



Tamiz neonatal integral y su impacto en el recién nacido

Integral neonatal screening and its impact on the newborn

Claudia Montserrat Flores-Robles,* Mayra Norma Ramírez-Vargas,*
Gloria Elena López-Navarrete*

* Departamento de Seguimiento pediátrico, Instituto Nacional de Perinatología «Dr. Isidro Espinoza de los Reyes».

Correspondencia: CMFR, cmontsefr@gmail.com

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Financiamiento: este artículo no recibió ningún tipo de financiamiento.

Citar como: Flores-Robles CM, Ramírez-Vargas MN, López-Navarrete GE. Tamiz neonatal integral y su impacto en el recién nacido. Rev CONAMED. 2023; 28(1): 6-11. <https://dx.doi.org/10.35366/110867>

Recibido: 27/02/2023.

Aceptado: 30/03/2023.

RESUMEN

Los programas de tamizaje neonatal (TN) representan una de las estrategias de salud pública más efectivas en México y el mundo. Su objetivo es identificar recién nacidos asintomáticos con condiciones que pueden causar enfermedad, discapacidad o incluso la muerte, para que puedan recibir un tratamiento oportuno, mejorar su calidad de vida y reducir su morbilidad. En México el primer programa nacional de tamizaje metabólico empezó a operar en 1989 y en las últimas dos décadas se han añadido a la ley general de salud el tamizaje auditivo universal, el tamiz oftalmológico y recientemente el tamizaje cardiaco. Estos programas han logrado reducir discapacidad y muerte en miles de niños mexicanos; sin embargo, aún es necesario incrementar esfuerzos y asignar mayores recursos humanos y económicos a estos programas para su consolidación.

Palabras clave: tamizaje neonatal, tamizaje auditivo, tamizaje cardiaco, tamizaje oftalmológico.

ABSTRACT

Neonatal screening (NS) programs represent one of the most effective public health strategies in Mexico and the world. Its purpose is to identify asymptomatic newborns with conditions that can cause illness, disability or even death, so that they can receive timely treatment, improve their quality of life and reduce their morbidity and mortality. In Mexico, the first national metabolic screening program began to operate in 1989 and in the last 2 decades, universal hearing screening, ophthalmological screening and recently cardiac screening have been added to the general health law. These programs have managed to reduce disability and death in thousands of Mexican children, however, it is still necessary to increase efforts and assign greater human and economic resources for their consolidation.

Keywords: neonatal screening, hearing screening, cardiac screening, ophthalmological screening.

INTRODUCCIÓN

Los programas de tamizaje neonatal (TN) representan una de las estrategias de medicina preventiva más efectivas alrededor del mundo. Su objetivo es identificar a los recién nacidos asintomáticos con condiciones que pueden causar enfermedad, discapacidad o incluso la muerte, para que puedan recibir un tratamiento oportuno, disminuyendo la gravedad de la enfermedad, mejorando su calidad de vida y reduciendo su morbimortalidad.¹

El tamizaje metabólico neonatal (TMN) fue el primer programa de tamizaje implementado en México a finales de los 80 y actualmente representa uno de los programas de salud pública más grandes y exitosos del país.² En las últimas décadas se han hecho esfuerzos por incluir enfermedades no metabólicas en el TN. En 2011 se aprobó una ley que establecía el tamizaje auditivo neonatal universal (TANU) obligatorio para todos los recién nacidos;³ en 2013 se reformó la ley general de salud para incluir también la revisión de retina del prematuro, así como el tamiz oftalmológico (TO) universal a la cuarta semana del nacimiento⁴ y recientemente, en 2021, se adiciona el tamiz neonatal cardíaco (TNC) para la detección de cardiopatías congénitas graves.⁵

Epidemiología

Aunque de forma individual cada uno de los trastornos incluidos en los programas de tamizaje son relativamente raros, de forma colectiva representan un número considerable de recién nacidos. En Estados Unidos de América (EUA) se calcula que cada año se detectan alrededor de 12,000 afectados, lo que representa uno por cada 340 nacimientos.¹ En México, de acuerdo al Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva (CNEGSR) de la Secretaría de Salud (SSA), entre 2012 y 2018 se tamizaron más de 5.7 millones detectando un total de 5,209 casos de enfermos, o un afectado por cada 1,094 tamizados.⁶

Tamizaje metabólico neonatal (TMN)

Los inicios del TMN se remontan a la década de los 60 cuando Robert Guthrie y colaboradores desarrollaron una técnica para recolectar gotas de

sangre del talón de recién nacidos asintomáticos en una tarjeta de papel filtro (PF), con el objetivo de detectar de forma temprana fenilcetonuria y prevenir la discapacidad intelectual asociada al diagnóstico tardío de esta condición.⁷ En la década de los 70 se agrega la detección de hipotiroidismo congénito, con lo cual el TMN cobra mayor popularidad alrededor del mundo.⁸

Con el surgimiento de nuevas tecnologías como la espectrometría de masas en tándem que permite el análisis simultáneo de muchos analitos, se incrementó considerablemente el número de errores innatos del metabolismo susceptibles a ser tamizados.¹ Uno de los retos actuales es decidir qué condiciones serán incluidas en los programas, para lo cual se toman en cuenta variables como la incidencia de las enfermedades, la disponibilidad de un tratamiento efectivo, la evidencia de beneficios de su identificación temprana y las tecnologías y recursos disponibles.¹

En México el Dr. Velázquez Arellano implementó el primer programa piloto de TMN entre 1974 y 1977 con el objetivo de detectar fenilcetonuria, homocistinuria, enfermedad de jarabe de Maple y tirosinemia; sin embargo, el primer programa nacional empezó a operar de forma oficial hasta 1989 dirigido a la detección exclusiva de hipotiroidismo congénito.^{2,6} Desde 2013 la Norma Oficial Mexicana para la prevención y control de los defectos al nacimiento (NOM-034-SSA2-2013), incluye la aplicación de TMN ampliado para todos los recién nacidos en México, aunque no especifica qué enfermedades son obligatorias, por lo que existe una gran variabilidad interinstitucional en la aplicación del TMN, lo que lleva a una inequidad en la accesibilidad a los servicios de salud de la población.^{6,9} En la actualidad la SSA incluye la detección de seis enfermedades: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, galactosemia, fibrosis quística y deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Otras instituciones como Petróleos Mexicanos (PEMEX) y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), realizan el tamizaje de hasta 66 enfermedades.¹⁰

De acuerdo con la NOM-007-SSA2-2016, para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida, la toma de TMN debe realizarse a partir de las

72 horas de vida y hasta el quinto día de vida, con el objetivo de obtener resultados antes de los 15 días de vida. Desde 2010 el lineamiento técnico para la Detección, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de los Errores Innatos del Metabolismo de la SSA, recomienda realizar una segunda toma de tamizaje entre la segunda y tercera semana de vida en recién nacidos de alto riesgo como prematuros < 34 SDG y < 2,000 g, neonatos críticamente enfermos o con síndromes genéticos.¹¹⁻¹⁴

Los programas de TMN constan de tres fases que deben estar perfectamente coordinadas para su correcto funcionamiento.⁶

- 1) Fase preanalítica: comprende desde la toma de muestra hasta el envío de la tarjeta de PF al laboratorio para su análisis. Obtener resultados precisos depende de la correcta técnica de toma de muestra.^{6,15}
- 2) Fase analítica: comprende desde la recepción de las tarjetas de PF por los laboratorios hasta la emisión de resultados, así como el reporte de casos sospechosos a la clínica y/o médico tratante correspondiente.⁶
- 3) Fase postanalítica: comprende la búsqueda de los RN con resultados sospechosos, la toma de pruebas confirmatorias necesarias para establecer el diagnóstico y el inicio de tratamiento de los casos confirmados.⁶

En los últimos años la cobertura nacional del programa de tamizaje, así como su correcta implementación han mejorado considerablemente, de acuerdo a datos del CNEGSR de la SSA, en 2018 el porcentaje de muestras inadecuadas fue sólo de 0.3%, el tiempo promedio para la toma de 5.1 días, y para el diagnóstico e inicio de tratamiento de 20 días. Aún quedan aspectos por mejorar como disminuir el tiempo de entrega de resultados y lograr el acceso universal a las pruebas confirmatorias ya que, en 2018, 14% de los casos sospechosos no contaron con una prueba confirmatoria.⁶

Tamizaje auditivo

La hipoacusia es la discapacidad sensorial más prevalente en el mundo, estimándose en uno a

tres casos por cada 1,000 recién nacidos vivos.¹⁶ En México la prevalencia de pérdida auditiva significativa se estima en 2.2 por cada 10,000 recién nacidos, de los cuales 65% corresponde a sordera neurosensorial y 35% a sordera conductiva.^{17,18} El principal objetivo del TANU es la detección de trastornos auditivos congénitos permanentes, principalmente aquellos severos o profundos, cuya identificación y tratamiento oportuno mejoran la adquisición del lenguaje, el desarrollo cognitivo y psicosocial.^{3,18}

Las metas del TANU son lograr una evaluación audiológica universal durante el primer mes de vida, confirmar casos de hipoacusia antes del tercer mes e iniciar el tratamiento antes de los seis meses.¹⁸ Antes de estos programas, la edad promedio de diagnóstico era de 26 meses, y de tratamiento 32 meses.¹⁶

En México el equipo del Dr. Pedro Berruecos en el Hospital General de México fue pionero en la implementación del TANU; desde 2009 se han realizado esfuerzos para ampliarlo al resto de instituciones, adquiriéndose equipos y capacitándose personal de salud; sin embargo, la cobertura nacional de este programa permanece muy por debajo de la meta de 95% propuesta por el Comité Internacional sobre Pruebas Auditivas Infantiles (JCIH), siendo en 2012 de 57% de los recién nacidos.^{3,17}

Las técnicas de tamizaje auditivo más utilizadas alrededor del mundo son:

1. Emisiones otoacústicas transitorias (EOA): detectan la presencia de ondas auditivas generadas por las células ciliadas externas de la cóclea en respuesta al sonido. Detectan sordera neurosensorial (alteración de cóclea o nervio auditivo) pero no neuropatía auditiva (afección del nervio auditivo, corteza o tronco encefálico).¹⁷ Es un procedimiento sencillo que requiere sólo 1-2 minutos por oído y puede realizarse en bebés despiertos. Es el estudio de elección en RN de término. Sus desventajas son posibles interferencias con sonido ambiental o sustancias como vernix o líquido amniótico cuando se hace en los primeros tres días.¹⁶
2. Potenciales evocados auditivos del tronco encefálico (PEATC): miden la suma de los potenciales de acción generados desde el nervio coclear

hasta el mesencéfalo en respuesta a estímulos auditivos. Detecta neuropatía auditiva y sordera neurosensorial y es menos susceptible a interferencias por lo que es la técnica de elección en RN prematuros (< 32 SDG o < 1,500 g) o con factores de riesgo para neuropatía auditiva como hiperbilirrubinemia severa, asfixia perinatal, alteraciones craneofaciales, hipoxias o estancias prolongadas en cuidados intensivos neonatales (UCIN). Sus desventajas son el mayor costo, mayor tiempo requerido para su aplicación (4-15 minutos), y requerir que el RN esté dormido o tranquilo.^{16,17}

Alrededor de 4% de los RN tamizados con PEATC y 15% con EOA, no pasan el tamiz auditivo y requieren una segunda prueba de tamizaje. Los RN con dos pruebas alteradas deberán ser referidos con un audiólogo para pruebas adicionales. En aproximadamente 10% se corrobora sordera y en 1/50 se clasifica como moderada a profunda. Las intervenciones tempranas incluyen el uso de aparatos auditivos, implantes cocleares, educación familiar y seguimiento audiológico.¹⁷ En México, de acuerdo a las guías de práctica clínica de hipoacusia neurosensorial, a los RN sin respuesta en la primera prueba se les realiza una segunda evaluación entre las 2 y 8 semanas siguientes, si persisten las alteraciones son evaluados por el audiólogo con PPATC antes de los tres meses.¹⁹

Un reto para los programas de TANU es la pérdida de pacientes durante el seguimiento de los casos sospechosos, de acuerdo a estudios en EUA hasta 1/3 de los RN no regresen a la valoración por el audiólogo o una segunda prueba auditiva. De acuerdo a un estudio realizado en México en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) 30% de los RN con una prueba de tamizaje alterada no regresaron a la segunda prueba y casi la mitad de los RN con 2 pruebas alteradas (EOA) no acudieron a la prueba confirmatoria (PEATC).¹⁷ Algunas de las barreras para mejorar la cobertura y la eficacia de estos programas son recursos de salud limitados, escasez de personal calificado (médicos especialistas en audiología, otorrinolaringología, otoneurología y foniatría y licenciados en terapia de la comunicación humana), así como falta de concientización en la población general sobre la importancia de este programa.¹⁸

Tamizaje oftalmológico

El objetivo del tamizaje visual es reducir la discapacidad visual a largo plazo mediante la identificación temprana de anomalías oculares.²⁰

Existen dos tipos de tamizaje oftalmológico (TO):

1. Tamizaje básico: es un procedimiento sencillo que consiste en la inspección ocular en busca de alteraciones estructurales y la evaluación del reflejo pupilar y del reflejo rojo; habitualmente es realizado por el neonatólogo o pediatra en menos de 1 minuto. Evalúa de forma básica la córnea, humor acuoso, cristalino, vítreo y el color de la retina por lo que detecta problemas como cataratas congénitas, colobomas, retinoblastoma, entre otros.^{20,21}
2. Tamizaje avanzado: incluye la evaluación de imágenes del fondo de retina a las cuatro semanas de vida y la evaluación de errores de refracción a los seis meses de vida. Las imágenes de retina pueden adquirirse mediante cámaras portátiles de fondo de ojo que permiten obtener fotografías de alta calidad de la retina, nervio óptico y segmento anterior por personal médico o no médico capacitado y posteriormente ser interpretadas por médicos especialistas.²¹

Aquellos tamizajes sospechosos requieren valoración por un médico oftalmólogo para confirmar el diagnóstico y ofrecer el tratamiento oportuno.

En México, a pesar de que desde el 2013 se añadió a la ley general de salud la aplicación del TO neonatal a la cuarta semana del nacimiento, no se especificó qué tipo de tamizaje se realizaría (básico o avanzado), ni se han destinado los recursos necesarios para la adecuada operación del programa a nivel nacional, por lo que actualmente la cobertura no es universal.⁴

Un programa piloto para TO universal realizado en India que consistió en la toma de fotografías retinianas por personal técnico a los 28 días de vida en 1,152 neonatos y su posterior evaluación remota por un médico especialista, se encontraron alteraciones oculares en el 14.9%, de las cuales el 88.9% corresponden a hemorragias retinianas y el resto incluyeron hemorragia vítrea, glaucoma congénito, coloboma uveal y retinopatía del prematuro.

Se estimó que al menos 7 RN se beneficiaron del programa y en al menos un neonato se previno ceguera irreversible, calculando ahorros de 60,000 dólares.²²

Tamizaje cardiaco

La prevalencia de cardiopatías congénitas se calcula en el 1% de los RN, de los cuales el 25% corresponden a cardiopatías congénitas críticas (CCC), definidas como aquella que conducen a la muerte o requieren de una intervención invasiva dentro de los primeros 28 días de vida.^{23,24} El examen físico al nacimiento logra identificar solo el 70% de las CCC, sin embargo, agregar oximetría de pulso (OP) incrementa la detección hasta el 92%.²⁴ En México se calcula que uno de cada 3 RN con cardiopatía congénita son dados de alta sin diagnóstico.²³

Desde el 2005, algunos países han adoptado el TNC con OP para la detección de CCC; de acuerdo a un estudio retrospectivo publicado en 2017 que incluye el tamizaje de 27 millones de RNV en EUA, el tamizaje con OP redujo en 33% la mortalidad por CCC.^{24,25}

El TC consiste en la medición de la saturación de oxígeno pre y postductal, mediante OP de la mano derecha y cualquiera de los dos pies del RN. Los protocolos varían dependiendo del país, EUA, Canadá, Alemania y Austria recomiendan realizar el tamizaje posterior a las 24 horas de vida y previo al egreso hospitalario, mientras la unión europea y algunos países de América Latina lo recomiendan entre las 6 y 24 horas de vida.²⁴ La saturación de oxígeno normal también puede variar por la altitud del lugar de residencia del RN.²⁶

En México los primeros programas estatales de TNC surgieron en el 2014, pero apenas en junio del 2021, se establece la obligatoriedad del TNC. De acuerdo con el Comité de Tamiz Neonatal Cardiaco en México se recomienda en todos los RN > 36 semanas, que no se encuentren en la UCIN mediante una oximetría diferencial en miembro superior derecho y miembros inferiores, idealmente después de las 24 horas del nacimiento o antes del egreso hospitalario; en los pacientes que hayan permanecido en UCIN deberá realizarse un día antes del egreso siempre que no hayan recibido oxígeno suplementario al menos 24 horas antes. Se considera tamizaje positivo cuando la saturación

es < 90% o si existe una diferencia mayor a 3% entre la saturación pre y postductal; aquellos niños con un tamizaje positivo deberán ser referidos para un ecocardiograma.²³ Los costos del programa se calculan en 29.3 MXN por cada RN; inferior a los costos asociados con la detección tardía de las CCC (52% más ingresos hospitalarios y 35% mayores costos hospitalarios).^{23,27}

CONCLUSIONES

Los programas de TN representan una de las estrategias de salud pública más efectivas en México y el mundo. En México la Ley General de Salud establece el tamizaje metabólico ampliado, el tamizaje auditivo universal, el tamiz oftalmológico y el tamizaje cardiaco como obligatorios en todos los RN. Estos programas han logrado reducir discapacidad y muerte en miles de niños mexicanos, pero aún existen muchas áreas de oportunidad para lograr mayor cobertura y el fortalecimiento de estos programas.

REFERENCIAS

1. Urv TK, Parisi MA. Newborn screening: beyond the spot. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1031: 323-346.
2. Velázquez A, Vela-Amieva M, Cicerón-Arellano I, Ibarra-González I, Pérez-Andrade ME, Olivares-Sandoval Z et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism. *Arch Med Res.* 2000; 31 (2): 145-150.
3. Lino-González AL, Castañeda-Maceda MV, Mercado-Hernández I, Arch-Tirado E. Tamiz auditivo neonatal universal en México. *Salud Pública Mex.* 2015; 57 (2): 114-115.
4. DOF-Diario Oficial de la Federación [Internet]. [citado 2022 septiembre 12]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5285817&fecha=25/01/2013#gsc.tab=0
5. DOF-Diario Oficial de la Federación [Internet]. [citado 2022 septiembre 15]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5619922&fecha=01/06/2021#gsc.tab=0
6. Flores EPG, Maldonado NH, Trejo MAH, Vázquez MV, Castillo MEH. Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal (2012-2018). *Acta Pediátrica de México.* 2018; 39 (0): 57-65S.
7. Scriver CC. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants, by Robert Guthrie and Ada Susi, *Pediatrics*, 1963; 32: 318-343. *Pediatrics.* 1998; 102 (1 Pt 2): 236-237.

8. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (12): 4332-4334.
9. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C. Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2009; 66 (5): 431-439.
10. Amplía El ISSSTE De 6 A 66 La detección de enfermedades con tamiz neonatal metabólico en recién nacidos [Internet]. Gobierno de México. 2022 [citado 2022 septiembre 6]. Disponible en: <https://www.gob.mx/issste/prensa/amplia-el-issste-de-6-a-66-la-deteccion-de-enfermedades-con-tamiz-neonatal-metabolico-en-recien-nacidos-206401>
11. Comisión Nacional de los Derechos Humanos-México. NOM-007-SSA2-2016, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio [Internet]. CNDH México. 2016 [citado 2022 septiembre 6]. Disponible en: <https://www.cndh.org.mx/documento/nom-007-ssa2-2016-atencion-de-la-mujer-durante-el-embarazo-parto-y-puerperio-y-del-recien#:~:text=y%20del%20reci%C3%A9n-,NOM%2D007%2DSSA2%2D2016%2C%20Atenci%C3%B3n%20de%20la%20mujer,para%20la%20prestaci%C3%B3n%20del%20servicio>
12. Salud, Secretaría. 2022. Tamiz neonatal. Detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo. Gob.Mx. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/tamiz-neonatal-deteccion-diagnostico-tratamiento-y-seguimiento-de-los-errores-innatos-del-metabolismo-11394>
13. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013, Para La Prevención Y Control De Los Defectos Al Nacimiento. 2022. Gob.Mx. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud%7Ccnegsr/documentos/norma-oficial-mexicana-nom-034-ssa2-2013-para-la-prevencion-y-control-de-los-defectos-al-nacimiento-118923#:~:text=En%20esta%20Norma%20se%20incluyen,de%20morbilidad%20y%20mortalidad%20perinatal.&text=NOM%2D034%2DSSA2%2D2013,de%20los%20defectos%20al%20nacimiento>
14. Flores-Robles CM, Coronado-Zarco IA, Ortega-González C, Arreola Ramírez G, Reyes-Muñoz E. Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, análisis de la evidencia actual y propuesta de tamizaje para la población mexicana. *Perinatol Reprod Hum.* 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.04.003>
15. Torresani T. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Endocr Dev.* 2014; 26: 44-49.
16. Wroblewska-Seniuk KE, Dabrowski P, Szyfter W, Mazela J. Universal newborn hearing screening: methods and results, obstacles, and benefits. *Pediatr Res.* 2017; 81 (3): 415-422.
17. Martínez-Cruz CF, Ramírez-Vargas MN, García-Alonso TP. Results of the Universal Neonatal Hearing Screening in a Tertiary Care Hospital in Mexico city. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020; 139: 110412.
18. Lino-González AL, Castañeda-Maceda MV, Mercado-Hernández I, Arch-Tirado E. La educación para la salud auditiva en México. ¿Problema de salud pública Tamiz Auditivo Neonatal Universal. *Rev Mex AMCAOF.* 2015; 4 (2): 65-70.
19. Guía de Hipoacusia Neurosensorial Bilateral e Implante Coclear, México; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010.
20. Chee RI, Chan RVP. Universal newborn eye screening: an effective strategy to improve ocular health? *Eye.* 2018; 32 (1): 50-52.
21. Juárez-Echenique JC. Tamizado oftalmológico neonatal. *Acta Pediatr Mex.* 2015; 36: 361-363.
22. Goyal P, Padhi TR, Das T, Pradhan L, Sutar S, Butola S, et al. Outcome of universal newborn eye screening with wide-field digital retinal image acquisition system: a pilot study. *Eye.* 2018; 32 (1): 67-73.
23. De Rubens-Figueroa J, Mier-Martínez M, Jiménez-Carbajal MG, García-Aguilar H. Tamizaje neonatal cardiaco en México, una herramienta para el diagnóstico temprano de cardiopatías críticas. *Gac Med Mex [Internet].* 2022; 158 (2). Disponible en: http://gacetamedicademexico.com/frame_eng.php?id=700
24. Abbas A, Ewer AK. New born pulse oximetry screening: a global perspective. *Early Hum Dev.* 2021; 162: 105457.
25. Abouk R, Grosse SD, Ailes EC, Oster ME. Association of US state implementation of newborn screening policies for critical congenital heart disease with early infant cardiac deaths. *JAMA.* 2017; 318 (21): 2111.
26. Wright J, Kohn M, Niermeyer S, Rausch CM. Feasibility of critical congenital heart disease newborn screening at moderate altitude. *Pediatrics.* 2014; 133 (3): e561-569.
27. Reeder MR, Kim J, Nance A, Krikov S, Feldkamp ML, Randall H et al. Evaluating cost and resource use associated with pulse oximetry screening for critical congenital heart disease: empiric estimates and sources of variation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015; 103 (11): 962-971.