



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ALTERACIONES DEL TAMIZ METABÓLICO,
 AUDIOLÓGICO Y OFTALMOLÓGICO EN UNA UNIDAD DE
 CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL DURANTE 4 AÑOS.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dra. Alejandra Carranza Castañón

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Dina Villanueva García

ASESOR DE TESIS:

Dr. Rodolfo Rivas Ruiz



[Firma manuscrita]

MÉXICO, D. F.





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 esta 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.

Alteraciones del Tamiz Metabólico, Audiológico y Oftalmológico en una Unidad de Cuidados
Intensivos Neonatal Durante 4 Años

COASESORES:

Dra. Candy SueMarquez
Jefe de Departamento de Audiología y Foniatría

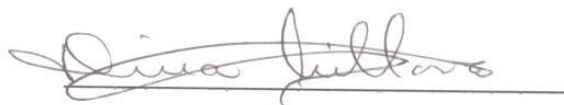
Dra. Graciela Roque Lee
Médico adscrito al Departamento de Audiología y Foniatría

Dr. Salvador Castillo Castillo
Médico adscrito al Departamento de Audiología y Foniatría

Dr. Marco Ramírez Ortiz
Jefe de Departamento de Oftalmología

QFB Araceli de Lourdes Velázquez Roch
Área Médica del Centro de Estudios Metabólicos

Alteraciones del Tamiz Metabólico, Auditivo y Oftalmológico en una Unidad de Cuidados
Intensivos Neonatal Durante 4 Años



DRA. DINA VILLANUEVA GARCÍA.

Jefe de Servicio del Departamento de Neonatología

Hospital Infantil de México Federico Gómez

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS: Por las bendiciones que me regala todos los días y por darme la dicha de rodearme de gente maravillosa.

A MIS PADRES: por una vida de enseñanzas, comprensión, apoyo, cariño y más que nada por su amor incondicional, que formaron la persona que soy hoy día.

A MI MANUELITO: porque desde que llegó a mi vida es la fuerza y la inspiración que me guía en cada decisión que tomo, por ser el angelito que me cuidará por siempre y por darme tanta fuerza para seguir adelante.

A MIS HERMANOS: por su amor y amistad, por ser mis mejores amigos y por compartir este camino juntos.

A MIS AMIGOS RESIDENTES: Por ayudar a convertir este hospital en mi segundo hogar y por llenar mis días de alegría.

A MIS TUTORES: Por todas sus enseñanzas, por su paciencia y por haberme formado como pediatra, enseñándome siempre a ver el lado humano a mi profesión.

ÍNDICE

Título.....	1
Antecedentes.....	6
Marco Teórico.....	9
Planteamiento del problema.....	12
Justificación.....	12
Objetivos.....	13
Pregunta de Investigación.....	13
Hipótesis.....	13
Materiales y Métodos.....	13
Descripción de variables.....	17
Plan de análisis estadístico.....	18
Limitaciones del estudio.....	18
Aspectos éticos.....	19
Resultados.....	19
Discusión.....	29
Conclusión.....	31
Bibliografía.....	33

1. ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define que una persona con discapacidad, es aquella que presenta una deficiencia física, mental o sensorial, ya sea de manera permanente o temporal, que limita la capacidad de ejercer una o más actividades esenciales de la vida diaria.

(1)

El tamiz neonatal es una medida de salud pública, dirigida a identificar aquellos recién nacidos, aparentemente sanos, antes de que se manifieste una enfermedad que con el tiempo puede ocasionar daños graves e irreversibles, con objeto de iniciar su tratamiento en forma oportuna y evitar algún tipo de discapacidad. (2)

- Metabólico.

México fue el primer país de América Latina que estableció un programa de tamiz metabólico neonatal, en 1973. Inicialmente estaba dirigido a la detección neonatal de fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de la orina de jarabe de maple, homocistinuria y tirosinemia y fue cancelado en 1977, a pesar de que se demostró su factibilidad y de que tuvo como resultado el descubrimiento y tratamiento oportuno de varios niños con estas enfermedades. Se estableció un nuevo programa en 1986, esta vez dirigido a la detección de hipotiroidismo congénito (HC) y fenilcetonuria. A partir de 1988, la secretaría de Salud emitió la norma técnica que estableció la prevención del retardo mental causado por HC a través de la realización del examen de tamiz a todos los recién nacidos, y quedó incorporada con carácter de obligatoriedad en la Norma Oficial Mexicana en 1995. (2)

- Audiológico

La pérdida auditiva congénita o adquirida en lactantes y niños ha sido ligada a alteraciones en el aprendizaje del habla y lenguaje, bajo nivel académico, alteraciones en las relaciones personales y sociales y alteraciones emocionales. La detección de la pérdida auditiva durante el periodo neonatal y el período crítico del desarrollo infantil, puede prevenir o reducir muchas de las consecuencias adversas de este padecimiento.

Del total de personas con discapacidad, aproximadamente 250 millones tiene problemas importantes de audición, a pesar de que con la tecnología disponible es posible prevenir o tratar al menos al 50% de estos casos. La hipoacusia es 20 veces más prevalente en neonatos que otras patologías objeto de tamiz rutinario (hipotiroidismo o fenilcetonuria).⁽¹³⁾

Entre la población infantil, la hipoacusia (disminución del nivel de audición por debajo de lo normal) es el defecto congénito más frecuente, superando al Síndrome de Down y a la parálisis cerebral infantil, con una prevalencia confirmada de 1-3 por cada 1,000 nacimientos en el contexto internacional.⁽¹⁾

Existen actualmente 3 protocolos de Tamiz auditivo neonatal: Otoemisiones acústicas (OEA), los Potenciales provocados auditivos de tallo cerebral (PPATC) y la combinación de ambos.

- Oftalmológico.

La retinopatía del prematuro es un trastorno retinal de los prematuros de bajo peso, caracterizado por proliferación de tejido vascular que crece en el límite entre la retina vascular y avascular que potencialmente puede provocar ceguera. Con el avance de la tecnología, ha aumentado la supervivencia de los niños prematuros de menos de 1250g de peso, y está presentándose en forma creciente el problema de retinopatía del prematuro (ROP), que consiste

en el desarrollo anormal de vasos en la retina periférica. En algunos casos progresa esta proliferación a la ceguera total o una pérdida sensible de la visión.

Actualmente hay 36 millones de ciegos en el mundo, 1.6 millones de niños con compromiso visual severo y actualmente ocurren 500,000 casos nuevos por año. En Estados Unidos se reportaron 7,000 niños prematuros ciegos por ROP entre 1943 y 1951. En 1979 se presentaron 546 niños prematuros ciegos, y actualmente hay 1530 casos nuevos de retinopatía por año. De los 50,000 ciegos por retinopatía, 24,000 están en Latinoamérica.⁽⁴⁾

La supervivencia de un prematuro de menos o <1000g aumentó considerablemente con los adelantos técnicos y médicos. Los porcentajes han mejorado como sigue: 1950 supervivencia del 8%, 1980 supervivencia del 35%, 1999 supervivencia del 90%. Actualmente un bebé de 25-26 semanas de edad de gestación y de 750g tiene una probabilidad de supervivencia del 50%.⁽⁴⁾ Se ha evaluado poco la frecuencia de ROP en mayores de 1500g, ésta se ha reportado de 1.3 a 19%.

Según el conteo de población realizado en nuestro país en el año 2005, en México existe una población de 103 263 388 personas ⁽⁵⁾; Durante ese año se registraron alrededor de 1,867,000 nacimientos, de los cuales aproximadamente 18,670 (1%) tuvieron un peso menor de 1500 g. Suponiendo que la supervivencia promedio de estos pacientes sea de 70 a 80%, tendríamos una población con riesgo de ROP que oscila entre 13,000 a 15,000. De acuerdo a estimaciones de la incidencia de enfermedad umbral en México, 5 a 15% es decir, alrededor de 600 a 2,250 pacientes presentan un alto riesgo de ceguera irreversible que podría ser evitada mediante un tamizaje oportuno y tratamiento adecuado. Esta cifra que se acumula anualmente. Se desconoce el número exacto de prematuros que desarrollan ceguera por ROP en nuestro país, pero es probable que sobrepasen las estimaciones antes mencionadas, pues los pacientes prematuros

con peso al nacimiento de 2000 g. ó más, también pueden desarrollar ROP y presentar riesgo de desprendimiento de retina. ⁽⁶⁾

2. MARCO TEÓRICO:

La OMS, reporta que en el mundo aproximadamente 10% de la población (poco más de 650 millones de personas), presenta algún tipo de discapacidad. Este grupo vulnerable incluye a la población con deficiencias físicas, mentales, intelectuales o sensoriales a largo plazo que pueden impedir su participación plena y efectiva en la sociedad, en igualdad de condiciones con las demás. Alrededor del 80% de la población mundial con alguna discapacidad vive en países en desarrollo. ⁽¹⁾

De las 500 enfermedades innatas del metabolismo que se han descrito hasta la fecha, aproximadamente 60% de ellos tienen presentación neonatal. Aunque individualmente las enfermedades innatas del metabolismo son poco frecuentes, en su conjunto representan 1 de cada 1000 recién nacidos con uno de estos padecimientos ⁽⁸⁾. Todas ellas tienen consecuencias muy graves, generalmente irreversibles si se descubren después de que aparezcan las manifestaciones clínicas, y ocasionan un alto número de años de vida perdidos.

Las consecuencias clínicas de padecimientos actualmente detectables por el tamiz metabólico neonatal ampliado, incluyen: retraso mental (defectos en el metabolismo de aminoácidos como la fenilcetonuria y la homocistinuria), crisis agudas en las primeras semanas o meses de vida (variedad “perdedora de sal” de la hiperplasia suprarrenal congénita), cuadros sépticos o síndrome de Reye (enfermedad de orina de jarabe de arce o “maple”, trastornos del ciclo de la

urea, acidurias propiónica, metilmalónica, isovalérica), trastornos neuromusculares, cardíacos o muerte súbita (trastornos de la carnitina y de la oxidación de ácidos grasos), inmunodeficiencias (Defectos de a adenosina de aminasa o de la biotinidasa), síndromes colestásicos (galactosemia), o problemas pulmonares y digestivos (fibrosis quística)⁽⁶⁾. Para todas estas enfermedades hay tratamientos efectivos que evitan, o al menos aminoran sustancialmente el daño y las manifestaciones clínicas. Por lo anterior, el beneficio del tamiz neonatal ampliado es muy alto en relación a su costo, que es razonablemente bajo; es por esto que su uso debe generalizarse a todos los recién nacidos y en especial a los RNPT.⁽⁸⁾

En nuestro país, la sordera congénita es la causa más común de discapacidad neurosensorial en el neonato. En México se estima que alrededor de 10 millones de personas tienen algún tipo o grado de problema auditivo (OMS), de las cuales entre 200,000 y 400,000 presentan sordera total. Así mismo, nacen entre 2,000 y 6,000 niños con sordera congénita cada año, estas cifras manifiestan que los trastornos auditivos constituyen un importante problema de salud pública en nuestro país. A pesar de que los avances en los campos de la medicina y la tecnología permiten diagnosticar y tratar con oportunidad a los niños con problemas de sordera, hasta la fecha han sido muy limitados los esfuerzos para atender este problema de salud pública, lo cual impide el desarrollo integral de la población infantil que presenta este tipo de discapacidad. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevención de la discapacidad auditiva permitirá reducir a la mitad la cantidad de niños y adultos con dificultades de audición en todo el mundo.⁽¹⁾ Esto es importante debido a que el lenguaje que haya logrado desarrollar un niño con sordera a los 4 o 5 años de edad, será el lenguaje con el que se pueda comunicar en adelante. No obstante, la realidad actual en México es que este tipo de discapacidad se detecta muy tardíamente, ya que normalmente son los padres quienes se dan cuenta de que su hijo presenta

este tipo de padecimiento alrededor de los 2 años de edad, perdiendo con ello un tiempo irrecuperable para su habilitación. ⁽⁴⁾

Otro aspecto importante a mencionar es que la pérdida auditiva en pacientes de alto riesgo se encuentra aproximadamente en 1 en 50 pacientes (comparado con la población general de 1 en 1000), por lo que su detección en RN de alto riesgo (grupo estudiado en este trabajo) está justificada ⁽⁹⁾.

La retinopatía del prematuro es una de las causas de ceguera que puede ser prevenible en un 50%. La creciente supervivencia de prematuros de muy bajo peso al nacer se acompaña de un aumento rápido del número de niños afectados. Se estima que la incidencia de ROP en una población de prematuros de menos de 1500g y/o menor a 30 semanas de gestación en países desarrollados será entre el 30% dependiendo de la terapia neonatal; es por esto que con el examen intencionado y bien realizado es posible evitar un daño que a la larga tienen un muy alto costo económico, social y familiar, por lo que es esencial detectar y tratar la retinopatía dentro de los 2-3 días después de su diagnóstico. Se ha visto que el apoyo y capacitación a personal médico, costo del equipo y adiestramiento es menor contra los años de vida saludables perdidos por la ceguera ⁽⁴⁾. Con excepción de los prematuros extremos, la enfermedad grave es evitable y prevenible en un 50% con un tratamiento oportuno a base de cirugía láser y crioterapia. Para poder llegar a un diagnóstico oportuno es necesario realizar un tamiz a todos los prematuros de riesgo que sean atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Las consecuencias de no detectar oportunamente una enfermedad puede producir gran impacto no solo neurológico, auditivo u oftalmológico si no aumentar la mortalidad en el recién nacido que la padece, por lo que actualmente la realización de un tamiz metabólico, auditivo y oftalmológico resultan fundamentales para que la detección e intervención oportuna tengan como consecuencia directa una mejoría en el pronóstico del paciente.

El retraso mental, la hipoacusia discapacitante con deficiente desarrollo del lenguaje oral, con prácticamente imposibilidad para aprender a leer y escribir o la discapacidad visual o cieguera podrán ser prevenidas o detectadas oportunamente con la realización de un tamiz metabólico, auditivo u oftalmológico.

4. JUSTIFICACIÓN:

En México, el principal error del metabolismo es el hipotiroidismo que se ha reportado. La CONAPO ha estimado que nacen que nacen entre 2,000 y 6,000 niños con sordera congénita cada año, Orozco y col, en 2006 reportaron una incidencia de 0.5x1000 recién nacidos vivos con 1530 casos nuevos de retinopatía del prematuro.

El tamiz neonatal es una medida de salud pública, dirigida a identificar aquellos recién nacidos, aparentemente sanos, antes de que se manifieste una enfermedad que con el tiempo puede ocasionar daños graves e irreversibles, con objeto de iniciar su tratamiento en forma oportuna y evitar algún tipo de discapacidad física, mental o sensorial.

5. OBJETIVO GENERAL:

Describir la prevalencia de errores innatos del metabolismo, hipoacusia y retinopatía del prematuro en recién nacidos de alto riesgo.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la prevalencia de errores innatos del metabolismo, hipoacusia y retinopatía del prematuro en recién nacidos de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales?

7. HIPÓTESIS:

Debido a que es un estudio descriptivo se comparará la prevalencia obtenida con lo reportado en la literatura internacional. Este tipo de estudio no requiere una hipótesis de trabajo.

8. MATERIAL Y MÉTODOS:

- Diseño de Estudio.

Retrospectivo, descriptivo y analítico.

Se revisaron los expedientes de todo recién nacido en quien se haya realizado tamizmetabólico, auditivo u oftalmológico, que hayan ingresado a la unidad de cuidados intensivos neonatal del 1º de enero de 2005 al 29 de diciembre de 2008; con captación de variables en una hoja de base de datos. Se analizaron los resultados de los 3 tamiz, así como los factores asociados para los resultados anormales. Se revisaron quienes de los pacientes con tamiz anormal desarrollaron algún tipo de enfermedad auditiva, oftalmológica o metabólica.

Para la toma de muestra del tamiz metabólico se utilizó la tarjeta de Guthrie o papel filtro específico como medio para transportar las muestras (gotas) de sangre, obtenidas por la punción del talón del recién nacido idealmente a los 2 o 3 días de vida y de preferencia hasta los 5 días

de vida; sin embargo en este estudio, en algunos pacientes debido a su gravedad clínica al ingreso, las muestras fueron tomadas en el momento adecuado por ejemplo en caso de transfusión de productos hemáticos. Las muestras de sangre y ficha de identificación se enviaron al laboratorio para su procesamiento. Los casos reportados como sospechosos, se identificaron para realizarse las pruebas confirmatorias pertinentes y continuar seguimiento.

La detección auditiva se realizó en 4 etapas:

Primera etapa: pacientes menores de 2 meses de edad corregida. Se utilizó un protocolo consistente en registro de Otoemisiones Acústicas (EOA) transientes. Si no se aprobó, se pasó a una segunda etapa.

Segunda etapa: Confirmación diagnóstica. Se realizó antes de los 3 meses posteriores al estudio inicial utilizando Potenciales Provocados Auditivos de Tallo Cerebral (PPATC). Si se diagnosticó cortipatía, pasó a la siguiente etapa. En caso de patología conductiva (oído externo o medio) se envió al servicio de otorrinolaringología

En pacientes cuyo resultado en el tamiz fue pasar en ambos oídos se citaron 6 meses después del estudio inicial, utilizando PPATC, y si se confirmó la presencia de audición normal, se citaron para una tercera etapa de vigilancia un año después. Si se diagnosticó una cortipatía, se procedió a adaptar auxiliares auditivos; y en caso de patología conductiva se envió al servicio de otorrinolaringología.

Tercera etapa: Intervención oportuna en pacientes con hipoacusia. Se llevó a cabo antes de los 6 meses de edad. Fue el inicio de la fase habilitadora y valoración integral por otros servicios.

Cuarta Etapa: Evaluación de los avances de pacientes en tratamiento habilitatorio. Esta etapa se cumplió al año y medio de edad, e incluyó valoración del estado de audición (desempeño con los auxiliares auditivos) y el lenguaje oral (avances del lenguaje desde la adaptación de los auxiliares auditivos)

Para la detección de ROP, a los recién nacidos menores de 37 semanas de edad de gestación y/o con peso menor a 1800g, se les realizó valoración oftalmológica por oftalmoscopia indirecta y cámara digital portátil de alta resolución.

- Criterios de Inclusión:

Recién nacidos de cualquier edad de gestación que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos del Departamento de Neonatología que contaron con tamiz metabólico, auditivo y oftalmológico.

- Criterios de exclusión.

Malformaciones congénitas auditivas y oftalmológicas.

Información inadecuada o insuficiente de hallazgos de tamiz metabólico, auditivo y oftalmológico.

- Instrumentos:

Metabólico: Se realizó con gotas de sangre fresca capilar obtenidas por punción con lanceta estéril, se colocaron de tres a cuatro gotas de sangre sobre un papel filtro (SM905) específico (tarjeta de Guthrie), que a su vez se recolectaron en un medio de cultivo especial con *Bacillus subtilis*, dejándose secar al medio ambiente. Se obtuvieron 4 discos de 3 mm de diámetro de las gotas de sangre. Se colocaron dentro de los pozos de una placa de poliestireno de 96 celdillas y se añadieron 100 µl de una solución metanólica con 12 estándares internos de isótopos estables

para acilcarnitinas y 12 para aminoácidos (Neogram aminoacids and acylcarnitine tandem mass spectrometry kit, Perkin Elmer, Waltham, MA). Las placas se incubaron y agitaron a 30° C, 750 rpm por 30 minutos. Se tomaron 65 µl del extracto metabólico, se transfirieron a una placa de polipropileno y se secaron bajo una corriente de nitrógeno (MicroDS96 Porvair, Inglaterra). Los derivados butilésteres se prepararon por incubación con 50 µl de butanol/HCL 3N, por 30 minutos a 65 °C. Los extractos derivatizados se reconstituyeron con 75 µl de solución de reconstitución, se cubrieron con papel aluminio y se analizaron en el MS/MS. Los aminoácidos y acilcarnitinas se analizaron en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo API 2000 (Perkin Elmer Waltham, MA), acoplado a una microbomba y un automuestreador Series 200 (Perkin Elmer, Waltham MA). Se inyectaron 3 µl de cada muestra dentro de la cámara de ionización a una velocidad de flujo de 50 µl por minuto. Se empleó el método de adquisición de datos, que incluye “barrido total” (full scan) y reacción de monitoreo múltiple (MRM). Los datos se obtuvieron y procesaron con el software Analyst y la base de datos Neogram. Después del análisis de MS/MS se efectuó la conversión del espectro de masas a resultados clínicamente significativos mediante el cálculo de la concentración de cada analito. Los resultados se expresaron en micromoles por litro (µM/L). Se consideraron como indicadores de enfermedad sólo los metabolitos ya informados que orientan hacia un trastorno metabólico específico. Los niveles de galactosa se cuantificaron con el fluorómetro (VictorD de Wallac) y el estuche de galactosa total (Total Galactose Kit, Perkin Elmer).

Audiológico:

Se utilizó para el tamizaje las Otoemisiones acústicas (EOA) un Equipo Madsen GSI, modelo Accuscreen de Otometrics (GrasonStadler), Dinamarca, y posteriormente el seguimiento para la

confirmación con Potenciales provocados auditivos de tallo cerebral (PPATC) con un Equipo Nicolet modelo CA-100 ClinicalAverager. (Wisconsin, USA)

Oftalmológico: El fondo de ojo se realizó con un oftalmoscopio WelchAllyn. Modelo 11720, 3.5V. Además del sistema de campo amplio RetCam-120 (MassieLaboratories, Dublin CA), cámara digital portátil de alta resolución que permite observar la retina con un ángulo de visión mayor al de la oftalmoscopia indirecta, contoma de imágenes de alta calidad.

9.- DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

- Independientes: Variables sociodemográficas.

INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALAS DE MEDICIÓN
Gestación múltiple	Desarrollo simultáneo en el útero de dos o más fetos.	Nominal	Si No
Rotura prematura de membranas	Rotura del saco amniótico antes de que la mujer inicie el trabajo de parto.	Nominal	Si No
Esteroides prenatales	Medicamentos utilizados para disminuir las complicaciones respiratorias en pacientes prematuros	Nominal	Si No
Edad gestacional	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o evento gestacional en estudio	Numérica discreta	Semanas
Parto pretérmino	Expulsión del producto del organismo materno de 28 semanas a menos de 37 semanas de gestación	Nominal	Si No
Peso al nacer	Peso de un recién nacido inmediatamente después de su nacimiento	Numérica discreta	gramos

- Dependientes:

DEPENDIENTES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALAS DE MEDICIÓN
Errores innatos del metabolismo	Trastornos genéticos en los cuales el cuerpo es incapaz de convertir los alimentos en energía de manera adecuada	Nominal	Si No
Retinopatía prematuro del	Retinopatía de origen multifactorial producida por una retina inmadura y parcialmente vascularizada al momento de nacer en forma prematura	Nominal	Si No
Hipoacusia congénita	Restricción de la función auditiva por alteraciones en oído externo, medio, interno o retrococleares.	Nominal	Si No

8.- PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos recolectados por el formato del expediente clínico fueron vaciados en una base de datos en el programa Excel, la cual fue limpiada y llevada al programa estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 20. La información contenida en la base de datos fue validada por medio de frecuencias simples.

10.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Observacional, limitado a la disponibilidad de datos en el expediente y en el caso de retinopatía del prematuro, los expedientes que se revisaron fueron de la población sospechosa de enfermedad metabólica.

ASPECTOS ÉTICOS:

Se considera que este estudio es de riesgo mínimo para los pacientes de acuerdo con el artículo 17 parte II de la ley General de Salud, en esta misma se establece que por esta tipificación de riesgo no es necesario el consentimiento informado. El estudio cumple con las especificaciones de los artículos 13, 14 y 16 para estudios de investigación en seres humanos.

11.- RESULTADOS:

Se revisaron 629 resultados de tamiz metabólico ampliado realizados a recién nacidos estudiados en la UCIN, proporcionados por un laboratorio externo de estudios metabólicos debido a que en nuestro Instituto no se realiza dicho estudio. Se reportaron 504 normales y 125 anormales.

De los 125 pacientes estudiados, se analizaron las características demográficas y perinatales que mostraron un ligero predominio del sexo masculino 75 (60%). La edad media de la población total fue de 36 semanas de edad de gestación (sdg), con un peso promedio de 2,225g. Se mostró un mayor número de recién nacidos pretérmino (RNPT) 64 (51.2%), que recién nacidos de término (RNT) 61 (48.8%). Se utilizaron esteroides prenatales como parte del esquema de maduración pulmonar en RNPT en 18 (28.1%). No se mostró relación entre el alcoholismo y tabaquismo materno y el desarrollo de alguna de las alteraciones estudiadas. Se encontró que la rotura prematura de membranas de >18 horas fue la principal etiología como motivo de parto pretérmino. Del total de pacientes estudiados, 20 (16.3%) fallecieron.

Alteraciones del Tamiz Metabólico, Audiológico y Oftalmológico en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal Durante 4 Años

Tabla 1. Características demográficas y perinatales de la población estudiada. N=125.

Variables	N (%)
Sexo: Masculino	75 (60)
Femenino	50 (40)
Edad de gestación. Población total (mediana, max, min)	36 (25-42)
Peso al nacer. Población total (mediana, max. min.)	2,225 (580-4,400)
Peso al ingreso. Población total (mediana, max. min.)	2,195 (580-4,400)
Recién nacidos pretérmino	64 (51.2)
Recién nacidos de término	61 (48.8)
Uso de esteroides prenatales en RNPT	18 (14.4)
Tabaquismo en el embarazo	3 (2.4)
Alcoholismo en el embarazo	5 (4)
Gemelar	7 (5.6)
Rotura prematura de membranas (>18 horas)	36 (28.8)
Preeclampsia	19 (15.2)
Infecciones	9 (7.2)
Diabetes gestacional	6 (4.8)
Desprendimiento Prematuro de Placenta	3 (2.4)
Fallecimientos	20 (16)

RNPT Recién nacidos pretérmino

N= Número de pacientes

De 629 pacientes estudiados para alteración metabólica; 125 tuvieron sospecha, y se confirmó en 25(20%).

Se realizaron 162 estudios de tamiz auditivo, de los cuales 96(59.2%) pasaron la primera etapa (EOA) y 66 (40.7%) fueron sometidos a una segunda etapa de seguimiento por probable alteración auditiva. De ellos, 8 (4.9%), presentaron algún tipo de hipoacusia y a 5 (62.5%) se les realizó tratamiento con auxiliares auditivos por corroborarse hipoacusia grave o profunda.

De los 64 pacientes estudiados para tamiz oftalmológico, se confirmaron 14 (21.8%) pacientes con ROP de los cuales 2 (3.12%) ameritaron tratamiento.

Alteraciones del Tamiz Metabólico, Audiológico y Oftalmológico en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal Durante 4 Años

Tabla 3. Prevalencia de alteraciones metabólicas, audiológicas y oftalmológicas durante 4 años (2005-2008)

VARIABLES	NORMALES N (%)	SOSPECHOSOS N (%)	CONFIRMADOS N (%)	TRATAMIENTO N (%)
METABOLICO N=629	504 (80.1)	125(19.8)	25 (3.9)	25 (100)
AUDIOLÓGICO N=162	96 (59.2)	66 (40.7)	8 (4.9)	5 (62.5)
OFTALMOLÓGICO N=64	50 (78.1)	64 (100)	14 (21.8)	2 (3.12)

N=Número de pacientes

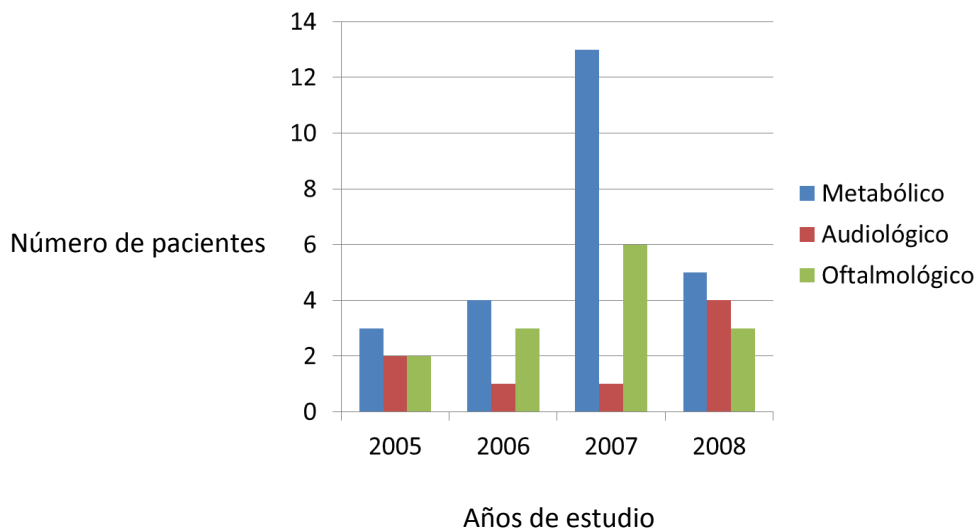
La prevalencia de diagnósticos confirmados por año fueron los siguientes:

Las metabolopatías tuvieron una prevalencia en: 2005 de 3 (1.8%), 2006, 4 (3.2%), 2007, 13 (7.5) y 2008, con 5 (2.8%); mostrando una mayor prevalencia de alteraciones metabólicas en el año 2007.

Para alteraciones audiológicas: 2005, 2 (8%), 2006, 1 (7.6%), 2007, 1 (1.4%) y 2008 con 4(7.5%); con mayor prevalencia en el año 2005.

En ROP: para el 2005, 2 (11.5%), 2006, 3 (27.2%), 2007, 6 (35.2%), 2008 con 3 (15.7%); y mayor prevalencia en el 2007 como se muestra a continuación en el gráfico 1 y tablas 2-5.

Gráfica 1. Prevalencia por año de alteraciones metabólicas, audiológicas y oftalmológicas.



Alteraciones del Tamiz Metabólico, Audiológico y Oftalmológico en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal Durante 4 Años

Tabla 2. Prevalencia de alteraciones metabólicas, audiológicas y oftalmológicas en el año 2005.

VARIABLES	NORMALES N (%)	SOSPECHOSOS N (%)	CONFIRMADOS N (%)	TRATAMIENTO N (%)
METABOLICO N= 160	128 (80)	32 (20)	3 (1.8)	3 (100)
AUDIOLÓGICO N= 25 *	13 (52)	12 (48)	2 (8)	1 (50)
OFTALMOLÓGICO N= 17	15 (88.2)	17 (100)	2 (11.7)	0

*PPATC

N=Número de pacientes

Tabla 3. Prevalencia de alteraciones metabólicas, audiológicas y oftalmológicas en el año 2006.

VARIABLES	NORMALES N (%)	SOSPECHOSOS N (%)	CONFIRMADOS N (%)	TRATAMIENTO N (%)
METABOLICO N=122	98 (80.3)	24 (19.6)	4 (3.2)	4 (100)
AUDIOLÓGICO N=13	6 (46.1)	7 (53.8)	1 (7.6)	1 (100)
OFTALMOLÓGICO N= 11	8 (72.7)	11 (100)	3 (27.2)	0

N=Número de pacientes

Tabla 4. Prevalencia de alteraciones metabólicas, audiológicas y oftalmológicas en el año 2007.

VARIABLES	NORMALES N (%)	SOSPECHOSOS N (%)	CONFIRMADOS N (%)	TRATAMIENTO N (%)
METABOLICO N=173	138 (79.7)	35 (20.2)	13 (7.5)	13 (100)
AUDIOLÓGICO N=71	44 (61.9)	27 (38)	1 (1.4)	0
OFTALMOLÓGICO N=17	11 (64.7)	17 (100)	6 (35.2)	0

N=Número de pacientes

Tabla 5. Prevalencia de alteraciones metabólicas, audiológicas y oftalmológicas en el año 2008.

VARIABLES	NORMALES N (%)	SOSPECHOSOS N (%)	CONFIRMADOS N (%)	TRATAMIENTO N (%)
METABOLICO N=174	140 (80.4)	34(19.5)	5 (2.8)	5 (100)
AUDIOLÓGICO N=53	33 (62.2)	20 (37.7)	4 (7.5)	3 (75)
OFTALMOLÓGICO N=19	16 (84.2)	19 (100)	3 (15.7)	2 (66.6)

N=Número de pacientes

TAMIZ METABÓLICO.

Por orden de frecuencia en los 4 años estudiados se encontraron enfermedades endócrinas 18 (33.3), defecto del metabolismo de aminoácidos 3 (10.7), defectos en el metabolismo de carbohidratos 2 (33.3), y defectos en la oxidación de ácidos grasos 2 (50). Ver Tabla 8. En seis pacientes se reportó tamiz metabólico normal, pero durante su internamiento se corroboró hipotiroidismo por perfil tiroideo. Algunos de los pacientes con tamiz anormal, reportaron más de una alteración metabólica.

Tabla 8. Sospecha y diagnóstico corroborado de alteraciones en el tamiz metabólico. N = 125

Variables	Sospecha N (%)	Diagnóstico (%)
Padecimientos endócrinos	54 (43.2)	18(33.3)
Hemoglobinopatías	44 (35.2)	0
Trastornos del metabolismo de los aminoácidos	28 (22.4)	3 (10.7)
Trastornos del metabolismo de los carbohidratos	6 (4.8)	2(33.3)
Acidemias y acidurias orgánicas	4 (3.2)	2(50)
Defectos de la oxidación de ácidos grasos	0 (0)	0 (0)
Otros trastornos del metabolismo	0 (0)	0 (0)

N=Número de pacientes

De los trastornos endócrinos se reportó un mayor número de casos confirmados con hipotiroidismo congénito 16 (31.3), seguido de Hiperplasia suprarrenal congénita 2 (66.6). Ver Tabla 9.

Alteraciones del Tamiz Metabólico, Audiológico y Oftalmológico en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal Durante 4 Años

Tabla 9. Sospecha y diagnóstico corroborado de alteraciones endócrinas. N =54

Tipo de trastorno	Sospecha N (%)	Diagnóstico corroborado N (%)
Hipotiroidismo congénito	51 (94.4)	16 (31.3)
Hiperplasia suprarrenal congénita	3 (5.7)	2 (66.6)

N=Número de pacientes

Se registraron 44 probables pacientes con hemoglobinopatías, sin embargo ninguno de ellos se confirmó con alteraciones metabólicas posteriores, por lo que no se reportaron en este estudio dentro de los casos confirmados.

Tabla 10. Sospecha y diagnóstico corroborado en Hemoglobinopatías. N =44

Tipo de trastorno	Sospecha N (%)	Diagnóstico corroborado (%)
Otras Variantes de Hemoglobina	44 (100)	0

N=Número de pacientes

Como segundo grupo en frecuencia de alteraciones confirmadas, se encontró los trastornos del metabolismo de aminoácidos. La fenilcetonuria fue el más prevalente 2 (10), seguido por la hipermetioninemia 1 (20). Ver Tabla 11.

Tabla 11. Sospecha y diagnóstico corroborado de trastorno del metabolismo de los aminoácidos. N = 28

Tipo de trastorno	Sospecha N (%)	Diagnóstico corroborado (%)
Fenilcetonuria	20 (71.4)	2 (10)
Hipermetioninemia	5 (41.6)	1 (20)
Homocistinuria	3 (27.2)	0

N=Número de pacientes

Alteraciones del Tamiz Metabólico, Audiológico y Oftalmológico en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal Durante 4 Años

Dentro de los trastornos del metabolismo de los carbohidratos, se reportaron 6 (4.8) sospechosos, corroborándose 2 (33.3) con galactosemia.

Tabla 12. Sospecha y diagnóstico corroborado de trastornos del metabolismo de los carbohidratos. N =6

Tipo de trastorno	Sospecha N (%)	Diagnóstico corroborado (%)
Deficiencia de Galactosa 1-Fosfato Uridiltransferasa	4 (66.6)	0
Galactosemia	2 (33.3)	2 (100)

N=Número de pacientes

En las acidemias y acidurias orgánicas de 4 sospechosos, 1 (50) se confirmó con academia isovalérica, y 1(50) con academia propiónica.

Tabla 13. Sospecha y diagnóstico corroborado de alteraciones en trastornos de acidemias y acidurias orgánicas. N =4

Tipo de trastorno	Sospecha N (%)	Diagnóstico corroborado (%)
Acidemiaisovalérica	2 (50)	1 (50)
AcidemiaPropiónica	1 (25)	1 (100)
Deficiencia de biotinidasa	1 (25)	0

N=Número de pacientes

No se confirmó ningún paciente con sospecha inicial de defectos en la oxidación de ácidos grasos.

TAMIZ AUDITIVO.

Se revisaron las libretas del servicio de audiología por el registro de los pacientes a los que se les realizaron EOA (excepto en el año 2005, donde no se realizaba este tamiz sino directamente PPATC), y posteriormente se dio seguimiento por medio de la revisión de expedientesclínicos, a

los pacientes que no pasaron la primera etapa del tamiz auditivo, para corroborar si se desarrolló hipoacusia discapacitante y si se dio tratamiento para la misma.

Cabe mencionar, que de los pacientes a los que no se les dio tratamiento con auxiliares auditivos, fueron aquellos que fallecieron. El 100% de los pacientes en seguimiento y que se corroboraron con hipoacusia discapacitante, se les dio tratamiento con auxiliares auditivos.

De los pacientes 66 pacientes que se reportaron sospechosos, 19 (28.7) se clasificaron con algún tipo de hipoacusia. Para el oído izquierdo (OI):7 (36.8) tuvieron hipoacusia superficial, 4(21) moderada, 1 (5.2) grave y 7(36.8) profunda. Para el oído derecho (OD):8 (42.1) hipoacusia superficial, 3 (15.7) hipoacusia moderada,2 (10.5) grave y 6 (31.5) hipoacusia profunda (Tabla 14).

Tabla 14. Tipos de hipoacusia en recién nacidos con tamiz auditivo alterado. N = 19

VARIABLE	Oído izquierdo N (%)	Oído Derecho N (%)
Hipoacusia Superficial	7 (36.8)	8 (42.1)
Hipoacusia Moderada	4 (21)	3 (15.7)
Hipoacusia Grave	1 (5.2)	2 (10.5)
Hipoacusia Profunda	7 (36.8)	6 (31.5)

N=Número de pacientes

De los 8 pacientes a los que se les corroboró hipoacusia discapacitante; solo 1 (12.5) no se relacionó con el uso de ototóxicos, y de los restantes: 4 (50) con aminoglucósidos + vancomicina, 1 (12.5) aminoglucósido solo, 1 (12.5) Aminoglucósido + vancomicina + diurético y 1 (12.5) Aminoglucósido + diurético (Tabla 15).

Alteraciones del Tamiz Metabólico, Audiológico y Oftalmológico en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal Durante 4 Años

Tabla 15. Relación entre uso de medicamentos en 8 recién nacidos con sospecha y diagnóstico corroborado de hipoacusia N = 8

Medicamentos	Diagnóstico N (%)
Aminoglucósido/Vancomicina	4 (50)
Aminoglucósidos	1 (12.5)
Aminoglucósido/vancomicina/ diurético	1 (12.5)
Aminoglucósido/diurético	1 (12.5)
Ninguno	1 (12.5)

N=Número de pacientes

TAMIZ OFTALMOLÓGICO.

En este apartado, es importante mencionar que para los años estudiados, no se tenían registros de los pacientes a los que se les realizó fondo de ojo por sospecha de ROP; por lo que para fines de este estudio, se dio seguimiento a los pacientes identificados con sospecha de alteraciones metabólicas para la revisión de expedientes. Esto es importante, para tomar en consideración que nuestra población de estudio de tamiz oftalmológico no es de un 100% de pacientes con realización de fondo de ojo.

De los pacientes a los que se les catalogó con ROP, el 100% tuvieron durante su estancia hospitalaria uso de oxígeno suplementario.

Se detectaron así mismo, 8 (12.5) de esta población estudiada con alteraciones No ROP dentro de las que se incluyen: 2 (25) con estrabismo, 1 (12.5) con hipoplasia del nervio óptico, 1 (12.5) con atrofia del nervio óptico, 1 (12.5) dacriostenosis, 1 (12.5) endotropia, 1 (12.5) creciente coroidea y 1 (12.5) úlcera corneal (Tabla 16).

Alteraciones del Tamiz Metabólico, Audiológico y Oftalmológico en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal Durante 4 Años

Tabla 16. Morbilidad ocular ROP / No ROP. N= 64

Variable	No ROP N (%)	ROP N (%)
Morbilidad Ocular Asociada	8 (12.5)	14 (21.8)

N=Número de pacientes

De los 14 pacientes confirmados con ROP; en el ojo izquierdo (OI) 9 (64.2) se encontró en la zona 3, y 5 (35.7) en zona 2. Para el ojo derecho (OD), 6 (42.8) en zona 3, y 8 (57.1) en zona 3 (Tabla 17).

Tabla 17. Localización ROP en cada ojo 2005-2008. N = 14 (%)

Zonas	Ojo Izquierdo N (%)	Ojo Derecho N (%)
Zona 1	0	0
Zona 2	5 (35.7)	6 (42.8)
Zona 3	9 (64.2)	8 (57.1)

N=Número de pacientes

Se reportaron para el OI:9 (64.2)grado I, 3 (21.4)grado II y 2 (14.2) grado IV. Para OD:8 (57.1) grado I, 4 (28.5) grado II, 1 (7.1) grado III, 1 (7.1) grado IV. Siendo más prevalente en ambos ojos la ROP grado I (Tabla 18). Ningún paciente fue encontrado con ROP grado V.

Tabla 18. Prevalencia de Estadios de ROP por ojo 2005-2008. N = 14

Estadio ROP	Ojo Izquierdo N (%)	Ojo Derecho N (%)
Grado I	9 (64.2)	8 (57.1)
Grado II	3 (21.4)	4 (28.5)
Grado III	0	1 (7.1)
Grado IV	2 (14.2)	1 (7.1)

N=Número de pacientes

DISCUSIÓN:

De los 125 recién nacidos estudiados, encontramos un ligero predominio en el sexo masculino (60% contra 40%), así como la edad de gestación, consumo del alcohol y tabaco durante el embarazo, no mostraron diferencias significativas. Se observó que la rotura prematura de membranas de >18 horas estuvo presente en el 77.7% (28/36 RNPT) lo que frecuentemente se relaciona con prematuridad, considerada la principal etiología en retinopatía del prematuro.

Los errores innatos del metabolismo se sospecharon en 125(19.8%) pacientes de los 629 tamiz realizados de los cuales se confirmaron en 20%; esta cifra muestra la importancia de este tamiz. Los resultados mostraron que los padecimientos endocrinos fueron los más frecuentes. Esto es similar a lo reportado en la literatura, donde el hipotiroidismo congénito se encontró como la primera causa de alteraciones endócrinas (incidencia mundial 1:3,000, en México al 2006 1:1,300 y 2008 1:1,900 RN). En seis pacientes se reportó tamiz metabólico inicial normal; pero durante su internamiento debido a que se sospechó alteración metabólica por prematuridad o trisomía 21 en donde amerita un segundo tamiz o determinación de hormonas tiroideas respectivamente para descartar hipotiroidismo congénito.

Por orden de frecuencia, las 3 siguientes alteraciones más frecuentes en este estudio fueron hiperplasia suprarrenal congénita (dentro de los padecimientos endocrinos) y fenilcetonuria (trastorno del metabolismo de los aminoácidos) galactosemia (trastorno del metabolismo de los carbohidratos). En la literatura hay variaciones que se sobreponen en ambos padecimientos, mostrando cifras para la hiperplasia suprarrenal congénita 1:14,199 (forma clásica) y 1:18,850 (variante perdedora de sal) ⁽⁴⁾ y 1:10,000-20,000 ^(10,11) para la fenilcetonuria, para la galactosemia la incidencia se estima en 2:100,000 (4). Este estudio mostró mayor frecuencia de cada una de

las alteraciones 2/629 que lo reportado, lo que puede explicarse porque son pacientes con alto riesgo. Los pacientes recibieron tratamiento a base de modificaciones alimentarias.

Las acidemias y acidurias orgánicas fueron las menos frecuentes (1.6%). No se encuentran reportes específicos de su prevalencia en la literatura.

Para el tamiz audiológico, se realizaron 162 estudios, de los cuales, 66 no pasaron la primera etapa del tamiz, con lo que se les dio seguimiento para confirmación de hipoacusia por medio de PPATC. De ellos 19 (28.7%) se clasificaron con diferentes grados de hipoacusia. Confirmándose 4.9% con hipoacusia discapacitante, de los que al 62.5% se le dio tratamiento con auxiliares auditivos. Es importante mencionar que al 37.5% restante, no se inició el tratamiento antes mencionado ni de terapia de lenguaje debido a que se reportaron como defunciones. Los resultados de nuestro estudio muestran que la incidencia registrada de hipoacusia discapacitante (8/162) fue más alta que para metabolopatías como hipotiroidismo congénito (16/629) y fenilcetonuria (2/629), compatible con lo reportado para la incidencia en México⁽¹³⁾, y que dentro de estos casos hubo una fuerte asociación con el uso de antimicrobianos, específicamente la asociación de aminoglucósidos y vancomicina (4/8), lo cual enfatiza la atención en: la importancia (habitualmente subestimada) de realizar este tipo de tamiz de manera rutinaria en pacientes que reciben medicamentos ototóxicos, por la fuerte relación que acabamos de mencionar; sin embargo, ante los casos donde no se asoció con ninguna etiología en particular, adquiere gran importancia realizar este tamiz de manera sistemática en los recién nacidos.

Con respecto al tamiz oftalmológico, se encontró una incidencia del 21.8% (14/64) de ROP en diferentes estadios de los cuáles solo el 3.1% de los RNP diagnosticados ameritaron tratamiento con láser lo que demostró la importancia de este tamiz en el diagnóstico temprano de un

padecimiento potencialmente tratable. Además de diagnosticar la principal morbilidad oftalmológica como lo es ROP, el tamiz y su seguimiento oftalmológico es importante para la detección de otras alteraciones oftalmológicas como: estrabismo, endotropia, hipoplasia y atrofia del nervio óptico, dacriostenosis, úlceras corneales.

Con lo mencionado anteriormente, se pone en evidencia por primera vez a nuestro entender la importancia de realizar de manera conjunta el tamiz metabólico, audiológico y oftalmológico en el recién nacido, demostrando el gran impacto que tiene la detección oportuna de estos padecimientos en la población general en especial de alto riesgo.

CONCLUSIONES:

- Hipotiroidismo congénito es la metabolopatía más común seguida de hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria y galactosemia, con frecuencia mayor a lo reportado a la literatura internacional aunque la población estudiada fue de alto riesgo.
- La hipoacusia discapacitante fue más frecuente que los errores innatos del metabolismo, por lo cual es imprescindible su detección oportuna.
- Hay una fuerte asociación entre el uso de ototóxicos y el desarrollo de hipoacusia discapacitante; por lo que es prudente limitar el uso indiscriminado de estos medicamentos.
- El tamiz oftalmológico nos permite diagnosticar ROP grave (grado III-V) ofreciendo una opción terapéutica para una causa prevenible de ceguera.

- El uso conjunto de los 3 tamiz, nos permite un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno en una amplia gama de padecimientos que de otra manera no serían diagnosticados sino en etapas tardías generando discapacidad neurológica, auditiva y oftalmológica importante en la población en especial de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Córdoba Villalobos JA, Hernández Ávila M, Ortiz Dominguez ME. Subsecretaría de prevención y promoción de la salud. Tamiz auditivo neonatal. Lineamiento técnico. 2010; 1ª ed., 15-17
- (2) Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en la pediatría preventiva. Bol MedHospInfantMex 1998, 55 (6):311-3
- (3) Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Salud pública Méx 1994;36:249-56
- (4) Villalobos J, Hernández M, Ortiz M, De León-May M, Olmos C, Uribe P. Manejo de la Retinopatía del Recién Nacido Prematuro. Lineamiento técnico. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. 2007 Secretaría de Salud.
- (5) INEGI, Censo de Población y Vivienda 2005. <http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/proyectos/conteos/centeo2005/sintesis.pps>
- (6) Zepeda-Romero LC, Barrera-de-Leon JC, Camacho-Choza C, Gonzalez Bernal C, Camarena-Garcia E, Diaz-Alatorre C, Gutierrez-Padilla JA, Gilbert C. Retinopathy of prematurity as a major cause of severe visual impairment and blindness in children in schools for the blind in Guadalajara city, Mexico. Br J Ophthalmol. 2011 Nov;95(11):1502-5
- (7) Velázquez A., Resultados del Tamiz Neonatal Ampliado, como nueva estrategia para la prevención de defectos al nacimiento. Rev MexPed, Sept-Oct 2000; 67 (5): 206-13.
- (8) Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C, Velázquez A. Resultados del programa para la prevención del retraso mental producido por hipotiroidismo congénito. Bol MedHospInfantMex 1996;53:259-63
- (9) De la Torre G, Márquez A, Rosete P. Implante Coclear en el paciente pediátrico. Corinter 2009; 3: 49-63.
- (10) Scriver C, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases, 8th edition New York, McGraw Hill 2001; 1667-724
- (11) Effat LK, Essawi ML, Abd El Hamid MS, Elhawary N, Gad YZ, Clinical Study Screening for six Mediterranean mutations in 90 Egyptian patients with phenylketonuria. Bratisl Lek Listy 2008; 109 (1) 17-19.
- (12) Holton JB, Walter HG, Tayfield LA. Galactosemia. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D, eds; child B, Kinzler KW, Vogelstein B, assoc eds. The Metabolic and Molecular Bases of inherited Diseases. 8th edn. New York 2001, McGraw-Hill, 1553-1587.

- (13) Oghalai JS, Chen L, Brennan ML, et al. Neonatal hearing loss in the indigent. *Laryngoscope*. 2002; 112: 281-6.