

11237

164  
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado

---

Hospital Juárez de México

**LA PREVENCIÓN DEL RETRASO MENTAL  
DE ORIGEN METABOLICO  
POR TAMIZ NEONATAL,  
Experiencia de tres años en el Hospital Juárez de México**

Tesis que para obtener el Diploma de  
Especialista en Pediatría,  
presenta el  
**Dr. Salvador Vázquez Ortiz**

Asesor: Dr. Jorge Alberto Del Castillo Medina

México, D.F.

Febrero de 1995.

**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Contenido

Aprobaciones	II
Dedicatorias	III
Testimonios de Gratitud	VI
Introducción	2
Hipotiroidismo Congénito	4
Características Clínicas	8
Diagnóstico	10
Tratamiento	12
Pronóstico	14
Fenilcetonuria	15
Material y Métodos	20
Resultados	22
Discusión	25
Conclusiones	28
Epílogo	29
Referencias	30

3017 15 1957  
AD21912000 11 3 1952

*El médico mediocre  
trata las enfermedades presentes,  
el médico inferior  
cura las inminentes,  
el médico superior  
las previene.*

*Antiguo proverbio chino*

Aprobaciones:

**Dr. Jorge Alberto Del Castillo Medina**

Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización en Pediatría  
Jefe de la División de Enseñanza del Hospital Juárez de México

**Dr. Juan José Zamudio Bustos**

Jefe de la División de Pediatría  
Hospital Juárez de México

## *Dedicatorias*

*A quienes siempre fueron el mejor ejemplo de valor,  
fortaleza, sencillez y humildad,  
por otorgar la mejor herencia que puede  
dársele a un hijo:*

*Educación, libertad y principios para crecer;  
Por haber construido con amor la mejor sociedad, mi familia;  
Y porque siempre, sin importar en donde estén,  
su recuerdo vibra de manera permanente en mi corazón.*

*Mis padres:*

*Minerva Josefina Ortiz de Vázquez*

*Enrique Adán Vázquez Vázquez*

*Con sincero cariño y permanente agradecimiento a mis hermanos:*

*A Ma. Esperanza, por su cariño abierto,  
por su perseverancia, su coraje por el triunfo,  
su presencia siempre cuando es necesaria.*

*A Enrique Adán, por su constante ejemplo de superación,  
su dedicación a formar valores,  
por ser tan importante en nuestra casa.*

*A Ma. Eva, su esencia maternal siempre,  
su dulce sonrisa, su atinada dirección,  
su espíritu inquebrantable, su corazón siempre desbordante de amor  
y por su mirada, en la que a diario descubro  
un motivo para continuar.*

*A Jorge Arturo, a quien nunca terminaré de agradecer  
su paternal, firme y tolerante apoyo.  
Mi total reconocimiento por su inagotable don de gentes,  
su apasionada entrega el trabajo, su noble madurez,  
Constituye el profesionalista que más admiro;  
Gracias por el ejemplo.*

*A Guillermo David, por tener en él,  
al mejor de mis amigos,  
Gracias por su fe, su confianza, su honestidad,  
admiro su ejemplo, de al no estar en casa,  
siempre estar presente en su corazón.*

*A Martha Judith, por ser tan valiente y desafiante  
a las más adversas pruebas,  
Por su inteligencia, su sonrisa, su abrazo festivo,  
Mi admiración por su profesionalismo,  
su dedicación maternal y por ser una gran mujer.*

*A Roberto Raúl, porque a través del silencio,  
se puede percibir en su mirada,  
el sentimiento de amor a la vida.*

*A Susana del Rocío, por su dulzura,  
su ternura y su rectitud en su trabajo.*

*A Carlos Rafael, con la confianza de que pronto  
logrará su meta de ser un gran abogado.*

*A Susana Nuñez, amiga incondicional,  
por sus consejos oportunos y  
su presencia adecuada siempre.  
Gracias por todo lo que nos has dado.*

*A quien permanentemente constituyó  
un ejemplo de amor a su profesión.  
Su personalidad y su rectitud han  
forjado un sólido crisol en nuestra formación.  
Mi tía Zenaida Gutiérrez Vázquez.*

*En recuerdo de quien siempre  
me brindó lo mejor de su persona,  
su experiencia, su amor, su fe,  
su calor maternal constante.*

**Ma. Jesus Acuña Díaz**

*Con especial afecto a Ma. del Carmén Michel,  
Luz Virginia Medina y Antonio González,  
por su confianza y amistad siempre,  
su apoyo moral constante.*

*A todos mis sobrinos: Julio Cesar, Minerva, Guillermo David,  
Felipe Adán, Luis Fernando, Jorge Arturo, Oscar Alejandro,  
Enrique Adán, Edgar Omar, José Manuel.  
Por su cariño y sonrisa cálida a cada llegada.  
Por haber sido de alguna manera mis primeros pacientes.  
En especial a Marco Antonio, por mostrarme  
su carácter y dedicación al trabajo,  
y su valiosa ayuda en mis proyectos.  
Y para Martha Judith: por su presencia,  
sus firmes progresos y su sonrisa única,  
en la que transmite el más sincero sentimiento.*

*Al Dr. Jorge Alberto Del Castillo Medina,  
por su constante apoyo y firme amistad,  
y de quien me recuerda este pensamiento anónimo:  
La función suprema del maestro  
no solo es la de impartir el conocimiento,  
sino de estimular al alumno  
para que lo busque y se recree en él.*

*Y de manera muy especial a quienes serán  
mi mejor motivación y mis más exigentes jueces.  
Mi total compromiso con ellos: Los niños.*

## *Testimonios de Gratitud*

**E**scribir los testimonios de agradecimiento al concluir una obra, siempre constituye una labor agradable, significa que se ha terminado una etapa, pero además permite el reconocer la ayuda y el apoyo de quienes tanto han contribuido en mi sendero.

*A Dios, por el don de la vida, la oportunidad de crecer y por permitirme ser un medio para transmitir su amor y aliento a los niños.*

*Al Hospital Juárez de México, por haber sido mi segundo hogar, por la oportunidad de realizarme como profesionista, y por la confianza depositada en sus médicos residentes.*

*A los Doctores Juan José Zamudio Bustos, Nestor Batres Acuña y Edgar Zavala Peña, de quienes aprendí que los años de experiencia enseñan más que el mejor texto de la especialidad. Mi reconocimiento a su extraordinaria calidad humana y profesional.*

*Con afecto a las Doctoras Lourdes Flores Orozco y Alma Rosa Quezada, por su oportuno consejo y trato siempre amable en cualquier hora.*

*A mis inolvidables amigos los Doctores Alfredo Vera Parameo, Alfredo Ulloa Ricardez y Aurora Medina Sansón. Por compartirme su tiempo, su amor al estudio, su entrega a la jornada y su permanente espíritu de superación.*

*Con reconocimiento al Dr. José Jaime Avila Valdivieso, por sus horas de paciencia y por haber hecho suyo este trabajo.*

*Al Lic. Miguel Angel Polanco, por su amistad firme y apoyo constante en mis proyectos.*

*En especial al Dr. Luis Sierra Herrera, por su motivación al estudio de la Pediatría desde la etapa de la Facultad. Mi admiración a su profesionalismo y su invaluable calidad humana.*

*A la Familia Carranza Montoya, por su amistad y trato sencillo en todo momento, y por dejarme ser como de los suyos.*

*En particular a los Doctores Antonio Velázquez y Antonio Loera, así como de la L.E. Blanca Estela Aguirre, del Centro Operador del Programa para la Prevención del Retraso Mental de Origen Metabólico, por su permanente calidad y atención en todas las ocasiones.*

*Al personal del Hospital Juárez de México, que de alguna forma colaboró en la realización del programa de Tamiz Neonatal, como Enfermeras, Trabajadoras Sociales, Choferes, Secretarias, entre otros, por su entusiasmo altruista, que sin duda contribuyó al éxito del programa.*

*Y a todas aquellas personas que de alguna manera han ayudado a definir mi formación, mi permanente recuerdo y reconocimiento.*

**Muchas Gracias....**

*Desde el principio.....*

## Introducción

El retraso mental constituye uno de los retos más importantes y graves a los que se enfrenta el pediatra en su práctica cotidiana, debido a su frecuencia y a las repercusiones económicas, sociales, familiares y éticas. Su etiología puede ser de origen anterior, durante o posterior al nacimiento. Debido a que es universalmente aceptado que el daño cerebral es irreversible, cualquier intervención médica debe ser preventiva.

Muchas enfermedades se originan al producirse una mutación que altera la constitución genética de un individuo y desorganiza sus funciones normales. Han sido descubiertos y descritos centenares de procesos bioquímicos anormales hereditarios, que fueron llamados por Garrod "Errores innatos del metabolismo". Los pacientes que padecen un error congénito del metabolismo pueden mostrar uno o más signos y síntomas de distinto carácter, algunos pueden ser: ganancia ponderal insuficiente, vómitos persistentes, desequilibrio acidobásico de difícil control, cierto olor característico, hepatomegalia, esplenomegalia, y trastornos convulsivos (2).

Las dos principales enfermedades metabólicas que causan retraso mental son el HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (HC) y la FENILKETONURIA (PKU), ambas tienen en común que, aunque producen alteraciones bioquímicas desde antes del nacimiento, los neonatos no aparentan problema alguno y los daños orgánicos se manifiestan más tarde. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno desde la etapa neonatal evitarán secuelas (4).

Las pruebas de tamiz neonatal (TN) tienen como fundamento que la mayor parte de los componentes de la sangre, entre ellos las hormonas tiroideas y la fenilalanina, permanecen estables si se colecta la muestra mediante una tarjeta de papel filtro absorbente y se envían los especímenes de manera conveniente al centro receptor para su análisis. La prueba de tamiz debe obtenerse después de 48 horas de vida, ya que a los 30 minutos después

del nacimiento se liberan grandes cantidades de tirotrina (TSH) como respuesta al enfriamiento que presentan casi todos los niños al nacer, y es con base en esta hormona que se determina el TN. En los niños sanos la concentración sérica de TSH se regulariza entre las 24 y 48 horas posteriores al nacimiento, sin embargo, en los niños con HC invariablemente permanecerá incrementada (1,2,3,8). Los valores de fenilalanina son normales en todos los recién nacidos, pero conforme se inicie el aporte de proteínas en la alimentación, los niveles de este aminoácido se elevarán en los niños afectados con PKU (3,4,17).

En el Hospital Juárez de México (HJM) se inició la búsqueda, desde septiembre de 1991 de HC y PKU por medio de TN a todos los niños mayores de 48 horas y menores de 60 días de edad.

Los lineamientos para obtención de TN se derivan de la Norma Oficial Mexicana para la prevención del retraso mental por tamiz neonatal (3,25) y que son las mismas recomendaciones que indica la Academia Americana de Pediatría (10).

## Hipotiroidismo Congénito

El hipotiroidismo congénito es una entidad patológica que se debe a producción insuficiente de hormonas tiroideas ó al déficit de sus receptores. Se ha detectado variabilidad de incidencias de HC en algunos países; en Japón por ejemplo, la reportada es 1:7000 casos, sólo menor a las de los africanos radicados en Estados Unidos, en donde la frecuencia es de 1:32 000. En Estados Unidos la incidencia es de 1:4000 casos, y en México, el informe es de 1:1700, la mayor del mundo; sólo superada por algunas regiones sociogénicas como en Almería (España), en donde se reporta 1:100, o en la India, donde existen regiones altamente endémicas con incidencia de 1:10 (1,4,8).

Se desconocen datos específicos que puedan involucrar aspectos de tipo hereditario; sin embargo, hay evidencias de que las regiones cromosómicas relacionadas en aspectos de HC son la banda 24 del brazo largo del cromosoma 8, así como la 22 del brazo corto del cromosoma 1 (18).

Poco se ha informado sobre los factores que influyen sobre el desarrollo y la migración anormal de la glándula tiroides. Embriológicamente inicia como una invaginación del endodermo del intestino anterior en el piso de la faringe. La bolsa así formada se desplaza en dirección descendente hacia el cartilago tiroides y alcanza su localización definitiva hacia la séptima semana de vida intrauterina, posteriormente se atrofia el conducto tirogloso. La formación de los folículos y producción de tiroglobulinas inician a las ocho semanas y alrededor de la décima se evidencia la acumulación de yodo. La hipófisis fetal inicia la producción de TSH desde las ocho semanas de gestación, pero la madurez y funcionalidad del eje hipotalamohipofisariotiroideo se establece hasta las 20 semanas (16,27).

La embriogénesis defectuosa suscita ausencia completa o parcial de la tiroides. Las alteraciones en la vía migratoria de la tiroides rudimentaria pueden conducir a ectopia, con lo que el riego sanguíneo es inadecuado y no

apoya la función tiroidea normal. La síntesis de las hormonas tiroideas es un proceso integrado por transporte y oxidación de yoduro inorgánico y yodación de tiroxina (con acoplamiento de residuos de tiroxina yodados dentro de la tiroglobulina). Esta hormona se almacena en los folículos tiroideos y las hormonas tiroideas se liberan por mecanismos atribuibles a TSH. Actualmente se conocen más de 15 trastornos de la síntesis de la tiroxina que comprenden función deficiente o anormal de los procesos sintéticos (cuadro 3). Los defectos se heredan con un patrón autosómico recesivo (16,27).

En etapas tempranas de la vida fetal la tiroides puede formar hormonas, sin embargo, no son determinantes del desarrollo. Hacia el final de la vida intrauterina y durante el período neonatal, las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y desarrollo de los sistemas nervioso y esquelético (27).

Las principales funciones conocidas de las hormonas tiroideas constituyen tres aspectos (16):

A. Efectos Termogénicos

B. Efectos Metabólicos

C. Efectos en Crecimiento y Desarrollo:

1. Estimulación de la síntesis de la hormona del crecimiento
2. Potencialización de la estimulación de la hormona del crecimiento, así como la síntesis y acción de la somatomedina.
3. Estimulación de la síntesis del factor de crecimiento epidérmico
4. Estimulación de los receptores para el factor de crecimiento epidérmico
5. Estimulación de la síntesis de factor de crecimiento neuronal.
6. Potencialización de la producción de eritropoyetina.

glándula. Si la tiroides está presente, la realización de gammagrama indicará su funcionalidad.

Los valores de TSH superiores a 25 ng/dl. posteriores a las 48 horas de vida, son considerados como altamente sugestivos de HC. Es muy importante considerar que el tamiz neonatal en ningún caso realiza el diagnóstico de certeza del hipotiroidismo congénito (17).

**Cuadro 4: VALORES SERICOS NORMALES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS DURANTE LA ETAPA NEONATAL. (1,15,28).**

Edad	T4 (ug/dl.)	T3 (ng/dL)	T3r (ng/dL)	TSH
Sangre del cordón umbilical	10.8 (6.6- 17.8)	50 (14- 86)	224 (100- 501)	13 (0.1- 42.8)
1 a 3 días	16.5 (11- 21.5)	240 (100- 380)	60 (32- 216)	25 (20- 30)
1 a 4 semanas	12.9 (8.2- 16.6)	176 (99- 310)	90 (26- 290)	10 (6- 20)

**Cuadro 2: CLASIFICACION DEL HIPOTIROIDISMO CONGENITO****I. Hipotiroidismo congénito permanente****Disgenesia tiroidea:**

- **Agenesia tiroidea**
- **Tiroides distópica o ectópica**
- **Hipoplasia tiroidea**

**Síntesis Hormonal defectuosa:**

- **Defectos de organificación del yodo**
- **Defectos del transporte de yodo**
- **Defectos de la síntesis de tiroglobulina**

**Síndromes de resistencia a la TSH****Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas****Deficiencias relacionadas a TSH****II. Hipotiroidismo congénito transitorio****Contacto, uso o exposición prenatal o posnatal al yodo y medicamentos relacionados:**

- **Potasio yodado (asma)**
- **Yodopolividona (isodine, antisépticos yodados)**
- **Amidarona (droga antiarrítmica cardíaca)**
- **Agentes de contraste (amniotografía)**

**Drogas maternas antitiroideas****Anticuerpos maternos antitiroideos.**

## Características Clínicas del Hipotiroidismo Congénito

Las hormonas tiroideas son necesarias en todas las etapas de la vida, pero imprescindibles en la lactancia. Es difícil distinguir un recién nacido hipotiroideo debido a que las diferencias clínicas, con relación a los sanos, son muy sutiles; sin embargo, es necesario reconocerles y siempre considerárseles al realizar la exploración.

El HC es dos veces más frecuente en niñas que en niños, y quienes lo padecen pueden pesar al nacer más que los neonatos sanos; pero este dato tiene poco valor diagnóstico. Una de las primeras manifestaciones del HC es el retardo en el crecimiento, acompañado de disminución en la maduración esquelética.

El principal desarrollo del sistema nervioso central en el hombre ocurre dentro de los primeros seis meses de vida. La deficiencia de las hormonas tiroideas produce inmadurez de la corteza cerebral. Esto se refleja en retraso mental profundo, deficiente desarrollo motor, ataxia y otros signos neurológicos, coordinación inhábil, estrabismo, movimientos coreiformes y pérdida de funciones neurosensoriales, entre otros (1,2).

El electroencefalograma y los potenciales evocados muestran datos de inmadurez neurosensorial (1,2). Los principales datos clínicos del HC se muestran en el cuadro 3.

**Cuadro 3: SIGNOS CARACTERISTICOS DEL HIPOTIROIDISMO CONGENITO  
(1,16,19,22)**

**Pueden estar presentes o no, en etapa neonatal:**

**Gestación mayor de 42 semanas**  
**Peso moderadamente elevado al nacer**  
**Fontanelas grandes y amplias**  
**Suturas craneales abiertas**  
**Hipotermia\***  
**Extremidades frías**  
**Cianosis periférica o piel moteada\***  
**Ictericia prolongada\***  
**Succión débil\***  
**Letargia**  
**Rasgos faciales grotescos**  
**Llanto ronco**  
**Hipotonía muscular\***  
**Abdomen distendido**  
**Vómitos persistentes**  
**Estreñimiento**  
**Hernia umbilical**  
**Ptoxis lingual o macroglosia**  
**Cardiomegalia**  
**Anemia refractaria a tratamientos**  
**Piel seca**  
**Mixedema pretibial**  
**Manos anchas con dedos cortos**  
**Pelo áspero y grueso**  
**Comisuras palpebrales estrechas, edema de párpados**  
**Implantación baja de cabello**  
**Hipertrofia muscular generalizada**  
**( S. de Kocher-Debré-Semélaigne).**

\* Signos tempranos

## Diagnóstico del Hipotiroidismo Congénito

Debido a que los signos clínicos del HC pueden aparecer hasta las etapas posteriores al nacimiento, el mejor método diagnóstico lo constituye el tamiz neonatal. Su confiabilidad es considerada en 95% de seguridad, y se basa en la determinación de TSH y en ocasiones de T4 libre.

El paciente debe ser mayor de 48 horas de vida, para dar oportunidad a la regularización de las hormonas tiroideas, que registran un incremento agudo inmediatamente después del nacimiento. La edad gestacional en el caso de los niños prematuros no debe ser una limitación para la realización del tamiz neonatal. Es importante que la prueba se realice antes del mes de edad, para evitar los efectos que pudiera ocasionar el HC no detectado oportunamente.

Para obtener una muestra adecuada, debe efectuarse asepsia del talón con alcohol, y evitarse el uso de productos con yodo, que alteran la confiabilidad de la prueba. Se traza una línea imaginaria entre la punta del talón y los dos vértices que forman los ortejos primero y quinto. Es aconsejable mantener el pie al mismo nivel del corazón y favorecer el flujo sanguíneo. Se punciona con una lanceta estéril y se deja fluir la primera gota de sangre, y posteriormente obtener las siguientes gotas, que deben ser lo suficientemente grandes para traspasar el papel absorbente y tener un diámetro igual o mayor a 3 mm (1/8 de pulgada), teniendo la precaución de no colocar más de una gota en cada sitio o saturar el papel. La muestra debe secar y guardarse en ambiente seco y fresco, y después enviarse al centro captador. El tamiz es procesado por una compleja variedad de procedimientos con técnica de ELISA para la determinación de TSH.

Los resultados se envían por lo general en siete días, y en el caso de que una muestra resultara positiva para HC, vuelve a ser analizada. Si los datos son nuevamente positivos, se procede a la localización inmediata del paciente, a quien se realizan pruebas confirmatorias, consistentes en determinación cuantitativa de T4, T3, T3 reversa y TSH. Deben realizarse además ultrasonido de tiroides para confirmar la existencia o ausencia de la

La función principal de las hormonas tiroideas en el recién nacido radica en el desarrollo del sistema nervioso central, debido a que promueve el crecimiento y arborización de las células nerviosas; su ausencia o disminución reduce la conectividad y la axodendritación neuronal, retarda la velocidad de vascularización y el proceso de mielinización. Si el tratamiento no se ha instalado en forma oportuna provoca deterioro mental (1,2).

**Cuadro 1: ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DEL HIPOTIROIDISMO CONGENITO**  
(1,2,22)

<i>Parámetro:</i>	<i>Frecuencia:</i>
<b>Incidencia por diagnóstico clínico</b>	<b>1:8000</b>
<b>Incidencia de tamiz metabólico</b>	<b>1:3000 a 4000</b> <b>(México 1:1700)</b>
<b>Incidencia de casos transitorios</b>	<b>1:10 000</b>
<b>Relación masculino-femenino</b>	<b>1:2 a 3</b>
<b>Disgenesia tiroidea</b>	<b>80% de las presentaciones</b>
<b>Síntesis hormonal defectuosa</b>	<b>20% de las presentaciones</b>

## Tratamiento del Hipotiroidismo Congénito

El oportuno aporte de hormonas tiroideas sustitutivas en niños detectados con HC, ayudará a reducir el riesgo de retraso mental. La terapéutica hormonal ideal es la L-Tiroxina, debido a que la T3 en las células cerebrales se deriva predominantemente de la monodeyodación de la T4 local (1).

Las dosis y niveles séricos terapéuticos en el tratamiento con hormonas tiroideas se presentan de la forma siguiente (1):

<i>Edad</i>	<i>Dosis mcg/kg (mcg/kg/día)</i>	<i>Niveles de T4 ideales (mcg/dL)</i>
0 a 3 meses	10 - 15 (50)	12 - 18
4 a 24 meses	8 - 9 (50 - 80)	10 - 18
2 a 10 años	5 - 6 (75 - 80)	10 - 16
11 a 16 años	3 - 4 (100 - 150)	10 - 15
mayor de 16 años	2 - 3 (100 - 200)	10 - 13

Debe tenerse la precaución de realizar niveles séricos de hormonas tiroideas de manera bimensual los primeros seis meses de vida, posteriormente con periodicidad trimestral hasta los dos años de edad. A partir del tercero, los niveles sanguíneos deben ser evaluados cada semestre. Es importante realizar evaluación radiológica de edad ósea y observar similitud entre madurez esquelética y edad cronológica. También deben ser evaluados la exploración neurológica y nivel de desarrollo psicomotriz en cada consulta médica.

Los informes de estudios y observaciones en niños con HC que recibieron tratamiento sustitutivo de hormonas tiroideas en forma oportuna, indican desarrollo psicomotriz e intelectual adecuado incluso hasta la adolescencia (1,13).

En el caso de PKU, el tratamiento con dietas bajas en fenilalanina instaladas antes de los tres meses de edad y continuado hasta la etapa preescolar previene daño estructural y funcional en el sistema nervioso central.

Si el manejo se suspende, se presentará deterioro de las funciones intelectual y neuropsicológica (31).

## Pronóstico en el Hipotiroidismo Congénito

De acuerdo a los conceptos analizados en este estudio, la mejor acción médica en los casos de HC es la prevención de las secuelas a que da origen.

La instalación del aporte farmacológico de las hormonas tiroideas antes del mes de edad, garantizará un desarrollo de las funciones cerebrales prácticamente en un 100%, siempre y cuando no existan otras condicionantes de retraso. Cuando el tratamiento se establece hasta el tercer mes de vida, el pronóstico funcional del SNC es factible sólo en un 75%, con afección moderada de la inteligencia. Sin embargo, si el aporte sustitutivo es instalado cuando las manifestaciones clínicas son evidentes e importantes, o después de los seis meses de edad, el riesgo de retraso mental es superior al 50%. Cuando ya se ha establecido daño al sistema nervioso central, las funciones mentales superiores son delimitadas en forma importante y las actividades de rehabilitación sólo son dirigidas a lograr funciones de supervivencia (1).

## Fenilcetonuria

La fenilcetonuria (PKU) es el error congénito del metabolismo más estudiado, y cuando el diagnóstico se realiza de manera oportuna se evita el retraso mental.

La PKU fue descrita por primera vez por un médico noruego, Osbjorn Folling, en 1934, después de observar y analizar la causa de retraso mental en dos niñas hermanas, quienes tenían en común un olor peculiar y retraso mental (29).

La frecuencia de PKU varía entre las poblaciones; en la mayor parte de Europa es de 1:10 000; en Irlanda, la frecuencia es 1:6000 y en Japón 1:70 000. Estudios realizados en México informan una prevalencia de 1: 70 000 nacidos vivos (22,29).

El defecto bioquímico en la PKU es la deficiencia enzimática de fenilalanina hidroxilasa, que cataliza la para-hidroxilación de fenilalanina a tirosina. El sistema hidroxilasa es complejo, está integrado por un cofactor, tetrahidrobiopterina y dehidropteridina reductasa.

La fenilalanina es un aminoácido esencial cuya concentración plasmática normal es menor a 0.1mM/L (0.1mM, 1.6 mg/dL)(30).

El defecto metabólico puede involucrar a tres de los componentes del sistema. La PKU clásica ocurre cuando la actividad de la fenilalanina hidroxilasa está ausente en su totalidad. Los niveles séricos son en general elevados, por arriba de los 20 mg/dL. El ácido fenilacético es el causante del olor asociado en los niños con PKU. En otras variantes de PKU la actividad de la fenilalanina hidroxilasa está presente aunque reducida en forma considerable. Estudios recientes sugieren que el gen de la fenilalanina

hidroxilasa produce mutaciones diferentes y esto se refleja en la variabilidad de los síntomas de la PKU clásica (29).

Para que la actividad de la fenilalanina hidroxilasa se establezca es necesario que existan oxígeno, fenilalanina y el cofactor tetrahydrobiopterina, además de dihidropterina reductasa y el nucleótido piridina reducido. La fenilalanina hidroxilasa es una enzima multimérica y homopolimérica codificada por un gen en el cromosoma 12 que sólo se expresa en el hígado en humanos. Mutaciones en este locus pueden causar fenilcetonuria clásica (con niveles plasmáticos de fenilalanina superiores a 1mM) o hiperfenilalaninemia no fenilcetonúrica (fenilalanina menor de 1mM y mayor de 0.125mM). Además, existen las formas a veces denominadas "malignas", en donde está deficiente el cofactor tetrahydrobiopterina resultando, además de hiperfenilalaninemia, la deficiencia de importantes neurotransmisores como las catecolaminas y la serotonina. Una falla en el reconocimiento de esta heterogeneidad genética puede generar un consejo genético erróneo y un tratamiento inefectivo o innecesario.

Los niños con PKU son aparentemente "normales" al nacimiento, las manifestaciones clínicas en el período neonatal por lo general son inespecíficas. Los neonatos afectados generalmente parecen normales y rara vez presentan un cuadro parecido al de un niño infectado, y evolucionan progresivamente hacia el deterioro; factor que es importante considerar en el diagnóstico diferencial de desórdenes inatos del metabolismo.

La manifestación clásica es retraso psicomotor a la que a veces se acompaña hiperactividad, atetosis o convulsiones; a la exploración física presentan hipopigmentación en piel y cabello. Algunos pueden presentar dermatitis seborreica o un olor peculiar debido al ácido fenilacético, que desaparece cuando va creciendo el niño. Suele no haber datos neurológicos específicos aunque los reflejos osteotendinosos pueden estar aumentados y alrededor del 50% tienen anomalías electroencefalográficas. La microcefalia así como disminución del crecimiento ponderal pueden ser otros hallazgos. Los pacientes no tratados suelen ser irritables, con temperamento

fuerte y en algunos casos, suele haber conducta agresiva. Los lactantes pueden tener otros signos de sospecha como vómitos, dificultades para la alimentación y se ha observado alta incidencia de estenosis pilórica.

La prueba en orina para la detección de ácido fenilpirúvico es negativa en los primeros días de vida, por lo que en el período neonatal es preferible la determinación de fenilalanina en sangre. Cuando esta prueba indica concentración elevada de fenilalanina deben cuantificarse todos los aminoácidos en plasma. Los criterios diagnósticos de fenilcetonuria clásica son los siguientes (30):

1. Niveles plasmáticos de fenilalanina mayores de 20 mg/dL (1.2mM).
2. Niveles normales de tirosina.
3. Aumento de los niveles urinarios de los metabolitos de la fenilalanina. (ácido fenilpirúvico y ácido hidroxifenilacético).
4. Concentraciones normales del cofactor tetrahidrobiopterina.

El gen de la fenilalanina hidroxilasa ha sido clonado y expresado, confirmando que la producción de esta enzima es el resultado de un único gen. Su localización cromosómica es en el 12, q22-q24.1 y su longitud es de 90 Kb (18,30).

El tamiz neonatal se practica tomando unas gotas de sangre de los recién nacidos, la cual se coloca en tarjetas de papel filtro Schleicher & Schull 903, y se envía para la realización del ensayo de inhibición bacteriana de Guthrie, que se utiliza ampliamente en el período neonatal para detección de fenilcetonuria. Este método consiste en colocar unas gotas de sangre capilar en las tarjetas de papel filtro para después cortar unos discos de 4 mm de diámetro y depositarlos sobre superficie de agar solidificado, que contiene esporas de *Bacillus subtilis*, un medio de cultivo bacteriano (Demain) y un análogo de la fenilalanina (β-fenilalanina) que inhibe el crecimiento de las bacterias. Mientras mayor sea la concentración de fenilalanina en sangre, difundirá a mayor distancia hacia el agar, competirá con el análogo y

permitirá un crecimiento bacteriano alrededor del disco del papel filtro, cuya área será proporcional a la concentración del aminoácido en sangre. En los neonatos se recomienda que la muestra de sangre se obtenga después de las 48 horas de vida y de preferencia después de la ingesta de proteínas, con el objetivo de reducir los falsos negativos. Se utiliza un valor de corte de 4 mg/dL en el caso de los menores de 5 días de edad y de 6mg/dL para los de edades posteriores. Aquellas muestras con una concentración mayor del aminoácido se vuelven a medir con la prueba fluorométrica de McCaman y Robins. Cuando se confirma el resultado deben determinarse los aminoácidos en plasma por cromatografía líquida de alta resolución, iniciándose de inmediato el tratamiento con un sustituto de la leche sin fenilalanina.

La acumulación de fenilalanina resulta en una serie de cambios bioquímicos directos e indirectos durante las etapas tempranas del desarrollo del sistema nervioso central y contribuye a desarrollar aspectos patológicos, que sin el tratamiento adecuado, resultará en retraso mental grave por un mecanismo no bien conocido. Algunos mecanismos propuestos son la depleción y el deterioro de la síntesis proteica cerebral causada por la fenilalanina o sus subproductos (29).

El objetivo del tratamiento es reducir los niveles de fenilalanina y sus metabolitos para prevenir el daño cerebral. Esto se logra administrando dietas muy bajas en fenilalanina. El suministro de estas dietas requiere supervisión nutricional y monitoreo frecuente de las concentraciones séricas de este aminoácido. El nivel óptimo terapéutico es de 4-8 mg/dL. La fenilalanina no se sintetiza en el organismo, por lo que el sobretreatmento, particularmente en lactantes en rápido crecimiento, provocará deficiencia de ésta, manifestada por letargia, anorexia, anemia, dermatitis, diarrea e incluso en casos graves la muerte (31).

El tratamiento dietético debe iniciarse tan pronto como se establezca el diagnóstico. Idealmente, la duración del tratamiento debe ser de por vida, aunque puede disminuirse después de los 8 a 10 años. Las mujeres fenilcetonúricas en edad reproductiva y con vida sexual activa deben volver a

una dieta baja en fenilalanina, para evitar las malformaciones congénitas (microcefalia, cardiopatías) en sus hijos, como consecuencia de las altas concentraciones de este aminoácido (31).

## Material y Métodos

El presente estudio se llevó a cabo en 31 meses, que incluyó del mes de septiembre de 1991 a abril de 1992 y de enero de 1993 a noviembre de 1994.

El universo de trabajo lo constituyeron todos los niños mayores de 48 horas de vida y menores de 60 días de edad, independientemente de la edad gestacional o el peso. La mayor parte de las pruebas se obtuvieron en la consulta de revisión, debido a que un importante sector de recién nacidos son egresados antes de las 48 horas de vida. Todos los pacientes habían iniciado la vía oral con leche y cada niño fue registrado de acuerdo a su número de expediente así como por el folio del filtro respectivo de su tamiz. A cada lactante se le tomaron seis gotas de sangre capilar obtenida por punción del talón, previa asepsia con alcohol de 96°.

A todos los padres se les informó sobre el tipo de investigación, dejando claro que en el caso de ser positivo el resultado, se les enviaría notificación telegráfica o telefónica y que además recibirían una visita del personal responsable del programa.

Se examinaron 2891 niños que reunieron los criterios ya enunciados. Los especímenes fueron enviados al Laboratorio de Genética de la Nutrición, dependiente de la Dirección General de Salud Materno Infantil de la Secretaría de Salud, en el Instituto Nacional de Pediatría. Los resultados fueron reportados con periodicidad semanal al Hospital Juárez de México, y en el caso de pacientes con sospecha de HC, la búsqueda se inició desde el mismo centro receptor.

El análisis de los filtros se realizó con la técnica de ELISA para el HC; y para la determinación de feniltalanina se realizó el ensayo de inhibición bacteriana de Gutthie (2,4,5,17,23).

Para cada muestra los requisitos técnicos solicitados són:

- Gota de sangre con diámetro igual o mayor a 3 mm
- Muestra no saturada
- Muestra sin contaminación o crecimiento de hongos o bacterias
- Muestra no contaminada con yodo
- Muestra de niño con edad entre 48 horas y 60 días.

Cuando el espécimen de tamiz no cubre los lineamientos establecidos, es rechazado con los adjetivos: muestra insuficiente, muestra inadecuada, muestra saturada o muestra extemporánea.

Cada ficha de identificación de tamiz incluye datos de información como: nombre de la madre, fecha y lugar de nacimiento del niño, tipo de parto, peso al nacer, edad gestacional, fecha de toma de tamiz, alimentación actual, antecedentes de patología tiroidea materna o de hermanos con retraso mental; y datos de localización como domicilio y número telefónico. También se incluye el lugar donde se realizó la toma de la muestra, así como de quién la efectúa.

## Resultados

Se estudiaron en total a 2891 niños, durante los periodos de tiempo comprendidos entre septiembre de 1991 a abril de 1992, y posteriormente de enero de 1993 a noviembre de 1994, totalizando 31 meses.

El total de nacimientos en el Hospital Juárez de México durante ese lapso de tiempo fue de 7418 niños, por lo que la población que fue tamizada correspondió al 39%. El mayor número de muestras (95%) se obtuvieron durante la consulta de revisión de Neonatología, generalmente entre la segunda y tercera semanas de vida. De todos los casos estudiados, en ninguno se detectó algún paciente con sospecha de HC.

Del total de muestras enviadas, se procesaron 2454. No se analizaron 435 (15.04%) tamices durante un periodo de 8 meses que incluyó de abril a diciembre de 1992.

Se reportaron en total 2454 muestras con los resultados que se muestran de la manera siguiente:

- Muestras adecuadas	2301	(79.60%)
- Muestras inadecuadas	27	( 0.93%)
- Muestras rezagadas	126	( 4.30 %)

Solo tres muestras (0.1%) fueron positivas.

Fueron descubiertos tres pacientes con HC, los cuales se confirmaron con los diagnósticos de Nódulo Sublingual en dos casos y un tercero como Agenesia de Tiroides.

Uno de los pacientes tuvo antecedentes de asfixia perinatal, pero su evolución fue adecuada y su egreso hospitalario por mejoría ocurrió a los 13 días de vida, fecha en que fue tamizado.

En los tres pacientes el tamiz respectivo fue obtenido antes de la tercera semana de vida y el diagnóstico de sospecha se obtuvo antes del mes de edad, por lo que se inició el tratamiento hormonal sustitutivo y se confirmó el diagnóstico de certeza antes de la quinta semana de edad posnatal.

No existieron antecedentes de importancia clínica en los pacientes. Los embarazos fueron concebidos y desarrollados en la Ciudad de México. No se refirieron contacto con agentes inductores de IIC o bocio congénito. Los tres pacientes fueron integrados de inmediato al Programa de Seguimiento y Evolución del Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría.

De acuerdo a los datos obtenidos, la evolución de los tres pacientes es adecuada con desarrollo neurológico satisfactorio y acorde para su edad cronológica.

Los niños reciben terapia hormonal sustitutiva con Levotiroxina (Eutirox, Merck) a dosis de 10 mg/kg/día.

Respecto al tamiz para PKU, no se reportaron casos positivos en el IJMJ.

No se conocen hasta el momento (Enero de 1995) resultados falsos negativos. El Centro Operador del Programa mantiene controles de calidad externos en los Centros de Control de Enfermedades (CDC) en Atlanta, Ga, USA.

Cuadro 5: Tabla general de resultados

Concepto	Cantidad	Porcentaje %
Nacidos vivos	7418	100.00
Niños tamizados	2891	39.00
Nuestras procesadas	2456	85.00
Muestras adecuadas	2303	79.66
Muestras rezagadas	126	4.35
Muestras inadecuadas	27	0.93
Muestras no procesadas	435	15.04
Casos positivos	3	0.10

Fuente : Departamento de Bioestadística, Hospital Juárez de México,  
 Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría,  
 Programa para la prevención del Retraso Mental por Tamiz Neonatal.

## Discusión

Los errores innatos del metabolismo constituyen una de las áreas de la medicina que generan mayor investigación. Por lo general, ésta es dirigida hacia aspectos de etiología, tratamiento y evolución; pero el aspecto preventivo es poco desarrollado.

El número estudiado de pacientes corresponde al 39% del total de niños (7418) que nacieron en el IJM durante el período de tiempo que abarcó esta investigación.

En un sector importante de la población no fue posible realizar el tamiz neonatal condicionado a que su alta hospitalaria ocurrió antes de las 58 horas de vida y sus padres no acudieron a la consulta de revisión de Neonatología, que por lo general se realiza en la semana siguiente a su egreso, y es donde se obtiene su estudio respectivo.

Otro factor que influyó fue que algunos padres rechazaron la prueba cuando fueron informados que sería necesaria la punción del talón para obtener la muestra respectiva, aduciendo dolor o invalidez en el niño.

Desde 1988 se dictaminó como obligatorio realizar tamiz neonatal a todos los recién nacidos mayores de 48 horas y menores de 60 días en todo el país (20,25). Sin embargo, esta normativa no se cumple en su totalidad, ocasionado en parte por la escasez de camas obstétricas hospitalarias en las unidades médicas gubernamentales y condiciona el egreso temprano del recién nacido. Otro obstáculo para su realización lo constituye que hasta 1993 solo algunos Estados contaron con el equipo adecuado para realización de TN. Es a partir de 1994 que se integró a todas las entidades federativas de la república a través de centros regionales de operación. Algunas instituciones como el Instituto Mexicano del Seguro Social, han iniciado a practicar el tamiz a partir del segundo semestre de 1994, y sólo se aplica en algunos centros de segundo nivel y en los de tercer nivel de atención.

La realización de TN tiene como objetivo evitar el retraso mental en los pacientes con HC o PKU, que al realizarles el diagnóstico oportuno e

integrarles el tratamiento adecuado, les permite recuperar un futuro inicialmente perdido.

En México solo es obligatorio realizar TN para búsqueda de HC, pero se practica además PKU debido a que existen regiones con incidencia mayor de este desorden metabólico, como en el Estado de Jalisco (25.30). Otras enfermedades que pueden descubrirse por TN son: galactosemia, enfermedad de la orina con olor a jarabe de maple, homocistinuria, fibrosis quística del páncreas, anemia de células falciformes e hiperplasia suprarrenal congénita (17); sin embargo, debido a su baja frecuencia en nuestro país, no constituye su diagnóstico por TN una prioridad en salud pública.

Según estudios realizados en el extranjero y en México (4,5,10), el realizar TN tiene un costo aproximado de 1.5 dólares estadounidenses por tamiz, y el realizar el diagnóstico confirmativo de HC por paciente asciende a 4000 dólares estadounidenses. Sin embargo, el tratamiento por cada enfermo en quien el diagnóstico no ocurrió en forma temprana, representa una erogación de 10 000 dólares estadounidenses por año, sin olvidar que la recuperación funcionada del cerebro es imposible. La relación costo-beneficio indica que realizar TN a 2000 niños representa un gasto menor a un tercio del total que costaría el manejo de un paciente con HC en los primeros 20 años de su vida.

El diagnóstico de retraso mental tiene repercusiones importantes en la familia del niño afectado, que en muchos casos implica sentimientos de culpa, depresión crónica, desintegración familiar, y en casos extremos, abandono y deterioro grave del paciente.

Los reportes oficiales de la UNICEF en 1994 (14) informan que México registro en 1992, una población aproximada en 88 millones de habitantes, con un número aproximado de 2.491 millones de nacimientos ese año. Los estudios realizados por Velázquez (22) indican incidencia de HC en nuestro país de 1:1792 habitantes, por lo que la población en riesgo para este desorden metabólico fue de 1465 niños aproximadamente. Un amplio sector de estos pacientes no fue detectado en forma oportuna, con las esperadas consecuencias.

Los resultados obtenidos en el HJM (cuadro 4), donde se encontraron tres casos positivos en 2891 muestras, indica una incidencia local de 1:963 individuos, ubicándola como la mayor reportada a nivel nacional y tal vez en la literatura mundial respecto a hospitales con atención a población abierta, excluyendo las zonas sociogénicas referidas anteriormente.

El aspecto anatómico encontrado en esta investigación fue de dos casos de nódulo sublingual y uno de agenesia tiroidea, invertido en relación al trabajo nacional (22), donde la relación ocurrió 1:2.

Conviene señalar que la población que acude al HJM es por lo general no derechohabiente a las instituciones de seguridad social gubernamentales, de nivel socioeconómico bajo y la mayoría procede del Valle de México.

Otro aspecto importante lo constituye que no obstante el carácter obligatorio del TN, la búsqueda se realizó de manera voluntaria, sin costo alguno para los familiares.

El HJM es una institución de salud de tercer nivel de atención, donde se realiza medicina preventiva, como en este caso el TN. No existe sesgo para la atención de pacientes, y respecto del TN, los criterios de exclusión son los que establece la Norma Oficial Mexicana (25).

## Conclusiones

Velázquez (22) informa que la incidencia de IIC en México es alta, pero admite que esta incidencia aún puede ser mayor, condicionada por varios factores. Nuestro estudio demuestra que la frecuencia de Hipotiroidismo Congénito en la población mexicana es aún mayor, como en nuestro caso 1:963 individuos.

Concluimos que la realización de TN constituye una magnífica oportunidad para evitar las consecuencias que desarrollan enfermedades degenerativas como el HC y la PKU.

Desde las perspectivas en que se visualice el TN, resulta conveniente su práctica por los aspectos de salud, económicos, sociales y éticos, ya anteriormente analizados.

El haber detectado estos tres casos y lograr recuperar un futuro inicialmente perdido para ellos, nos motiva a continuar con esta normativa, que esperamos pronto tenga verdadero seguimiento nacional, y beneficie a aquellos niños que sin duda se verían afectados.

## *Epílogo*

*De la incapacidad para dejar solos a los que están bien,  
del celo en demasía para lo novelesco, y  
el rechazo por lo que es antiguo,  
de anteponer el conocimiento a la sabiduría,  
la ciencia frente al arte,  
y la astucia frente al sentido común,  
de tratar a los enfermos como casos,  
de olvidar que siempre es mejor prevenir que lamentar  
y de hacer más difícil la curación de la enfermedad  
que la duración de la misma.*

*Libranos, Señor Dios.*

*Sir Robert Hutchison*

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## Referencias

1. Gruters, A. Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics Annals* 1992; 21 (1): 17-28.
2. Hoekelmen, R. A. Screening for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics Annals* 1992; 21 (1): 9-10.
3. Loera, A. Circular No. 1/94. Programa para la prevención del Retraso Mental de Origen metabólico. Secretaría de Salud. Enero 1994.
4. Velázquez, A. La prevención del retraso mental. *Cilag News* 1993; 1(4): 1 y 8.
5. The American Thyroid Association. Recommendations for screening programs for congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics* 1976; 89(4): 492-4.
6. Germak, J.; Foley T. Longitudinal assessment of L-Thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics* 1990; 117(2-1): 211-9
7. Klein, A.; et al. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *The Journal of Pediatrics* 1972; 81(5): 912-5
8. American Thyroid Association. Committee on Public Health. Neonatal Hypothyroidism screening; recommended treatments. *Pediatrics (Esp)* 1993; 35 (6).

9. Allen, D. B.; et al. Age-adjusted thyrotropin criteria for neonatal screening for hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics* 1990; 117(2- 1); 309-12.
10. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics. Aspectos del *screening* neonatal. *Pediatrics (Esp)* 1992; 33 (2): 103-7.
11. Clayton, E. Aspectos de los programas estatales de *screening* neonatal. *Pediatrics (Esp)* 1992; 34 (4): 175-80.
12. Casanueva, E.; y cols. Programa de Prevención del Retardo Mental por Tamiz Neonatal: Estrategias para optimizar la cobertura. *Perinatol y Reprod. Humana* 1988; 2(3): 149-54.
13. Aronson, R.; et al. Growth in children with congenital hypothyroidisms detected by neonatal screening. *The Journal of Pediatrics* 1990; 116(1): 33-37.
14. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Estado Mundial de la Infancia 1994. UNICEF House. New Yorks, NY. 1994.
15. Gámez-Ch.; E G.; y cols. Valores normales de hormona estimulante de la tiroides en el recién nacido sano. *Rev Mex Pediatría* 1993; 60 (2): 41-44.
16. Fisher, D. A. The Thyroid. En: *Rudolph's Pediatrics*. USA. Apleton & Lange 1991. 1621-32.
17. Elsas, L. J.; Newborn Screening. En: *Rudolph's Pediatrics*. USA. Apleton & Lange. 1991. 281-86.

18. Scriver, C. R.; Beaudet, Arthur L.  
The Metabolics Basis of Inheretd Disease.  
Sixth Ed. USA. New York, Mc.Graw-Hill 1993. (Contraportadas).
19. Barrón, U. G.: Hipotiroidismo Congénito.  
En: Gómez Gómez, Manuel.  
Temas selectos sobre el R.N. Prematuro. Distribuidora y Editora  
Mexicana. 1990. México. 179-85.
20. Secretaría de Salud. Norma Técnica 321 para la prevención del  
retraso mental producido por Hipotiroidismo Congénito.  
Diario Oficial de la Federación. México, D. F. 22 de Septiembre de  
1988.
21. Levy, H. L.: Screening of the Newborn.  
En: Schaffer and Avery's. Diseases of the Newborn.  
Sixth Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1991. 111-19.
22. Velázquez, A.; Loera, A.; Aguirre, BF. Tamiz neonatal para  
hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria.  
Salud Pública de México 1994; 36 (3): 249-55.
23. Velázquez, A.; Casanova T; Avila E y cols.  
Errores congénitos del metabolismo. En:  
Memorias de Cocoyoc.  
Primer seminario Situación y Perspectivas de la mortalidad  
en menores de cinco años en América Latina.  
OPS, UNICEF, SSA, Cocoyoc, Morelos.  
México. 23-26 Octubre de 1988. 701-28.
24. Iraj Rezvani. Enfermedades Metabólicas.  
En: Berhman, Nelson. Tratado de Pediatría.  
1992. 1-1a. Ed. Madrid.  
Mc. Graw Hill Interamericana de España. Vol. 1. Pags. 367-453.

25. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-SSA2-1993.  
Atención de la Mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido.  
Diario Oficial de la Federación. México, D.F. 23 de Octubre de 1993.
26. Vázquez-O., S.; Del Castillo-M., J. A.; Plan de Trabajo Anual 1994 para el programa para la prevención del retraso mental de origen metabólico. Hospital Juárez de México. México, D.F. Febrero 1994.
27. Willi, S. M.; Moshang, T. Resultados de las pruebas de detección para hipotiroidismo congénito. En: Schwartz, William. Diagnósticos difíciles.  
Clínicas Pediátricas de Norteamérica 1991; 3: 565-77.
28. Rowe, PC. Manual de Pediatría Hospitalaria (The Harriet Lane Hand Book).  
11ª Edición. Madrid. McGraw Hill 1989: 91.
29. Hunt, Melanie; Berry, Helen. Phenylketonuria  
En: Pediatric Nutrition. Mosby Year Book. 1993; 39: 327-33
30. Velázquez, A; Nicolini, J. H.; Loera, A.  
Frecuencia de la Fenilcetonuria en recién nacidos de Jalisco e investigación de sus bases moleculares  
Proyecto de investigación. Unidad de Genética de la Nutrición.  
Instituto de Investigaciones Biomedicas, UNAM. 1993

31. **Berry, H.; et al. Valine, Isoleucine, and Leucine. A new treatment for phenylketonuria. AJDC 1990; 144(5): 539-43.**
  
32. **Burrow, GN; Fisher, DA; Larsen, PR. Maternal and Fetal Thyroid Function. The New England Journal of Medicine 1994; 331 (16):1072-78**