

<https://doi.org/10.18233/apm.v44i6.2775>

Momento óptimo para la toma de muestra de sangre para el tamiz neonatal metabólico

Optimal time for blood sample collection for newborn metabolic screening.

Marcela Vela Amieva

INTRODUCCIÓN

El tamiz neonatal metabólico es un método importante para la detección temprana de enfermedades congénitas y su utilidad ha sido ampliamente demostrada.¹⁻⁴ El tamiz neonatal metabólico no es una simple prueba de laboratorio, sino un complejo sistema con reglas y principios, que consta de múltiples componentes: organización y administración, selección y evaluación del panel de enfermedades a tamizar, comunicación, aseguramiento de la calidad, diagnóstico, tratamiento y seguimiento médico, asesoramiento genético, evaluación del programa, capacitación, educación y financiamiento continuo, entre otros.⁵⁻⁸

Uno de los puntos clave para asegurar el éxito de los programas de tamiz neonatal metabólico es decidir el momento ideal para la obtención de la muestra de sangre del recién nacido.^{2,9} Además, conocer la edad ideal en la que debe tomarse la muestra es una de las dudas que con mayor frecuencia tiene el personal de salud, por lo que es fundamental actualizar los conocimientos para saber cuándo debe recolectarse la muestra, y conocer los riesgos, beneficios, ventajas y desventajas de obtenerla a determinada edad.

La edad sugerida para obtener la muestra de sangre en papel filtro (tarjeta de Guthrie) para el tamiz neonatal metabólico está en función de los estudios de maduración del recién nacido, especialmente consi-

Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Recibido: 03 de agosto de 2023

Aceptado: 19 de octubre de 2023

Correspondencia

Marcela Vela Amieva
dravelaamieva@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Vela-Amieva M. Momento óptimo para la toma de muestra de sangre para el tamiz neonatal metabólico. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (6): 491-498.

derando la estabilidad de los sistemas endocrino y metabólico, y en la revisión empírica del desempeño de los programas de tamiz neonatal metabólico.¹⁰

En el lineamiento mexicano de tamiz neonatal metabólico, publicado en el 2010, se estableció que la muestra de sangre del recién nacido debe recolectarse entre el tercero y quinto día de vida extrauterina, es decir, entre las 72 y 120 horas después del nacimiento.¹¹ Esta disposición en su momento sustituyó a la toma de muestra del cordón umbilical para hipotiroidismo congénito¹² y fue implementada según la ampliación del panel de enfermedades, para incluir la detección de fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia, fibrosis quística y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.¹³ Sin embargo, los avances científicos y tecnológicos mundiales han conseguido técnicas analíticas de mayor sensibilidad y especificidad, por ejemplo: la espectrometría de masas en tándem (MSMS), que permiten tomar muestras más tempranas, con el subsiguiente aumento de la ventana de oportunidad de detección temprana, es decir, si se obtienen las muestras de manera más oportuna, el tiempo total del procedimiento se acorta, los resultados estarán más pronto y, teóricamente, los niños afectados llegarán en el tiempo adecuado para recibir la atención médica correspondiente y, efectivamente, prevenir o atenuar los daños a la salud.^{14,15} **Figura 1**

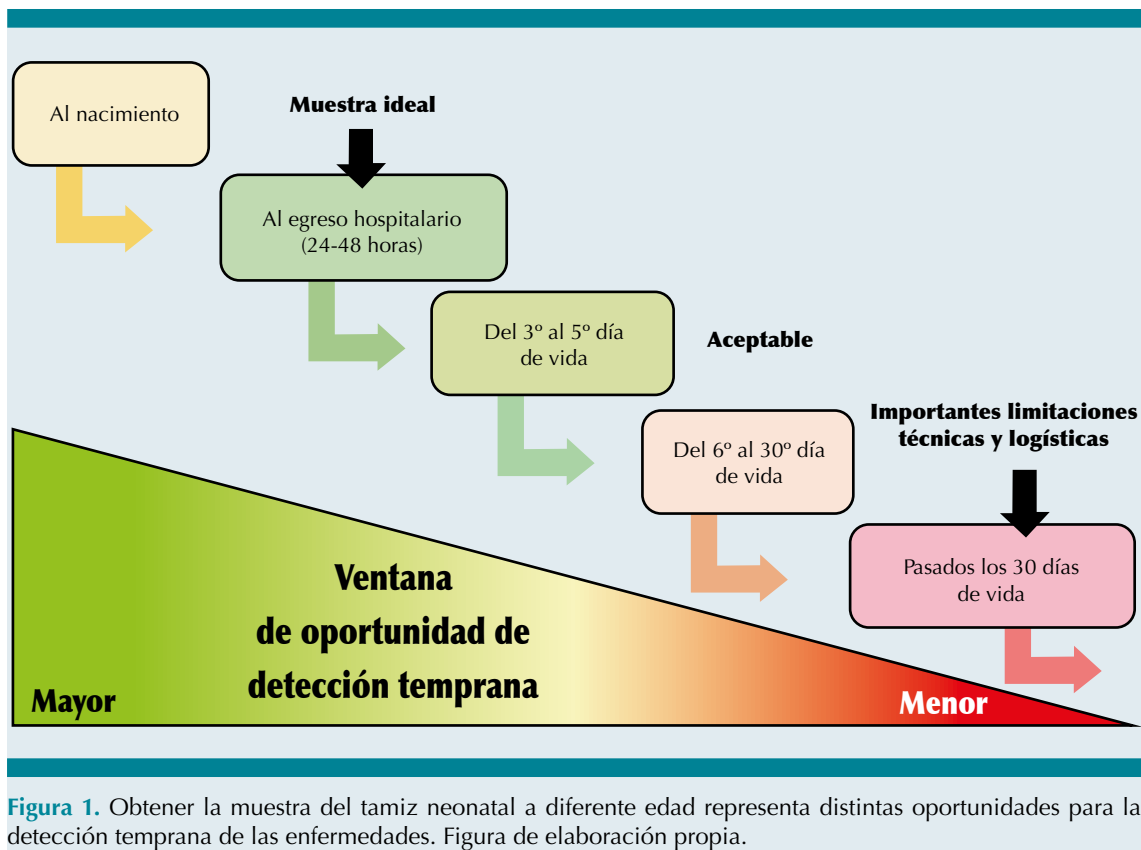
Momento de la toma de muestra en distintos países

En la mayor parte de los países con elevado índice de desarrollo y con experiencia en programas de tamiz neonatal metabólico existe una tendencia a acortar la edad del recién nacido al momento de la toma de la muestra. En el **Cuadro 1** se expone la edad en que debe obtenerse la muestra de tamiz neonatal en distintos países.^{9,11,16-19} Además, tomar la muestra a las 24 horas de vida también es importante para

pacientes con enfermedades que se consideran trastornos críticos urgentes o que requieren atención inmediata (*time-critical disorders*). Este concepto se refiere a las enfermedades cuyo inicio clínico suele ser muy temprano, en los primeros días de vida extrauterina, y la gravedad de las manifestaciones (hiperamoniemia, acidosis metabólica, hipoglucemia, choque, entre otras) ponen en riesgo la vida del niño o dejan secuelas orgánicas graves.^{20,21} Algunos ejemplos de estas alteraciones son la enfermedad de orina de jarabe de arce (maple), los defectos del ciclo de la urea, y la hiperplasia suprarrenal congénita en su variedad perdedora de sal. Otras enfermedades críticas se muestran en el **Cuadro 2**. Es importante recordar que uno de los objetivos principales del tamiz neonatal es detectar a los enfermos de manera presintomática, y estos padecimientos críticos con manifestaciones clínicas tempranas representan un reto para todos los programas de tamiz neonatal en el mundo.^{22,23}

Sin duda, Estados Unidos es uno de los países en los que la muestra para tamiz neonatal ampliado se obtiene más tempranamente, puesto que la recomendación general es recolectarla a las 24 horas de vida, antes egreso del hospital de la madre y su hijo.¹⁶ Esta estrategia, además de asegurar la cobertura, optimiza la entrega rápida de resultados y contribuye a la detección presintomática de los casos críticos. Incluso, existen programas que utilizan tiempos de toma de muestra entre las 12 y 23 horas de vida extrauterina.¹⁰ No obstante, debe recordarse que las muestras de sangre muy tempranas son complejas de interpretar y pueden incrementar el riesgo de falsos positivos o falsos negativos, dependiendo de la enfermedad a tamizar.^{20,21,24,25}

Las semanas de gestación y los días de vida extrauterina del recién nacido al momento de la toma de la muestra son variables y pueden influir en los resultados del tamiz neonatal; por tanto, deben tomarse en cuenta para su interpretación correcta. Otros factores a considerar son:



estado de salud del niño, hematocrito, tipo de alimentación que recibe (por ejemplo, fórmulas extensamente hidrolizadas o nutrición parenteral), exposición a medicamentos, incluso algunas enfermedades de la madre.¹⁶ En el **Cuadro 3** se muestran algunos de los factores que pueden interferir con los resultados del tamiz.²⁶⁻²⁹ Por lo tanto, es importante establecer estrategias adecuadas de interpretación, entre las que se encuentran: uso de valores de corte de los análisis específicos para cada edad,^{30,31} uso de segundos marcadores en la misma muestra de sangre³² o, bien, obtención sistematizada de una segunda muestra a todos los recién nacidos.^{33,34}

Recomendaciones para distintas situaciones de recién nacidos

- **Recién nacidos de término:** Evidentemente, cada programa de tamiz debe seguir las reglas que haya establecido; sin embargo, técnicamente la muestra de sangre puede obtenerse después de 24 horas de vida extrauterina, de los recién nacidos aparentemente sanos.¹⁶
- **Recién nacidos prematuros no hospitalizados:** Todo paciente que nace antes de las 37 semanas de gestación debe recibir el tamiz neonatal mínimo dos veces. La

Cuadro 1. Edad de los recién nacidos al momento de la toma de muestra del tamiz neonatal en distintos programas del mundo. Los países están ordenados de acuerdo con la edad en que se obtiene la muestra del tamiz (de menor a mayor)

País	Edad recomendada (horas)	Plataforma tecnológica	Referencia
E.U.A.	24-48	EIQ+MSMS+HPLC+BM	CLSI Document NBS01-A6, 2013. ¹⁶
Austria	36-72	EIQ+MSMS+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷
Alemania	36-72	EIQ+MSMS+HPLC+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷ , Odenwald B, 2023 ⁹
Israel	36-72	EIQ+MSMS+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷
Uruguay	40	EIQ+MSMS+HPLC+BM	Queiruga G, 2010 ¹⁸
Dinamarca	48-72	EIQ+MSMS+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷
Italia	48-72	EIQ+MSMS+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷
España	48-168	EIQ+MSMS+HPLC+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷
Países Bajos	72-168	EIQ+MSMS+HPLC+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷
México	72-120	EIQ	Lineamiento técnico, 2010 ¹¹
Costa Rica	72	EIQ+MSMS+HPLC+BM	Programa Nacional de Tamizaje Neonatal Costa Rica ¹⁹
Reino Unido	120-192	EIQ+MSMS+BM	Loeber G, 2021 ¹⁷

EIQ= ensayos inmunoquímicos; MSMS= espectrometría de masas en tándem; HPLC= cromatografía de líquidos de alta resolución; BM= biología molecular.

Cuadro 2. Enfermedades consideradas de tiempo crítico de detección^{20,21}

Trastornos de los aminoácidos	Acidemias orgánicas	Defectos de la oxidación de ácidos grasos	Otras alteraciones
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de orina de jarabe de arce (maple) • Citrulinemia tipo 1 • Aciduria argininosuccínica 	<ul style="list-style-type: none"> • Acidemia propiónica • Acidemia metilmalónica • Acidemia isovalérica • Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa • Aciduria glutárica • Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica • Deficiencia de beta-cetotiolasa 	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de acil-CoA de cadena media • Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga • Deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA de cadena muy larga • Deficiencia de proteína trifuncional 	<ul style="list-style-type: none"> • Galactosemia clásica • Hiperplasia suprarrenal congénita • Atrofia muscular espinal

primera en los primeros días de vida, y la segunda antes de los 28 días de vida.²⁶

- **Recién nacidos enfermos, prematuros hospitalizados o de bajo peso:** A los recién nacidos enfermos o prematuros que se encuentren hospitalizados se les debe tomar la muestra de sangre en papel filtro al momento del ingreso hospitalario. Esta muestra se obtiene antes de que el niño sea transfundido y, de preferencia, antes

de iniciar el tratamiento para la enfermedad que motivó su ingreso al hospital. Es importante señalar que a todos los recién nacidos prematuros o enfermos se les debe tomar una segunda muestra de tamiz a los 15 días de vida, o al momento de su egreso, lo que ocurra primero.^{35,36} La guía para obtener la muestra de tamiz neonatal de niños prematuros, de bajo peso y prematuros, aprobada por el *Clinical and Laboratory Standards Institute*

Cuadro 3. Factores que pueden interferir con los resultados del tamiz neonatal¹⁶⁻²⁹

Factor asociado	Análito afectado	Enfermedad	Método analítico	Resultado de la interferencia	Causa	Explicación	Certeza de la interferencia según la APHL
Al niño	TSH normal o disminuida	Hipotiroidismo congénito	Inmunoensayo, autoanálisis	Falso negativo. La TSH puede estar falsamente normal	Mala respuesta del eje hipotálamo-hipofisis-tiroideas.	Los neonatos pretérminos tienen inmadurez del eje hipotálamo-hipofisis-tiroideas. La interferencia puede durar hasta las 6-12 semanas de vida	Definitiva
	Elevación de tiroxina, metionina, fenilalanina	Diversas enfermedades (tiroxinemia, homocistinuria, fenilcetonuria)	Espectrometría de masas en tándem	Falso positivo	Inmadurez de las enzimas hepáticas	Los neonatos pretérmino pueden tener inmadurez del metabolismo hepático, que se normaliza hasta las 12 semanas de vida	Definitiva
	Elevación de galactosa	Galactosemia	Inmunoensayo, autoanálisis	Falso positivo	Inmadurez de las enzimas hepáticas	Los niños pretérminos pueden tener inmadurez del metabolismo hepático, que se normaliza hasta las 12 semanas de vida	Definitiva
	Elevación de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR)	Fibrosis quística	Inmunoensayo, autoanálisis	Falso positivo	Hipoxia	Se desconoce el mecanismo, los niveles de TIR se normalizan al corregir la hipoxia	Definitiva
A medicamentos o tratamientos	Disminución de TIR	Fibrosis quística	Inmunoensayo, autoanálisis	Falso negativo	Muestras de niños mayores de 30 días de vida	La secreción pancreática de TIR disminuye con la edad.	Definitiva
	Elevación de acilcarnitinas	Diversas enfermedades	Espectrometría de masas en tándem	Falso positivo	Tratamiento con L-carnitina	El efecto desaparece luego de algunas semanas de suspender la carnitina	Definitiva
	Disminución de TSH	Hipotiroidismo congénito	Inmunoensayo, autoanálisis	Falso negativo	Tratamiento con L-DOPA	El efecto desaparece unas semanas después de suspender la L-DOPA	Definitiva
A enfermedades maternas	Disminución de 17-OH-progesterona	Hiperplasia suprarrenal congénita	Inmunoensayo, autoanálisis	Falso negativo	Tratamiento de la madre con prednisona, betametasona o dexametasona	La prescripción de corticosteroides a la madre inhibe la función adrenal fetal	Definitiva
	Propionilcarnitina (C3) elevada	Defectos del propano	Espectrometría de masas en tándem	Falso positivo	Deficiencia materna de vitamina B ₁₂	Desaparece con la suplementación de vitamina B ₁₂	Definitiva
A la alimentación del recién nacido	Aminoácidos elevados en general	Múltiples enfermedades	Espectrometría de masas en tándem	Falso positivo	Nutrición parental en los recién nacidos	Pausar 4 horas la NPT reduce la posibilidad de aumento ficticio de los aminoácidos	Posible

(CLSI), establece que en los niños con peso al nacimiento menor de 2000 g, o con menos de 34 semanas debe repetirse el tamiz, incluso hasta en tres ocasiones (al ingreso, a los 15 días y a los 28 días de vida extrauterina).²⁶

- **Neonatos de partos intradomiciliarios:** Los neonatos que hayan nacido en su domicilio deben llevarse cuanto antes a la unidad médica correspondiente para que se les realice el tamiz neonatal metabólico. De igual forma, todas las parteras tradicionales deben recibir capacitación acerca de este tema.
- **Muestras extemporáneas para el tamiz neonatal metabólico (niños mayores de 30 días de vida):** Ningún programa de tamiz es perfecto, y en todos lados ocurren eventualidades que pueden conducir a que algún niño no sea tamizado a tiempo. Algunos programas rechazan todas las muestras de niños mayores de 30 días de vida, y otros otorgan el beneficio de hacer la detección, aunque sea tardía.

En las muestras de niños mayores de 30 días de vida pueden determinarse de manera confiable ciertos analitos: hormona estimulante de la tiroides (TSH), para hipotiroidismo congénito; fenilalanina para fenilcetonuria; 17-hidroxiprogesterona para hiperplasia suprarrenal congénita, y actividad de las enzimas galactosa-1-fosfato uridiltransferasa y glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) para galactosemia y deficiencia de G6PD. Desafortunadamente, en las muestras de niños mayores de 30 días no puede medirse

de manera confiable el tripsinógeno inmuno-reactivo (TIR), que es el biomarcador de fibrosis quística, puesto que las concentraciones en sangre disminuyen fisiológicamente cerca del mes de vida.³⁷

En el caso de hijos de padres migrantes, que en su país no hayan tenido el beneficio del tamiz neonatal, la muestra puede obtenerse de manera extemporánea, con las limitaciones mencionadas, recordando que “más vale tarde que nunca”.

La **Figura 2** resume la clasificación de las muestras de tamiz neonatal, según la edad de obtención (ultra tempranas, muy tempranas, tempranas, tardías y muy tardías), y las ventajas y riesgos técnicos de cada una, además de algunas estrategias para abatir dichos riesgos.

CONCLUSIONES

El momento ideal para la toma de la muestra para el tamiz neonatal metabólico son las primeras 24 a 72 horas de vida extrauterina. Esta ventana de tiempo permite detectar de manera oportuna las enfermedades metabólicas hereditarias y optimiza el tiempo para iniciar el tratamiento de los casos afectados. La edad del recién nacido es un factor importante, que siempre debe considerarse para la correcta interpretación de los resultados del tamiz neonatal. Todos los programas de tamiz neonatal metabólico deben tener lineamientos propios para establecer el mejor momento de la toma de muestra de los recién nacidos, revisarse periódicamente y actualizarse en concordancia con los avances científicos y tecnológicos.

Edad (horas)	Menos de 12	12	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	288	312	336	336	360	Mayor de 360
Edad (días)	Menos de 0.5	0.5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Mayor de 15
Clasificación	Ultra temprana	Muy temprana			Temprana			Tardía										Muy tardía
Ventajas logísticas	Máxima ventana de oportunidad de detección temprana Resultado rápido de los casos positivos Útil para los trastornos críticos			Buena oportunidad de detección temprana			Regular oportunidad de detección temprana										Mala oportunidad de detección temprana	
Riesgo técnicos	Las muestras muy tempranas pueden llevar a un mayor número de casos falsos positivos y negativo			Riesgos técnicos mínimos										En las muestras de niños mayores de 30 días, el IRT disminuye, por lo que hay riesgos de ser falsos negativos para FQ				
Estrategias para abatir los riesgos	Toma rutinaria de una segunda muestra de todos los recién nacidos Uso de segundos marcadores							Uso de segundos marcadores										El riesgo de detección tardía ya está presente

Figura 2. Clasificación de las muestras de tamiz neonatal según la edad de obtención (ultra tempranas, muy tempranas, tempranas, tardías y muy tardías), ventajas y riesgos técnicos de cada una y estrategias para abatir dichos riesgos. Figura de elaboración propia. Abreviaturas: TIR= tripsinógeno inmunorreactivo; FQ= fibrosis quística.

REFERENCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ten great public health achievements--United States, 2001-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60 (19): 619-23.
- Hoffmann GF, Lindner M, Loeber JG. 50 years of newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37 (2): 163-4. doi: 10.1007/s10545-014-9688-5.
- Almannai M, Marom R, Sutton VR. Newborn screening: a review of history, recent advancements, and future perspectives in the era of next generation sequencing. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28 (6): 694-699. doi: 10.1097/MOP.0000000000000414.
- Parisi MA, Caggana M, Cohen JL, Gold NB, et al. When is the best time to screen and evaluate for treatable genetic disorders?: A lifespan perspective. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2023; 193 (1): 44-55. doi: 10.1002/ajmg.c.32036.
- Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, Hinton CF, et al. US newborn screening system guidelines II: follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). *J Pediatr* 2000; 137 (4 Suppl): S1-46. doi: 10.1067/mpd.2000.109437.
- McCabe ER. Newborn screening: A complex system that requires a culture of safety. *Mol Genet Metab* 2014; 113 (1-2): 6-7. doi:10.1016/j.ymgme.2014.03.001.
- Urv TK, Parisi MA. Newborn Screening: Beyond the Spot. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1031: 323-346. doi: 10.1007/978-3-319-67144-4_19.
- McCabe ERB. Newborn screening system: Safety, technology, advocacy. *Mol Genet Metab* 2021; 134 (1-2): 3-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.07.003.
- Odenwald B, Brockow I, Hanauer M, Lüders A, et al. Is Our Newborn Screening Working Well? A Literature Review of Quality Requirements for Newborn Blood Spot Screening (NBS) Infrastructure and Procedures. *Int J Neonatal Screen* 2023; 9 (3): 35. doi: 10.3390/ijns9030035.
- Tang H, Feuchtbaum L, Neogi P, Ho T, et al. Damaged goods? an empirical cohort study of blood specimens collected 12 to 23 hours after birth in newborn screening in California. *Genet Med* 2016; 18 (3): 259-64. doi: 10.1038/gim.2015.154.
- Lineamiento Técnico: Tamiz neonatal: Detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo. CNEGSR, 2010. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/13774/TN_E_Innatos_Metabolismo.pdf

12. Vela Amieva M, Aguirre BE, Zamudio A, Gamboa S, et al. Técnica de toma de sangre del cordón umbilical para tamiz neonatal. *Acta Pediatr Méx* 2000; 21 (6): 252-256.
13. García-Flores EP, Herrera-Maldonado N, Hinojosa-Trejo MA, Vergara-Vázquez M, et al. Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal en México (2012-2018). *Acta Pediatr Mex* 2018; SI (39): 575-655.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Good laboratory practices for biochemical genetic testing and newborn screening for inherited metabolic disorders. *MMWR Recomm Rep* 2012; 61 (RR-2): 1-44. PMID: 22475884.
15. Newborn Screening Timeliness Goals. Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children, Health Resources & Services Administration (HRSA). <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/newborn-screening-timeliness>
16. CLSI Blood Collection on Filter Paper for Newborn Screening Programs; Approved Standard. 6th Ed. CLSI Document NBS01-A6. Wayne, PA: 2013, Clinical and Laboratory Standards Institute.
17. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen* 2021; 7 (1): 15. doi: 10.3390/ijns7010015.
18. Queiruga G, Lemes A, Ferolla C, Machado M, et al. Pesquisa neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre: Jornada Memoria de Actualidad y Nuevas Metas en la Implementación del Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal (SNPN). Centro de Estudios en Seguridad Social, Salud y Administración, Montevideo, Uruguay, 2010. <https://www.bps.gub.uy/bps/file/6484/1/pesquisa-neonatal.pdf>
19. Programa Nacional de Tamizaje Neonatal de Costa Rica. <https://tamizaje.asta.cr/>
20. Sontag MK, Miller JJ, McKasson S, Sheller R, et al. Newborn screening timeliness quality improvement initiative: Impact of national recommendations and data repository. *PLoS One* 2020; 15 (4): e0231050. doi: 10.1371/journal.pone.0231050.
21. Simon NJ, Atkins A, Yusuf C, Tarini BA. Systems Integration: The Next Frontier in Newborn-Screening Timeliness. *J Public Health Manag Pract* 2020; 26 (6): E8-E15. doi: 10.1097/PHH.0000000000000968. PMID: 30789598.
22. Martín-Rivada Á, Palomino-Pérez L, Ruiz-Sala P, Navarrete R, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism within the expanded newborn screening in the Madrid region. *JIMD Rep* 2022; 63 (2): 146-161. doi: 10.1002/jimd.12265.
23. Haijes HA, Molema F, Langeveld M, Janssen MC, et al. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluate from newborn screening? *J Inherit Metab Dis* 2020; 43 (3): 424-437. doi: 10.1002/jimd.12193.
24. Newborn Screening Information for Providers: Blood Spot Collection, Minnesota Department of Health. <https://www.health.state.mn.us/people/newbornscreening/providers/collection.html#timing>
25. Peng G, Tang Y, Cowan TM, Zhao H, et al. Timing of Newborn Blood Collection Alters Metabolic Disease Screening Performance. *Front Pediatr* 2021; 8: 623184. doi: 10.3389/fped.2020.623184.
26. CLSI. Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight, and Sick Newborns. Approved Guideline. CLSI document NBS03-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009.
27. Association of Public Health Laboratories. Newborn Screening Analyte Interference List. https://www.aphl.org/programs/newborn_screening/Pages/NBS%20Interference%20List.aspx
28. Holtkamp U, Klein J, Sander J, Peter M, et al. EDTA in dried blood spots leads to false results in neonatal endocrinologic screening. *Clin Chem* 2008; 54 (3): 602-5. doi: 10.1373/clinchem.2007.096685.
29. Fingerhut R, Dame T, Olgemöller B. Determination of EDTA in dried blood samples by tandem mass spectrometry avoids serious errors in newborn screening. *Eur J Pediatr* 2009; 168 (5): 553-8. doi: 10.1007/s00431-008-0788-9.
30. McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011; 13 (3): 230-54. doi: 10.1097/GIM.0b013e31820d5e67.
31. Liu Z, Jin H, Ye M, Han R, et al. Optimization of Phenylalanine Cut-Off Value in Newborn Screening Based on Blood Sampling Time. *Am J Perinatol* 2022. doi: 10.1055/s-0042-1759720.
32. la Marca G, Carling RS, Moat SJ, Yahyaoui R, et al. Current State and Innovations in Newborn Screening: Continuing to Do Good and Avoid Harm. *Int J Neonatal Screen* 2023; 9 (1): 15. doi: 10.3390/ijns9010015.
33. Kamleh M, Williamson JM, Casas K, Mohamed M. Reduction in Newborn Screening False Positive Results Following a New Collection Protocol: a Quality Improvement Project. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2021; 26 (7): 723-727. doi: 10.5863/1551-6776-26.7.723.
34. Cochran AL, Tarini BA, Kleyn M, Zayas-Cabán G. Newborn Screening Collection and Delivery Processes in Michigan Birthing Hospitals: Strategies to Improve Timeliness. *Matern Child Health J* 2018; 22 (10): 1436-1443. doi: 10.1007/s10995-018-2524-z.
35. Ikeri K, Quinones Cardona V, Menkiti OR. Improving timeliness of newborn screens in the neonatal intensive care unit: a quality improvement initiative. *J Perinatol* 2021; 41 (5): 1166-1173. doi: 10.1038/s41372-021-00985-z.
36. Kronn D. Navigating Newborn Screening in the NICU: A User's Guide. *Neoreviews* 2019; 20 (5): e280-e291. doi: 10.1542/neo.20-5-e280.
37. Ibarra-González I, Gutiérrez-Morales G, Vela-Amieva M, Castillo-Mogel JA, et al. Retos y oportunidades en la implementación del tamiz neonatal para fibrosis quística. *Acta Pediatr Mex* 2018; SI (39): 355-465.