estas intervenciones.

Con base en los hallazgos del estudio, se recomienda implementar estrategias institucionales orientadas a aumentar la cobertura del TMNB. Entre ellas, se destaca implementar el TMNB como un procedimiento obligatorio antes del egreso hospitalario en todos los neonatos, la capacitación continua del personal de salud en cuanto a las indicaciones, importancia del TMNB, tiempos y técnicas adecuadas para la toma de muestras, consecuencias clínicas de las enfermedades detectadas, así como en el manejo de resultados sospechosos o positivos, y su adecuada derivación con un acceso priorizado a pruebas confirmatorias.

De igual forma, es fundamental desarrollar estrategias de educación dirigidas a madres y cuidadores, enfocadas en explicar el propósito del tamizaje, la importancia

de realizarlo en el momento oportuno, fomentar el reclamo activo de resultados y sensibilizar sobre el impacto de un diagnóstico temprano. Se recomienda fortalecer los sistemas de información y trazabilidad, garantizando el adecuado registro y seguimiento de los casos. Finalmente, es necesario establecer una ruta clara de confirmación diagnóstica, seguimiento y acompañamiento interdisciplinario para los casos confirmados.

## 14. CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra que la implementación del tamizaje metabólico neonatal aun presenta bajos niveles de cobertura para los neonatos nacidos en nuestra institución. La identificación de barreras administrativas, logísticas y de acceso, debe ser una prioridad en futuras investigaciones para comprender las causas de esta baja cobertura, y plantear soluciones efectivas que garanticen la universalidad en el acceso a esta intervención de alto impacto en salud pública, tal como lo establece la ley 1980 de 2019. Del mismo modo, es importante establecer estrategias de sensibilización y educación tanto para las familias como para el personal de salud, con el objetivo de asegurar que la toma de muestras se realice en los tiempos recomendados por las guías nacionales e internacionales, minimizando la posibilidad de falsos positivos o negativos. Por último, es importante destacar que el tamizaje metabólico neonatal debe ir acompañado de mecanismos de seguimiento clínico multidisciplinario para pacientes con resultados positivos, que permitan una confirmación diagnóstica oportuna y el acceso a tratamientos especializados tempranos, que contribuyan a mejorar su calidad de vida y la de sus familias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Mortalidad neonatal 2024 [Internet]. [Citado 20 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/newborn-mortality>.
2. Organización mundial de la salud. 58ª asamblea mundial de la salud: resoluciones y decisiones [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2005 [citado 09 de diciembre de 2023]. Disponible en: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA58-REC1/A58\\_2005\\_REC1-sp.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58-REC1/A58_2005_REC1-sp.pdf).
3. Ley 1980/2019, del 26 de Julio, “Por medio de la cual se crea el programa de tamizaje neonatal en Colombia”. Congreso nacional. Republica de Colombia. [Internet] [citado 09 de diciembre de 2023] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IGUB/ley-1980-de-2019.pdf>.
4. Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible [Internet] 2015. [citado 09 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>.
5. Ministerio de Salud y Protección Social. Indicadores básicos de salud 2023. Situación de salud en Colombia. [Internet] [citado 20 de mayo de 2025] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/indicadores-basicos-salud-2023.pdf>.
6. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Cuadro 5 Defunciones de menores de un año por grupos de edad y sexo según departamento de residencia de la madre y grupos de causas de defunción (Lista de causas agrupadas 6/67 CIE 10 DE OPS). 2024. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/defunciones-no-fetales/defunciones-no-fetales-2024>.
7. Instituto Nacional de Salud. Actualización de las recomendaciones técnicas y operativas para laboratorios de tamizaje neonatal. Junio de 2022. [Internet] [citado 09 de diciembre de 2023] Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/Actualizacion-tecnica-operativa-tamizaje-neonatal.pdf>.
8. A. JFC, Giugliani R. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2015;26(4):483–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015000966>
9. Couce ML, Lorenzo JRF, Fraga JM. Manifestaciones en el periodo neonatal de los errores innatos del metabolismo. Junta Directiva de la Asociación Española de Pediatría. 2002;197.

10. Rodríguez S, Silva JS, Velasco L, Zuluaga A. Panorama mundial del tamizaje neonatal, ¿ cuál es la situación en Colombia. *Semilleros Med.* 2019;13(1):105–18.
11. Campos Hernández D. Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización. *Revista Panamericana de Salud Publica.* 2010;27(4):309–17.
12. Rosselli D, Rueda JD, Ruiz-Patiño A. Análisis de costos de la tamización neonatal universal mediante espectrometría de masas en tándem para errores innatos del metabolismo en Colombia. *Pediatrics (Bucur).* 2014;47(3):68–73.
13. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics.* 1963;32(3):338–43.
14. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr.* 1975;86(5):670–4.
15. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principles and practice of screening for disease. 1968;
16. 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. *Bull World Health Organ.* 2008;86(4):317–9.
17. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias Guía de práctica clínica. Detección de anomalías congénitas en el recién nacido. 2013 - Guía No.03. [Internet] [citado 09 de diciembre de 2023] Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC\\_Completa\\_Anom\\_Conge.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Completa_Anom_Conge.pdf).
18. Resolución 3280/2018, del 02 de agosto. “ Lineamientos técnicos y operativos de la Ruta Integral de Atención para la Promoción y Mantenimiento de la Salud y la Ruta Integral de Atención en Salud para la Población Materno Perinatal”. MInisterio de Salud y Proteccion Social. [Internet] [citado 09 de diciembre de 2023] Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%203280%20de%2020183280.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%203280%20de%2020183280.pdf).
19. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):36.
20. Wiedemann A, Oussalah A, Jeannesson É, Guéant JL, Feillet F. La phénylcétonurie-De la diététique à la thérapie génique. *médecine/sciences.* 2020;36(8–9):725–34.
21. Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour IS, Elhawary EN, Gaboon N, Dandini M, et al. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Hum Genomics.* 2022;16(1):1–17.
22. Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA). Boletín epidemiológico semanal: Comportamiento de la notificación al Sivigila de las enfermedades huérfanas - Raras, Colombia, 2016 hasta SE 04 de 2021 [Internet]. [citado 4 de abril de 2025]. Disponible en: chrome-

extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021\_Boletin\_epidemiologico\_semana\_7.pdf .

23. Chen HF, Rose AM, Waisbren S, Ahmad A, Prosser LA. Newborn screening and treatment of phenylketonuria: projected health outcomes and cost-effectiveness. *Children*. 2021;8(5):381.
24. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–56.
25. Lichter-Konecki U, Vockley J. Phenylketonuria: current treatments and future developments. *Drugs*. 2019;79(5):495–500.
26. Manta-Vogli PD, Dotsikas Y, Loukas YL, Schulpis KH. The phenylketonuria patient: a recent dietetic therapeutic approach. *Nutr Neurosci*. 2020;23(8):628–39.
27. Succio M, Sacchetti R, Rossi A, Parenti G, Ruoppolo M. Galactosemia: Biochemistry, molecular genetics, newborn screening, and treatment. *Biomolecules*. 2022;12(7):968.
28. Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. *Metabolism*. 2018;83:188–96.
29. Godoy-Salgado C, Sabillón-Mendoza A, Zárate-Mondragón F, Toro-Monjaraz E, Cadena-León J, Ignorosa-Arellano K, et al. Galactosemia: revisión de la bibliografía. *Acta Pediátrica de México*. 2021;42(1):27–43.
30. Timson DJ. The molecular basis of galactosemia—Past, present and future. *Gene*. 2016;589(2):133–41.
31. Cerone J, Rios A. Galactosemia. *Pediatr Rev [Internet]*. 2019 Oct 1;40(Supplement\_1):24–7. Available from: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0150>
32. Badiu Tişa I, Achim AC, Cozma-Petruţ A. The Importance of Neonatal Screening for Galactosemia. *Nutrients*. 2022;15(1):10.
33. Kotb MA, Mansour L, Shamma RA. Screening for galactosemia: is there a place for it? *Int J Gen Med*. 2019;193–205.
34. Timson DJ. Therapies for galactosemia: A patent landscape. *Pharm Pat Anal*. 2020;9(2):45–51.
35. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 2023 Nov 1;389(18):1693–707. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2216474>
36. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA*. 2023;329(21):1859–71.
37. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(3):456–62.
38. Polgreen PM, Comellas AP. Clinical phenotypes of cystic fibrosis carriers. *Annu Rev Med*. 2022;73:563–74.

39. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cellular and molecular life sciences*. 2017;74(1):129–40.
40. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020;109(5):893–9.
41. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J Pediatr*. 2017;181:S4–15.
42. López-Valdez JA, Aguilar-Alonso LA, Gándara-Quezada V, Ruiz-Rico GE, Ávila-Soledad JM, Reyes AA, et al. Cystic fibrosis: current concepts. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78(6):584–96.
43. Ringshausen FC, Hellmuth T, Dittrich A. Evidence-based treatment of cystic fibrosis. *Internist (Berl)*. 2020;61:1212–29.
44. Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic Fibrosis Modulator Therapies. *Annu Rev Med*. 2023;74:413–26.
45. Allen L, Allen L, Carr SB, Davies G, Downey D, Egan M, et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat Commun*. 2023;14(1):693.
46. Miller WL, White PC. A brief history of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(6):529–45.
47. Török D. Congenital adrenal hyperplasia. *Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes*. 2019;245–60.
48. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*. 2023;401(10372):227–44.
49. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia—current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr Rev*. 2022;43(1):91–159.
50. Mallappa A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(6):337–52.
51. Canda E, Kalkan Uçar S, Çoker M. Biotinidase deficiency: prevalence, impact and management strategies. *Pediatric Health Med Ther*. 2020;127–33.
52. Wolf B. Biotinidase Deficiency Synonym: Late-Onset Multiple Carboxylase Deficiency. *Gene Reviews*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322>. 2016;
53. Leon-Del-Rio A. Biotin in metabolism, gene expression, and human disease. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):647–54.
54. Tankeu AT, Van Winckel G, Elmers J, Jaccard E, Superti-Furga A, Wolf B, et al. Biotinidase deficiency: What have we learned in forty years? *Mol Genet Metab*. 2023;138(4):107560.
55. Saleem F, Soos MP. Biotin Deficiency. [Updated 2023 Feb 20]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547751/>.
56. Porta F, Pagliardini V, Celestino I, Pavanello E, Pagliardini S, Guardamagna O, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency: A

- 30-year single center experience. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;13:80–2.
57. Jiménez-Cobo C, Sebastián-Pérez E, Sevilla-Navarro J. Hemoglobinopatías: talasemia y drepanocitosis. *Pediatría Integral.* 2021;25(5):241.
  58. Sani A, Khan MI, Shah S, Youli T, Zha G, Fan L, et al. Diagnosis and Screening of Abnormal Hemoglobins. *Clinica Chimica Acta.* 2023;117685.
  59. Vlachadis N, Vrachnis N. A Review of Sickle Cell Disease. *JAMA [Internet].* 2022 Nov 15;328(19):1979. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.16732>
  60. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease [Internet].* 2019 Jan 24;14(1):263–92. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838>
  61. Colombatti R, Birkegård C, Medici M. PB2215: GLOBAL EPIDEMIOLOGY OF SICKLE CELL DISEASE: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW. *Hemasphere [Internet].* 2022;6. Available from: [https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/06003/pb2215\\_\\_global\\_epidemiology\\_of\\_sickle\\_cell.2085.aspx](https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/06003/pb2215__global_epidemiology_of_sickle_cell.2085.aspx)
  62. Inusa BPD, Hsu LL, Kohli N, Patel A, Ominu-Evbota K, Anie KA, et al. Sickle cell disease—genetics, pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Int J Neonatal Screen.* 2019;5(2):20.
  63. Bender MA, Carlberg K. Sickle Cell Disease. 2003 Sep 15 [Updated 2025 Feb 13]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews® [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>.
  64. Tisdale JF, Thein SL, Eaton WA. Treating sickle cell anemia. *Science (1979) [Internet].* 2020 Mar 13;367(6483):1198–9. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.aba3827>
  65. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD.  $\beta$ -Thalassemyias. *New England Journal of Medicine [Internet].* 2021 Feb 24;384(8):727–43. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2021838>
  66. Cao A, Galanello R. Beta-thalassaemia. *Genetics in Medicine [Internet].* 2010 Feb 1;12(2):61–76. Available from: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181cd68ed>
  67. Somervaille T. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. *J R Soc Med.* 2001 Nov;94(11):602–3. PMID: PMC1282256.
  68. Tari K, Valizadeh Ardalan P, Abbaszadehdibavar M, Atashi A, Jalili A, Gheidishahran M. Thalassaemia an update: molecular basis, clinical features and treatment. *International Journal of Biomedicine and Public Health [Internet].* 2018;1(1):48–58. Available from: [http://www.ijbmph.com/article\\_56102.html](http://www.ijbmph.com/article_56102.html)

69. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008;86(6):480–7.
70. Hossain MS, Raheem E, Sultana TA, Ferdous S, Nahar N, Islam S, et al. Thalassemias in South Asia: clinical lessons learnt from Bangladesh. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017;12(1):93. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0643-z>
71. Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management. Cambridge University Press; 2009.
72. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of  $\beta$ -thalassemia. *Eur J Haematol* [Internet]. 2020 Dec 1;105(6):692–703. Available from: <https://doi.org/10.1111/ejh.13512>
73. Danjou F, Anni F, Galanello R. Beta-thalassemia: from genotype to phenotype. *Haematologica.* 2011 Nov;96(11):1573-5. doi: 10.3324/haematol.2011.055962. PMID: 22058279; PMCID: PMC3208672.
74. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *The Lancet* [Internet]. 2018 Jan 13;391(10116):155–67. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31822-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31822-6)
75. Musallam KM, Taher AT, Karimi M, Rachmilewitz EA. Cerebral infarction in  $\beta$ -thalassemia intermedia: breaking the silence. *Thromb Res.* 2012 Nov;130(5):695-702. doi: 10.1016/j.thromres.2012.07.013. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22857801.
76. Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, Fucharoen S, Paiboonsukwong K. Update in Laboratory Diagnosis of Thalassemia. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2020;Volume 7-2020. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/molecular-biosciences/articles/10.3389/fmolb.2020.00074>
77. Saliba AN, Harb AR, Taher AT. Iron chelation therapy in transfusion-dependent thalassemia patients: current strategies and future directions. *J Blood Med.* 2015 Jun 17;6:197-209. doi: 10.2147/JBM.S72463. PMID: 26124688; PMCID: PMC4476479.
78. Farmakis D, Porter J, Taher A, Domenica Cappellini M, Angastiniotis M, Eleftheriou A, et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. *Hemasphere* [Internet]. 2022;6(8). Available from: [https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2022/08000/2021\\_Thalassaemia\\_International\\_Federation.6.aspx](https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2022/08000/2021_Thalassaemia_International_Federation.6.aspx)
79. de Helsinki D, Association WM. Declaracion de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos Tokio-Japón: Asociación Médica Mundial. 1975;
80. Ministerio de Salud. Resolución N° 008430. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá: Ministerio de Salud; 1993. p. 1- 12.

81. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Informe de gestión vigencia 2024 [Internet]. Neiva: Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo; 2024 [citado 4 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://hospitalneiva.gov.co/atencion-al-ciudadano/transparencia-y-acceso-a-informacion-publica/informes-ejecutivos-de-gestion-2/>.
82. Observatorio de Salud del Huila (OSHU). Nacimientos departamento del Huila y Municipios 2005-2024 [Internet]. Gobernación del Huila; 2024. [citado 4 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.huila.gov.co/observatoriosalud/publicaciones/13485/nacimientos/>.
83. Castiñeras DE, Couce ML, Marin JL, González-Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. In: *Anales de Pediatría*. Elsevier; 2019. p. 128-e1.
84. Lince I, Lince-Rivera C, Portilla VM, Obando FS, Cepeda AMB, Marroquín SMN, et al. Resultados del tamizaje neonatal en una institución de cuarto nivel en Bogotá (Colombia). *Universitas Medica*. 2023;64(1).
85. Ortiz Rubio A, Villacís Guerrero B, Jara Muñoz E, Narváez Olalla A, Prócel Egüez P. 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.
86. Lüders A, Blankenstein O, Brockow I, Ensenauer R, Lindner M, Schulze A, et al. Neonatal screening for congenital metabolic and endocrine disorders: Results from Germany for the years 2006–2018. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(7):101.
87. Powell CM. Newborn Screening and Long-term Outcomes. *Pediatrics* [Internet]. 2020 Nov 1;146(5):e2020023663. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-023663>
88. Peng G, Tang Y, Cowan TM, Zhao H, Scharfe C. Timing of Newborn Blood Collection Alters Metabolic Disease Screening Performance. *Front Pediatr* [Internet]. 2021;Volume 8-2020. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2020.623184>
89. Hannon WH, Baily CM, Bartoshesky LE, Davin B, Hoffman GL, King PP, et al. Blood collection on filter paper for newborn screening programs; approved standard. NBS01-A6 sixth ed: CLSI. 2013;
90. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJC, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. In: *Seminars in perinatology*. Elsevier; 2015. p. 171–87.
91. Atiaja N, Nieto M. Conocimiento del Tamizaje Metabólico Neonatal en Mujeres Embarazadas. *Salud, Ciencia y Tecnología*. 2022 Sep 20;2:74.

92. Borja AML, Chávez JAG. Importancia de la capacitación en lo toma adecuada del tamizaje metabólico neonatal por parte del personal de enfermería. *Anatomía Digital*. 2024;7(3):6–19.
93. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística. Guía No. 38. Bogotá (Colombia): Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
94. Luo H, Wang J, Chen J, Yi H, Yang X, Peng Y, et al. Prevalence of inherited metabolic disorders among newborns in Zhuzhou, a southern city in China. *Front Genet*. 2024;15:1197151.
95. Alonso-Ramos MJ, Tellería JJ, Izquierdo I, Samaniego R, Fernández I. ePS01. 4 Cystic fibrosis neonatal screening in Castilla-León (Spain), a fifteen years experience. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14:S42.
96. Scotet V, De Braekeleer M, Roussey M, Rault G, Parent P, Dagorne M, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Brittany, France: assessment of 10 years' experience and impact on prenatal diagnosis. *The Lancet*. 2000;356(9232):789–94.
97. Maciel LMZ, Magalhães PKR, Ciampo IRL Del, Sousa MLB de, Fernandes MIM, Sawamura R, et al. The first five-year evaluation of cystic fibrosis neonatal screening program in São Paulo State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2020;36(10):e00049719.
98. Bernal JE, Tamayo ML, Briceño I, Benavides E. Tamizaje neonatal en Colombia: la experiencia de un programa privado en Bogotá. *Biomédica [Internet]*. 2024 Mar 31;44(1):102–7. Available from: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/6911>
99. Velasco-Aznar A, Rendón-Macías ME, Silva-Ramírez H, Gerardo-Del Hoyo MN, Cruz-Camino H, Cantú-Reyna C, et al. Resultados del programa de tamiz metabólico en un hospital privado de la Ciudad de México. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2024;90(6):221–6.
100. Mütze U, Garbade SF, Gramer G, Lindner M, Freisinger P, Grünert SC, et al. Long-term outcomes of individuals with metabolic diseases identified through newborn screening. *Pediatrics*. 2020;146(5).

# ANEXOS

## Anexo A. Acta de Aprobación

	<b>FORMATO</b>	<b>FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2024</b>
	<b>ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN.</b>	<b>VERSIÓN: 03</b>
		<b>CÓDIGO: GDI-INV-F-001A</b>
		<b>PÁGINA: 2 de 2</b>

3. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.
4. El investigador principal y coinvestigadores deberá:
  - a. Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto; estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del Comité de Ética, Bioética e Investigación de la institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.
  - b. Avisar cualquier situación imprevista que considere que implica riesgo para los sujetos, la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
  - c. Poner en conocimiento del Comité toda la información nueva e importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo - beneficio de los sujetos participantes.
  - d. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
  - e. Brindar información que el comité de ética bioética e investigación le llegue a solicitar.
  - f. Presentar un informe anual del proyecto si el tiempo para su desarrollo es superior a un (1) año.
  - g. Comprometerse a presentar un artículo a una revista científica, refiriendo al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo como entidad participante y patrocinadora de la investigación.
  - h. Informar de manera escrita al Comité de Ética, Bioética e Investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo si el proyecto avalado va a participar en un evento académico.
  - i. Cualquier modificación al proyecto y a los formatos aprobados, deberán ser sometidos a evaluación por parte del comité. El comité considera cualquier cambio sin notificación y aprobación como una falta al cumplimiento del aval ético.

Nombre del Investigador principal: Arlez Muñoz Uribe



**Dra. Martha Rocío Vega Vega.**  
**Firma presidente Comité de Ética,**  
**Bioética e Investigación.**  
**HUHMP.**

Corazón para Servir!  
Calle 9 No. 15-25 Call center: 608-8715907  
Línea Gratuita: 018000957878 Correo Institucional: Hospital.universitario@huhmp.gov.co  
Facebook: ESE Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Twitter: @HUNeiva  
Instagram: hospital Universitario Neiva. YouTube: hospital Universitario Neiva  
[www.hospitalneiva.gov.co](http://www.hospitalneiva.gov.co)  
Neiva – Huila - Colombia