



Pediatría

www.elsevier.es/revistapediatria



Original

Análisis de costos de la tamización neonatal universal mediante espectrometría de masas en tándem para errores innatos del metabolismo en Colombia

Diego Rosselli^{a,*}, Juan David Rueda^b y Alejandro Ruiz-Patiño^c

^aProfesor, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Bogotá, D.C., Colombia

^bAsistente de investigación, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Bogotá, D.C., Colombia

^cEstudiante de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Bogotá, D.C., Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de junio de 2014

Aceptado el 1 de agosto de 2014

Palabras clave:

Errores innatos del metabolismo

Neonato

Tamización universal

Colombia

Espectrometría de masas en tándem

R E S U M E N

Antecedentes: La espectrometría de masas en tándem permite procesar muchas muestras de sangre seca, enviadas por correo ordinario, para detectar anomalías congénitas. En varios países, estas pruebas se hacen de manera rutinaria. En este trabajo se estudia la posibilidad de instaurar un programa nacional de tamización neonatal de cobertura universal.

Objetivos: Estimar los costos y el empleo de recursos involucrados en un programa de tamización universal y, así, estimar el costo por caso detectado en Colombia.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda de la literatura junto con una evaluación de costos de la tamización en neonatos de fenilcetonuria, galactosemia, deficiencia de biotidina, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media y acidemias orgánicas mediante espectrometría de masas en tándem. Los costos se encuentran en pesos colombianos de 2012.

Resultados: Los costos de los equipos de espectrometría se estimaron entre \$ 700 y \$ 1.100 millones y pueden realizar hasta 4.000 pruebas por mes con una vida útil de 8 años. El costo de los insumos y el transporte de las muestras totalizaron en \$ 21.600 por prueba. Si se asumen 12 máquinas con una productividad inicial del 50% en el primer año, 80% en el segundo y 90% a partir del tercer año, a un precio por prueba de \$ 33.459 (incluyendo pruebas confirmatorias), y con una cobertura del 75% de los neonatos, se lograría obtener utilidades a partir del segundo año, y se recuperaría el valor de la inversión en el cuarto año.

Conclusiones: Al tamizar anualmente 518.400 neonatos, se podrían detectar unos 50 casos a un costo aproximado de \$ 330 millones por caso correctamente detectado.

© 2014 Revista Pediatria EU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diego.rosselli@gmail.com (D. Rosselli).

Cost analysis of universal neonatal screening for inborn errors of metabolism with tandem mass spectrometry in Colombia

A B S T R A C T

Keywords:

Inborn errors of metabolism
Newborn
Universal screening
Colombia
Tandem mass spectrometry

Background: The tandem mass spectrometry method allows the processing of dry blood samples, and can be sent by regular mail, in order to detect several congenital abnormalities. In many countries these tests are routine practice. This article studies the possibility of establishing a nationwide universal coverage neonatal screening program.

Objectives: To estimate the costs and resource use involved in a tandem mass spectrometry universal screening program, and to estimate the cost per detected case in Colombia.

Materials and methods: A literature search was performed looking for the economic analysis for neonatal screening of phenylketonuria, galactosemia, biotinidase deficiency, congenital adrenal hyperplasia, medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, and organic acidemia. Costs are shown in US dollars (1 USD = 1880 COP).

Results: The costs of tandem mass spectrometry equipment were estimated between USD\$ 373,000 and USD\$ 585,000, with a monthly capacity of 4,000 tests and an eight-year useful life. The costs for supplies and transport of tests were USD\$ 11.50 per test. If an initial productivity of 50% for 12 machines in the first year, 80% for the second, and 90% for the third, with a cost of USD\$ 17.81 per test (including confirmatory test), and a 75% neonatal coverage is assumed, a positive balance would be reached in the second year, and the investment cost regained by the fourth year.

Conclusions: By screening 518,400 newborns annually, a total of 50 cases could be detected with an approximate cost of USD\$ 176,000 per case detected.

© 2014 Revista Pediatría EU. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons CC BY-NC-ND Licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>).

Introducción

Gracias al control de las enfermedades infecciosas, las medidas nutricionales y una mejor atención obstétrica, la mortalidad perinatal y las enfermedades de la primera infancia se han ido reduciendo, al tiempo que han adquirido una mayor importancia relativa las enfermedades genéticas y las malformaciones congénitas¹. A esa circunstancia se añade el interés mundial en las denominadas 'enfermedades raras', por la carga de enfermedad que todas ellas en conjunto ocasionan sobre la salud pública², por las inequidades que estas enfermedades ocasionan³, y por el alto costo directo e indirecto que algunas de ellas representan².

Las pruebas de tamización de neonatos son rutinarias en muchos países, y con algunas, como las de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria y otros trastornos relevantes, se tiene experiencia⁴. El objetivo de esta tamización es la detección precoz y, de ser posible, el tratamiento oportuno, para minimizar consecuencias clínicas graves^{4,5}. Algunos países latinoamericanos de poblaciones más reducidas que la nuestra, como Costa Rica⁶ y Uruguay⁷, han puesto en marcha programas universales de tamización para errores innatos del metabolismo mediante la técnica de espectrometría de masas en tándem, una metodología que permite múltiples diagnósticos a partir de una sola muestra de sangre seca⁸.

El objetivo de este trabajo fue explorar la factibilidad de hacer algo similar en Colombia, estimando los costos y el empleo de recursos involucrados en el montaje de un

programa de tamización universal, incluyendo el respectivo costo de las pruebas confirmatorias (ya disponibles en Colombia). Se estima, además, el costo por caso detectado de alguna de las siguientes condiciones (seleccionadas por un grupo de expertos por una combinación de criterios que incluyeron estimativos de prevalencia, gravedad de la enfermedad, y posibilidad de cambiar su curso con intervenciones desde el sistema de salud): fenilcetonuria, galactosemia, deficiencia de biotinidasa, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media y acidemias orgánicas.

Con el desarrollo de la espectrometría de masas en tándem, es posible detectar en una sola muestra de sangre seca numerosos trastornos metabólicos asociados con aminoácidos, ácidos orgánicos y ácidos grasos^{4,9-13}.

A continuación se describen las seis enfermedades que se consideraron para este análisis económico, y sus estimados de incidencia:

- 1) Fenilcetonuria: 1 por cada 70.000 nacidos vivos en México, 1 por cada 13.500 nacidos vivos en Brasil y 1 por cada 1.500 nacidos vivos en Argentina¹⁴, y en 1 por cada 17.000 nacidos vivos en Francia¹⁵.
- 2) Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media: 1 por cada 17.000 nacidos vivos en Estados Unidos¹⁶.
- 3) Acidemias metilmalónica, propiónica e isovalérica: 1 por cada 100.000 nacidos vivos en el Reino Unido¹⁷.
- 4) Galactosemia: 1 por cada 10.500 nacidos vivos en España⁵ y en 1 por cada 20.000 nacidos vivos en Brasil¹⁸.

- 5) Deficiencia de biotinidasa: 1 por cada 9.000 nacidos vivos en Brasil¹⁹.
- 6) Hiperplasia suprarrenal congénita: 1 por 13.900 nacidos vivos en España⁷ y 1 por 13.900 nacidos vivos en Francia¹⁶.

Materiales y métodos

Se realizó estimación de costos de un programa de tamización con espectrometría de masas en tándem, empleando como desenlace de interés el costo por caso detectado. La población objeto de estudio son todos los recién nacidos de Colombia. La perspectiva es la del tercero pagador (el sistema de salud colombiano), y el horizonte de tiempo es el primer mes de vida postnatal. Para el caso base se asumió una incidencia aproximada agrupada para las seis enfermedades de uno por cada diez mil nacidos vivos.

Para hallar las características operativas de las pruebas diagnósticas se hizo una búsqueda de la literatura internacional en Medline vía Pubmed, empleando los siguientes términos MeSH en diferentes combinaciones: «Metabolism, Inborn errors», «Galactosemias», «Phenylketonurias», «Biotinidase deficiency», «Adrenal hyperplasia, congenital» y «Propionic academia». Además, se emplearon las palabras «Medium chain acyl-coa dehydrogenase deficiency» como concepto complementario. No se emplearon términos libres.

Para evaluar el riesgo de sesgo de los artículos, se empleó la herramienta QUADAS-2²⁰ y se seleccionaron solo artículos con «bajo riesgo» de sesgo.

Uso de recursos y costos

El análisis de costos se centró en la tamización por espectrometría de masas en tándem. Para ello se contactaron las dos firmas que importan este tipo de tecnologías en Colombia, y sus componentes adicionales. Como se observa, los costos de los dos equipos son bastante diferentes. Para el estimativo de costos se trabajaron dos escenarios, uno para cada equipo.

La primera empresa contactada fue Exógena Ltda., firma que importa tecnologías AB Sciex. Esta firma ofrece el espectrómetro de masas API 3200, cuyo costo total es de \$ 1.115.820.588 y cuyo costo anual equivalente (con una depreciación de 8 años) es de \$ 143.523.013.

La segunda empresa contactada fue Ropsohn Therapeutics Ltda., firma que representa en Colombia a Perkin Elmer. Esta firma ofrece el TQD MSMS Screening System. Su costo total es de \$ 677.675.680 y su costo anual equivalente (con una depreciación de 8 años) es de \$ 87.166.393.

El máximo de pruebas para cada una de estas máquinas es de 4.000 al mes y con una vida útil de ocho años, aproximadamente. Tras discusión en el panel de expertos, y tras discutir la introducción de tecnologías de similar complejidad, se asumió que en el primer año se trabajaría al 50% de capacidad, al segundo año al 80% y luego al 90% por el tiempo restante. Para cada máquina se asumió un costo de \$ 700.000 de arriendo mensual, y una nómina de tres personas para su operación (microbiólogo, asistente de laboratorio y coordinador), por un costo mensual de \$ 6,5 millones más carga de prestaciones (protección a la seguridad social, 21,5%;

aportes parafiscales, 9%, y prestaciones sociales, 21,83%, para un total de 52,33% sobre el valor de la nómina mensual).

El costo de prueba por paciente es de \$ 19.281, más \$ 939 de papel de filtro y \$ 1.400 de costos promedio de envío (asumiendo el envío de un promedio de 5 muestras por sobre) a partir de un análisis de los precios del mercado para las principales empresas de correo certificado, tomando en cuenta tanto envíos locales como de municipios apartados. Los costos de las pruebas confirmatorias, excluyendo el valor del transporte, fueron obtenidos de estudio de mercado, así: fenilketonuria, \$ 117.600; galactosemia, \$ 288.000; deficiencia de biotinidasa, \$ 452.000; hiperplasia suprarrenal congénita, \$ 202.240; acidemias orgánicas, \$ 273.400; y deficiencia de acil-coA deshidrogenasa de cadena media, \$ 273.400. Para los cálculos del modelo se emplearon los costos citados; en la discusión se mencionan las respectivas reducciones por volumen, que se lograrían si el programa se hace universal.

Tasa de descuento: para este análisis, dado el horizonte temporal, no fue necesario utilizar tasas de descuento.

Resultados

Número de recién nacidos por año en Colombia: los cálculos se basan en los datos más recientes del DANE, correspondientes a 2009²¹. Para ese año, se registraron en total en Colombia 699.775 partos, de los cuales 272.601 (39,0%) fueron por cesárea y 9.114 (1,3%) adicionales fueron instrumentados. Si se excluyen los 2.935 (0,4%) «sin información», eso deja 414.964 (59,3%) partos vaginales no instrumentados.

En la tabla 1 se muestra la sensibilidad y la especificidad de la espectrometría de masas en tándem, calculadas comparándolas con las respectivas pruebas confirmatorias, y puntuadas como «bajo riesgo» de sesgo en la escala QUADAS-2²⁰.

Tabla 1 – Sensibilidad y especificidad de la espectrometría de masas en tándem

	Valor caso base	Rango	Referencias
<i>Deficiencia de acil-CoA de cadena media</i>			
Sensibilidad	100%	95-100%	22,23
Especificidad	99,99%	99,5-100%	22,23
<i>Acidurias orgánicas</i>			
Sensibilidad	98%	NA	24
Especificidad	99,82%	NA	16
<i>Galactosemia</i>			
Sensibilidad	100%	NA	6,25
Especificidad	86%	83-89%	6,25
<i>Fenilketonuria</i>			
Sensibilidad	98%	NA	24
Especificidad	99,82%	NA	16
<i>Deficiencia de biotinidasa</i>			
Sensibilidad	100%	NA	26
Especificidad	99,75%	NA	26
<i>Hiperplasia suprarrenal congénita</i>			
Sensibilidad	100%	NA	6,25
Especificidad	86%	83-89%	6,25

Basados en esta información, hemos construido dos escenarios, cada uno de ellos correspondiente a uno de los dos equipos previamente descritos:

Escenario 1: el primer resultado que se muestra es el escenario del equipo 1 (valor total \$ 677.675.680 + 10% adicional para mantenimiento) (tabla 2), con una utilización del 50% durante el primer año (2.000 pruebas mensuales), 80% en el segundo año (3.200 pruebas mensuales) y 90% del tercer año en adelante (3.600 pruebas mensuales). El costo neto de cada prueba en el primer año sería de \$ 30.915. Si se asume este valor como precio al pagador, en el primer año no habría utilidades; estas serían de \$ 133.900.000 en el segundo año y \$ 178.500.000 anuales a partir del tercer año. En estas circunstancias, se recuperaría el valor de la inversión al final del cuarto año, y se estarían tamizando algo más de 40.000 recién nacidos, correspondientes al 6% del total nacional. El costo por caso detectado sería de \$ 186.360.812.

Escenario 2: el escenario 2 no es muy distinto del escenario 1, excepto que se está empleando un equipo más costoso (\$ 1.115.820,588 + 10% adicional para mantenimiento) (tabla 3). Dado que el costo más importante es variable (el costo del kit por paciente), el costo total por prueba sube apenas 7,7% para quedar en \$ 33.499. De la misma manera, la inversión se

recuperaría en 4 años, y la cobertura poblacional sería similar (6% de los recién nacidos del país). En este escenario el costo por caso detectado sería de \$ 306.850.662.

Escenario 3: este es el escenario base. Se asume no uno, sino 12 espectrómetros de masas en tándem distribuidos en diferentes regiones del país. Se asumió el costo promedio de las dos máquinas de los escenarios 1 y 2 (\$ 896.748.134 + 10% adicional para mantenimiento) y similares tasas de productividad, hasta alcanzar a tamizar anualmente 518.400 neonatos (aproximadamente, 75% del total nacional) (tabla 4). También se asume una reducción de 25% del costo de la prueba por paciente, dada por la adquisición en volumen.

El costo de los falsos positivos: la especificidad de dos de las pruebas de tamización, la de galactosemia y la de la hiperplasia suprarrenal congénita, es algo baja, lo que implicaría un número grande de falsos positivos. Con los estándares actuales, las pruebas confirmatorias para estas dos condiciones son relativamente costosas. Incluso asumiendo una reducción del 50% de este costo, y una tasa de falsos positivos de 5% para alguna de las dos pruebas (el verdadero valor podría ser más alto), esto implicaría un costo adicional promedio por paciente de \$ 6.128, o un total nacional de \$ 3.200.000.000 de pesos.

Tabla 2 – Escenario 1: asume un equipo avaluado en \$ 677.675.680

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Costos fijos					
Equipo*	\$95.883.032	\$95.883.032	\$95.883.032	\$95.883.032	\$95.883.032
Arriendo	\$8.400.000	\$8.400.000	\$8.400.000	\$8.400.000	\$8.400.000
Personal	\$78.000.000	\$78.000.000	\$78.000.000	\$78.000.000	\$78.000.000
Prestaciones	\$40.817.400	\$40.817.400	\$40.817.400	\$40.817.400	\$40.817.400
Costos variables					
Pruebas	\$518.880.000	\$830.208.000	\$93.398.400	\$93.398.400	\$93.398.400
Total	\$741.980.432	\$1.053.308.432	\$1.157.084.432	\$1.157.084.432	\$1.157.084.432
Por prueba	\$30.916	\$30.916	\$30.916	\$30.916	\$30.916
Utilidad	–	\$133.865.968	\$178.486.768	\$178.486.768	\$178.486.768

* Incluye 10% de mantenimiento.

Tabla 3 – Escenario 2: asume un equipo avaluado en \$1.115.820.588

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Costos fijos					
Equipo*	\$157.875.314	\$143.523.013	\$143.523.013	\$143.523.013	\$143.523.013
Arriendo	\$8.400.000	\$8.400.000	\$8.400.000	\$8.400.000	\$8.400.000
Personal	\$78.000.000	\$78.000.000	\$78.000.000	\$78.000.000	\$78.000.000
Prestaciones	\$40.817.400	\$40.817.400	\$40.817.400	\$40.817.400	\$40.817.400
Costos variables					
Pruebas	\$518.880.000	\$830.208.000	\$933.984.000	\$933.984.000	\$933.984.000
Total	\$803.972.714	\$1.100.948.413	\$1.204.724.413	\$1.204.724.413	\$1.204.724.413
Por prueba	\$33.499	\$33.499	\$33.499	\$33.499	\$33.499
Utilidad	–	\$185.413.187	\$242.432.387	\$242.432.387	\$242.432.387

* Incluye 10% de mantenimiento.

Tabla 4 – Escenario 3: asume 12 equipos de espectrometría de masas en tándem distribuidos en diferentes regiones del país. Se estimó el costo promedio de las dos máquinas de los escenarios 1 y 2 (\$ 896.748.134)

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Costos fijos					
Equipo*	\$1.674.805.088	\$1.725.049.240	\$1.776.800.717	\$1.830.104.739	\$1.885.007.881
Arriendo	\$100.800.000	\$103.824.000	\$106.938.720	\$110.146.882	\$113.451.288
Personal	\$936.000.000	\$964.080.000	\$993.002.400	\$1.022.792.472	\$1.053.476.246
Prestaciones	\$489.808.800	\$504.503.064	\$519.638.156	\$535.227.301	\$551.284.120
Costos variables					
Pruebas	\$4.669.920.000	\$7.696.028.160	\$8.917.772.630	\$8.658.031.680	\$8.658.031.680
Total	\$7.871.333.888	\$10.993.484.464	\$12.314.152.624	\$12.156.303.073	\$12.261.251.215
Por prueba	\$27.331	\$28.151	\$28.995	\$29.865	\$30.761
Utilidad	–	\$1.978.473.783	\$2.717.103.995	\$3.325.891.244	\$3.685.408.932

*Incluye 10% de mantenimiento.

Discusión

Son muchos los sitios alrededor del mundo que están haciendo tamización rutinaria de neonatos mediante la técnica de espectrometría de masas en tándem, aprovechando la posibilidad de múltiples diagnósticos mediante una sola prueba²⁷. Según nuestros estimativos, el país podría introducir un programa de tamización «universal» (que alcanzara el 75% de los recién nacidos al cabo de 5 años) empleando 12 espectrómetros de masas en tándem por un costo promedio por prueba, para el pagador, de \$ 33.459 (pesos de 2012), incluyendo en ese precio el papel de filtro especial, el transporte desde el sitio del nacimiento hasta el lugar de la máquina, la prueba en sí y los exámenes confirmatorios, de ser necesarios.

Entre los obstáculos que un programa de estos tendría que enfrentar, además del acceso geográfico para el envío de las muestras, están los cambios en la manera de pensar y de actuar de quienes atienden los partos en Colombia. El éxito dependería del apoyo nacional y regional de los diferentes actores involucrados en la atención obstétrica y neonatal. Se requeriría, además, la implementación de equipos de alta tecnología en centros especializados de remisión que tendrían que contar con la infraestructura y el personal capacitado.

Así, si se asume una prevalencia de 1 por 10.000 (adaptado de la experiencia austriaca de Mechtler et al.²⁸), se estarían pagando en Colombia alrededor de \$ 330.000.000 por caso detectado. Este valor es sensible a la verdadera prevalencia de estos trastornos en el contexto colombiano, y su interpretación dependería de los verdaderos costos de tratar o no tratar a tiempo cada uno de estos trastornos (lo que podría ser un nuevo campo de investigación). Unos registros apropiados de la verdadera incidencia colombiana, así como unos análisis de los costos de atención de estos pacientes y de su calidad de vida, son necesarios para determinar el verdadero impacto que la espectrometría de masas en tándem tendría en nuestro medio. Consideramos que, aunque todas estas enfermedades se clasifican como raras, su diagnóstico temprano y certero tiene un importante valor social.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que los autores Diego Rosselli y Juan David Rueda son coautores de un artículo al que se hace referencia en este estudio.

Agradecimientos

Se agradece a las siguientes personas e instituciones: Gestarsalud, Exógena, Ropsohn, Hospital Universitario San Ignacio, SURA EPS, Salud Total EPS, Compensar EPS y Coomeva EPS.

BIBLIOGRAFÍA

- Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics*. 2006;117(Supl. 3): S287-95.
- Denis A, Mergaert L, Fostier C, Cleemput I, Simoens S. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy*. 2010;97:173-9.
- Rosselli D, Rueda JD, Solano M. Ethical and economic considerations of rare diseases in ethnic minorities: the case of mucopolysaccharidosis VI in Colombia. *J Med Ethics*. 2012;38:699-700.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med*. 2003;348:2304-12.
- Paz-Valiñas L, Atienza-Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas [consultado 3 Feb 2013]. Disponible en: <http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/110/Informetandem.pdf/>
- Sequeira A, Sánchez A, Vargas C, Reuben A, Rivera J, Trejas R, et al. Diagnóstico molecular de un caso de deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD) detectado por MS/MS. *Acta Pediatr Costarric*. 2005;19:47-52.
- Campos Hernández D. Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización. *Rev Panam Salud Pública*. 2010;27:309-17.

8. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. The application of tandem mass spectrometry to neonatal screening for inherited disorders of intermediary metabolism. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2002;3:17-45.
9. Kamboj M. Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55:1113-27.
10. Chace DH, Hillman SL, Van Hove JL, Naylor EW. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: Quantitative analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 1997;43:2106-13.
11. Pandor A, Eastham J, Chilcott J, Paisley S, Beverley C. Economics of tandem mass spectrometry screening of neonatal inherited disorders. *Int J Technol Assess Health Care.* 2006;22:321-6.
12. Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, Rhead WJ, Hannon WH, Garg UC, et al. National Academy Of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Follow-up testing for metabolic disease identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry; executive summary. *Clin Chem.* 2009;55:1615-26.
13. Norman R, Haas M, Chaplin M, Joy P, Wilcken B. Economic evaluation of tandem mass spectrometry newborn screening in Australia. *Pediatrics.* 2009;123:451-7.
14. Chávez-Torres R. Tamiz neonatal en América Latina: problemas y propuestas derivadas de la práctica clínica. *Rev Mex Pediatr.* 1995;62:102-7.
15. Finitzo T, Macary F, Reed-Fourquet L, Girde S. Newborn Screening. IHE Quality, Research, and Public Health (QRPH) [consultado 3 Feb 2013]. Disponible en: http://www.ihe.net/Technical_Framework/upload/IHE_QRPH_Newborn_Screening_NBS_WhitePaper_Final_2009-09-01.pdf
16. Hubbard HB. Expanded newborn screening for genetic and metabolic disorders: modeling costs and outcomes. *Nurs Econ.* 2007;25:345-52.
17. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2004;8:1-121.
18. Camelo Junior JS, Machado Fernandes MI, Salim M, Zanini Maciel LM, Ferreira Santos JL, Camargo ASJ, et al. Avaliação econômica em saúde: triagem neonatal da galactosemia. *Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro.* 2011;27:666-76.
19. Neto EC, Schulte J, Rubim R, Lewis E, DeMari J, Castilhos C, et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37:295-9.
20. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155:529-36.
21. DANE. Nacimientos 2009 [consultado 3 Feb 2013]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/es/poblacion-y-demografia/nacimientos-y-defunciones/118-demograficas/estadisticas-vitales/2882-nacimientos-2009-preliminar>
22. Venditti LN, Venditti CP, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM, Glick H, et al. Newborn screening by tandem mass spectrometry for medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A cost-effectiveness analysis. *Pediatrics.* 2003;112:1005-15.
23. Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, Muenzer J, McCandless SE, Frazier DM, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: Identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet.* 2001;68:1408-18.
24. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. *Pediatrics.* 2003;111:1399-406.
25. Secretariat MA. Neonatal screening of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry. An evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment [consultado 3 Feb 2013]. Disponible en: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_tandms_090102.pdf
26. Hoffman TL, Simon EM, Ficiocioglu C. Biotinidase deficiency: the importance of adequate follow-up for an inconclusive newborn screening result. *Eur J Pediatr.* 2005;164:298-301.
27. Campos HD. Tamiz de los errores innatos del metabolismo por espectrometría de masas en tándem: principales biomarcadores. *Ver Med Chil.* 2011;139:1356-64.
28. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet.* 2012;379:335-41.