

Importancia de la detección temprana de errores innatos del metabolismo. Experiencia de tamizaje metabólico en un periodo de 15 años en el Hospital para el Niño Poblano, México

Dra. Ma. de Lourdes Hurtado Hernández*
 Dr. Juan Manuel Aparicio Rodríguez**
 Dra. Margarita Barrientos Pérez***
 Dr. Víctor Hugo León Aguilar****
 Q.F.B. Ma. del Socorro Gutiérrez Rodríguez*****
 Dra en C. Hortencia Chávez Oseki*****
 E.P.O. José Mario Palma Guzmán*****
 M.C. Enrique E. Huitzil Muñoz*****

*Laboratorio de Genética y Citogenética, HNP
 **Genética Médica del HNP y FEBUAP
 ***Endocrinología, HNP
 ****Pediatría, HNP
 *****Jefatura del Laboratorio Clínico, HNP
 *****Estomatología, FEBUAP
 *****Estomatología, FEBUAP
 *****Estomatología, FEBUAP

- Hurtado, H.M.L., Aparicio, R.J.M., Barrientos, P.M., León, A.V.H., Gutiérrez, R.M.S., Chávez, .OH., Palma, G.J.M., Huitzil, M.E.E. Importancia de la detección temprana de errores innatos del metabolismo. Experiencia de tamizaje metabólico en un periodo de 15 años en el Hospital para el Niño Poblano, México Oral Año 9. Núm. 10. 2009. 482-487

Descriptor: Defectos metabólicos congénitos, tamiz metabólico, malformaciones

Keyword: Congenital metabolic disorders, metabolic screening, malformations

resumen

Objetivo. Los errores innatos del metabolismo (EIM) para Garrod en 1908 eran enfermedades identificables desde el nacimiento, tomando en cuenta los antecedentes heredofamiliares donde la consanguinidad forma un papel muy importante. Al principio, sólo se incluían el albinismo, la cistinuria y Porfiria.

Casos clínicos. Se realizaron 2,370 tamizajes metabólicos donde 102 pacientes presentaron diferentes errores innatos del metabolismo. Algunos de ellos con retraso psicomotor, dismorfias del sistema musculoesquelético y craneo-faciales y estomatológico.

Conclusión. En la actualidad los EIM se definen como enfermedades hereditarias monogénica o mendelianas, por un bloqueo metabólico que se produce por falta de una proteína o una enzima. Si el error congénito del metabolismo produce la falta de una enzima, indispensable para el funcionamiento del organismo, este será incompatible con la vida. En algunas ocasiones es compatible con la vida sin embargo cambia el modo de vida de un paciente, con alteraciones craneofaciales y bucales como se observa en las mucopolisacaridosis.

abstract

Objective. The congenital inborn errors of metabolism (IEM) were identifiable diseases for Garrod in 1908. Consanguinity was an important issue if inheritance background was observed. At the beginning, albinism, cistinuria and porfiria were studied.

Cases reported. 2 370 metabolic studies were performed, 102 clinical cases were associated to different inborn errors of metabolism. Some of the clinical symptoms were polymalformed muscle esquelético and skull and dental dismorphies were presented. Those patients

Conclusions. Actually, the IEM are defined as monogenic inherited diseases or mendelians, due to a metabolic error for a protein or enzyme absence. It might be incompatible with the patient life and some times if the patient lives it will modify its quality of life, with craniofacial and dental malformations, as it can be seen in patients with mucopolysaccharidosis.

Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son considerados trastornos genéticos¹. Las alteraciones metabólicas del recién nacido pueden ser transitorias o permanentes, estos últimos son de carácter hereditario autosómico recesivo en su mayoría, aunque su patrón de herencia varía según la naturaleza del defecto, sin embargo, son enfermedades genéticas basadas en una alteración de un gen, una proteína o una enzima que hace que un proceso metabólico quede bloqueado^{1,2}. Aunque su incidencia individual es baja, la creciente y continua descripción de nuevas enfermedades (más de 500 en el momento actual) hace que no sean raras; estudios hechos recientemente han evaluado que uno de cada 800 recién nacidos vivos nace con un EIM y el 50% de ellos desarrollarán cierta enfermedad durante el periodo neonatal¹.

La alteración en un gen produce un defecto enzimático, que conduce a las alteraciones bioquímicas características de cada enfermedad metabólica. La mayoría de los EIM se manifiestan principalmente en la infancia, desde las primeras horas de vida, tal es la importancia de los resultados en México del tamiz neonatal³ así como el ampliado⁴.

La sintomatología es variable entre la que se encuentra, desnutrición, crisis convulsivas, retardo psicomotor o mental y malformaciones musculoesqueléticas y craneofaciales. Entre más temprano se inicie las manifestaciones clínicas de un EIM por lo general será más severo que cuando inicia en edades tardías.

Las graves secuelas que dejan estas enfermedades sin un diagnóstico y tratamiento oportunos, se observan

en el caso de hipotiroidismo congénito⁵. Un EIM será diagnosticado posterior a su sintomatología⁶ como es el caso de desnutrición proteica severa que es frecuente en nuestro país⁷ y que muchas veces no se piensa como primera instancia como es una enfermedad genética.

En el periodo neonatal los signos y síntomas que presentan son inespecíficos, y si el niño fallece, la causa de su muerte suele atribuirse a una sepsis u otra causa más frecuente y común. La autopsia practicada en estos casos, en la mayoría de las veces es inespecífica y de poco valor⁸.

Gracias al progreso de la genética, las enfermedades metabólicas constituyen actualmente una de las causas importantes de patología en el recién nacido, por lo que es importante establecer medidas de diagnóstico precisas para poder iniciar un tratamiento evitando o retrasando las secuelas y más importantes aun, salvar la vida del paciente¹.

El tratamiento precoz de los errores innatos del metabolismo tiene como función principal evitar, en lo posible, las manifestaciones clínicas y alteraciones bioquímicas de la enfermedad, así como la instauración de secuelas irreversibles, intentando mantener al mismo tiempo un crecimiento y desarrollo satisfactorio del paciente en edad pediátrica.

En general, podemos decir que la eficacia del tratamiento es mayor al mejorar el conocimiento de estas entidades no obstante conseguir una buena regulación metabólica puede ser complejo y requiere mucho cuidado en unidades de cuidados intensivos, la opción terapéutica a elegir será elaborada por dicha unidad y en cada entidad según los conocimientos y disponibilidades que se tengan.

El tratamiento nutricional de los errores innatos de metabolismo constituye en la actualidad lo más importante en el manejo multidisciplinario de estas enfermedades. Los tratamientos específicos de nutrición, no solo deben intentar asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo del niño, si no que al mismo tiempo se debe programar un enfoque nutricional específico según el defecto metabólico de que se trate⁹.

Es muy importante entonces el diagnóstico oportuno con la toma de muestra para exámenes de laboratorio: como glicemia, gases en sangre, electrolitos plasmáticos para calcular la brecha aniónica, biometría hemática con recuento de plaquetas, pruebas de función hepática, amonemia, ácido láctico, ácido pirúvico, cetonemia y cetonuria. Exámenes para pruebas cualitativas en orina; Benedict, 2-4 dinitrofenilhidrazina (DNPH), nitrosonaftol y cloruro férrico, determinación semicuantitativa o cuantificación de aminoácidos en sangre y orina, medición de carnitina en sangre, de ácido orótico en orina, ácidos orgánicos entre varios estudios que son necesarios para poder como se ha mencionado proporcionar una mejor calidad de vida al paciente.

Materiales y métodos

Se realizaron 2,370 estudios metabólicos (Figura 1) en pacientes del Hospital para el Niño Poblano del primero de marzo de 1993 al primero de marzo de 2008, en un periodo de 15 años.

Los estudios realizados tomaron en cuenta los siguientes parámetros:

Perfil metabólico completo

Estudio cualitativo y cuantitativo de sangre y orina para detectar alteraciones en aminoácidos, ácidos orgánicos y acilcarnitinas mediante el tamizaje metabólico.

Tamizaje metabólico	Valores
Concentrado de creatinina en orina	1.1
pH urinario	6.0
Proteínas en orina, mg/dl	0.0
Glucosa, mg/dl	9.0
Cuerpos cetónicos en orina	Negativo
Bilirrubina en orina	Negativo
Sangre en orina	Negativo
Reacción de cloruro férrico	Negativo
Reacción de hidróxido de sodio	Negativo
Reacción de nitroso-naftol	Negativo
Reacción de nitroprusiato	Negativo
Reacción de la dinitrofinil-hidrazina	Negativo
Reacción de Benedict	Negativo
Mucopolisacáridos en orina, U. CL. Cetilpiridium	1+
Se anexa placa cromatográfica	
Comentarios:	Tamizaje metabólico normal

Las indicaciones para la toma de muestra para el tamizaje metabólico son:

Niños menores de 1 año:

Leche materna o leche en polvo. Papilla de frutas y verduras.

Niños mayores de 1 año:

Leche con chocolate y azúcar. Pan dulce o con mermelada. Huevo con jamón.

Recolección de la muestra:

- 1.-Dar la alimentación y al terminar tomar el tiempo de dos horas.
- 2.-Recolectar la muestra de orina post-prandial.
- 3.-Después de dos horas tomar la muestra de sangre.
- 4.-En caso de no ser procesadas las muestras inmediatamente guardar en congelación.

Las edades de los pacientes valorados en este estudio fluctuaron entre recién nacidos y 5 años de edad.

Resultados

Se realizó el tamizaje metabólico en 2,370 pacientes (Figura 1) entre el primero de marzo de 1993 al primero de marzo de 2008. Un total de 102 pacientes presentaron alteraciones metabólicas las cuales fueron

agrupadas en cuatro categorías como se muestra en la tabla 1, con algún resultado fuera de los límites normales. De estas cuatro categorías (Tabla 2), 42 tuvieron algún trastorno en los aminoácidos, 15 con un defecto en el metabolismo de los mucopolisacáridos (Figura 2), 43 en los carbohidratos (Figura 3) y 2 enfermedades mitocondriales. Las amioacidurias (7 cistinurias (Figura 4), 8 fenilcetonurias (Figura 5), 4 con síndrome de fanconi, 4 con tirosinemia (Figura 6), 2 con hiperlisinemia, 5 con jarabe de maple (Figura 7), 3 con hiperglicinemia y 5 de homocistinuria (Figura 8), 1 de argininemia, 1 de hiperalaninemia, 2 de alteración del ciclo de la urea. De las 15 mucopolisacáridosis, 9 fueron síndrome de hurler, 3 síndrome de hunter y 3 síndrome de morquio (Figura 9). En relación a los 43 alteraciones de los carbohidratos, 1 por glucogenosis, 2 galactosemia y 40 glucosurias. Las 2 enfermedades mitocondriales, 1 deficiencia de acetil COA tiolasa mitocondrial y 1 por deficiencia en la cadena respiratoria mitocondrial.

Algunos de los pacientes fueron tratados en forma oportuna con un desarrollo hasta ahora normal, sin embargo algunos de ellos como en el caso de las hiperlisinemias fueron hospitalizados en estado de coma en la unidad de terapia intensiva sin un diagnóstico definitivo hasta realizarse el tamizaje metabólico, con una evolución desfavorable para la función y la vida.

Los pacientes con mucopolisacáridosis dos de ellos con el síndrome de morquio fallecidos por alteración cardiopulmonar secundaria al daño lisosomal y las múltiples malformaciones del sistema musculoesquelético. Y como una de sus características son los otros pacientes con el mismo problema metabólico se encuentran estables. Y uno de los pacientes con mucopolisacáridosis tipo 1 está con tratamiento genético enzimático, en cura permanente.

Los pacientes con galactosemia fueron controlados desde recién nacidos con un tratamiento nutricional libre de galactosa por lo que la evolución del paciente ha sido estable hasta el momento actual.

Los paciente con jarabe de arce se complicaron con la patología antes descrita secundario a un cuadro agudo de acidosis metabólica de difícil control, lo que ocasionó su muerte.

Con relación a las hiperalaninemias dieron como resultado un problema del sistema nervioso central (SNC) severo, con un cuadro irreversible de daño cerebral y retraso mental. Esto consecuentemente dentro del tamiz ampliado se observó un incremento de aminoácidos esenciales como alanina, glicina y ácido glutámico (considerados como aminoácidos excitadores que dañan al SNC por el aumento de los aminoácidos aspartato y glutamato), el paciente falleció posteriormente en el área de terapia intensiva.

Discusión y conclusión

Se conocen hasta el momento más de 500 diferentes

EIM y se ha demostrado por diferentes estudios que del 4 al 6% de los recién nacidos presentan alguna enfermedad genética monogénica (es decir que un solo gen está alterado¹. En este estudio se encontró que solo el 4.3% de una población de 2,370 (Figura 1) pacientes estudiados con tamizaje metabólico, se encuentran afectados por algún EIM, tomando en cuenta que se trata de un hospital de tercer nivel de especialidades.

Es importante también tomar en cuenta que en el periodo neonatal los signos y síntomas son inespecíficos y si el neonato muere suele atribuirse a otras causas, como sepsis⁸. En nuestro estudio los datos clínicos son muy variados predominando la dificultad respiratoria y la hipoperfusión tisular que se asocia a otros diagnósticos que cursan con hiperamonemia o toxicidad.

El incremento de amonio, la degradación incompleta de los procesos metabólicos que producen sustratos ácidos en el paciente resultando perjudicial para el sistema nervioso central con niveles elevados puede presentarse apenas, coma y la muerte en caso de que no se de el tratamiento rápido y oportuno^{10,11 y 12}.

Con relación a los errores en el ciclo de la urea, existe el incremento de amonio. Esta hiperamonemia se considera significativa cuando los valores plasmáticos son mayores de 150 micromoles/litro durante el periodo neonatal (usualmente se considera normal valores menores de 50 micromoles por litro)^{13,14 y 15}.

Las crisis de hiperamonemia pueden cursar, con elevación moderada de las transaminasas¹³. En los pacientes estudiados los niveles de transaminasas, se reportan moderadamente elevados, teniendo en un paciente unos niveles de 210 de transaminasa glutámico oxalacética, y de 105 de transaminasa glutámico piruvica.

En pacientes que han cursado con hiperamonemia por periodos prolongados es posible encontrar atrofia cerebral, ventriculomegalia, y retraso mental^{10,11 y 12}.

El tamiz metabólico ampliado es una herramienta muy importante en el diagnóstico de EIM (Figuras 4; B, 5; B, 6 y 7), por lo que debe de realizarse a todo recién nacido que presenten signos y síntomas inespecíficos de una patología en particular.

En algunos pacientes estudiados los niveles de amonio variaron considerablemente sin embargo la mayoría fueron dados de alta no obstante se confirmó que uno de los pacientes que curso con hiperamonemia falleció. Aunque a este paciente se le realizó tamiz metabólico ampliado por lo que nos inclinamos a pensar que se trata de una deficiencia de ornitina transcarbamilasa, principalmente por el cuadro clínico y la amioaciduria y amioacidemia que sólo demuestran niveles altos de glutamina y ácido glutámico.

Con relación a la deficiencia por enfermedades mitocondriales, por medio de varios de los ácidos orgánicos excretados anormalmente son inter-

mediarios (o derivados de intermediarios) de vías metabólicas; su presencia en la orina refleja su acumulación en el organismo debida a bloqueos en esas vías. La glucosa es el compuesto orgánico principal para la obtención de energía ATP especialmente en el sistema nervioso central (SNC) a través de las vías metabólicas por medio de la utilización de dicho proceso reductor en la cadena respiratoria mitocondrial unida a la fosforilación oxidativa para sintetizar como productos finales ATP, CO² y H²O dando como consecuencia por cada molécula de glucosa 38 moléculas de ATP.

La confirmación definitiva sólo se puede hacer mediante la determinación enzimática en parénquima hepático, sin embargo no se efectuó en este caso ya que el paciente falleció dentro de los primeros diez días.

Este estudio presenta los resultados de un periodo de 15 años, concluyendo que la detección temprana de los EIM en los pacientes en edad pediátrica es muy importante así como el tratamiento inicial que se considera una emergencia en neonatología, pediatría y genética.

En general el tratamiento nutricional es muy importante. La corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas y ácido base se logra manteniendo una hidratación adecuada con control de diuresis y densidad urinaria.

El manejo estomatológico es también básico ya que como se aprecia en la tabla 3, existe una variabilidad de alteraciones buco-dentales en los diferentes EIM, que requiere un manejo oportuno.

La acidosis se corrige con bicarbonato, siempre que el pH sea menor de 7,20. Con pH mayor no es necesario usar bicarbonato ya que la normalización se alcanzará con el resto de la terapia.

Se debe considerar la suplementación de sustratos como L-Carnitina en dosis de 150 a 300 mg/Kg/día por vía endovenosa u oral. Clorhidrato de Arginina también se prescribe en todos los casos hasta no aclarar la etiología del EIM.

Por lo tanto, se deben de tratar en forma temprana las infecciones que pueden alterar el metabolismo basal o mantener la acidosis celular. El tratamiento nutricional intensivo y la suplementación de las sustancias descritas debieran de normalizar al paciente. En caso de que esto no ocurra en 24 horas se debe considerar la remoción de sustancias tóxicas con diálisis. Las indicaciones de diálisis son amonio mayor o igual a 600 ug/dl, cetoacidosis grave, compromiso de conciencia progresivo, coma y/o convulsiones.

Los resultados obtenidos de este estudio son muy importantes porque demuestra que en el estado de Puebla y zonas circunvecinas, existe una gran variedad de alteraciones metabólicas como se observa en la tabla 3, que de 2 370 estudios se detectaron 102 casos positivos de una variedad de EIM lo cual fue

considerado el 4.3% del total de la muestra (Figura 1).

Todos estos antecedentes son importantes para realizar este estudio con el objetivo de motivar a estomatólogos pediatras, médicos pediatras, neonatólogos y genetistas a profundizar en estas enfermedades y evaluar la importancia que tiene para la medicina, el trabajo multidisciplinario en el diagnóstico y el seguimiento de los EIM¹⁶ para brindar una mejor atención médica a nuestra población pediátrica y a las familias de estos pacientes.

Estos resultados reafirman y apoyan la importancia de un tamiz neonatal ampliado para la prevención de defectos al nacimiento¹. La prevención de capacidades diferenciadas secundarias a EIM es por lo tanto considerado mas importante que la terapia de rehabilitación física, ocupacional y estomatológica.

Sin embargo, el tratamiento definitivo para estas enfermedades se lograría reparando el gen mediante la terapia génica, reparando un gene defectuoso, como se esta haciendo actualmente en un paciente de este estudio con mucopolisacaridosis tipo I por medio de una terapia genica, enzimatica para detener definitivamente el curso de esta patología hereditaria.

Actualmente también se utilizan trasplantes de tejidos, órganos o de médula ósea. Se debe utilizar la tecnología necesaria sea esta el genoma o proteoma, utilizando vacunas de ADN para curar, con fines terapéuticos en condiciones altamente favorables para el paciente y poder brindarle calidad de vida.

Figura 1

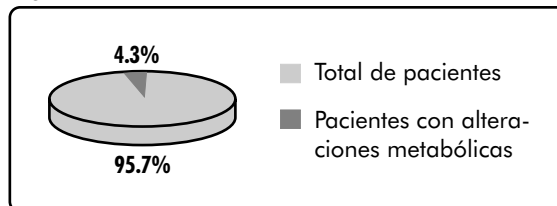


Figura 2

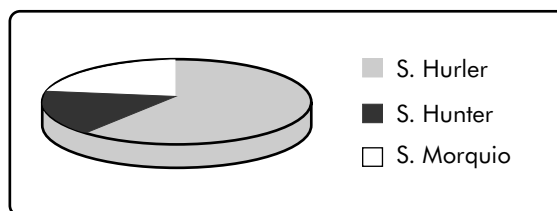


Figura 3

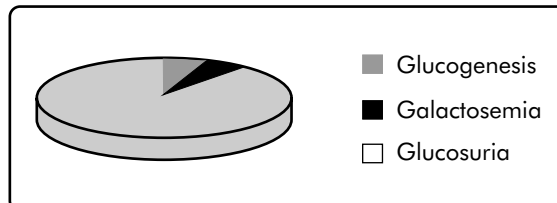




Figura 4



Figura 5

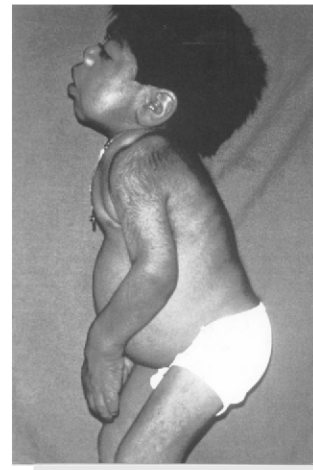


Figura 9

Tabla 1

1. Aminoacidurias.
2. Muicopolisacaridosis.
3. Carbohidratos.
4. Enfermedades mitocondriales.

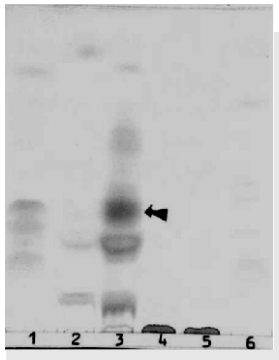


Figura 6



Figura 8

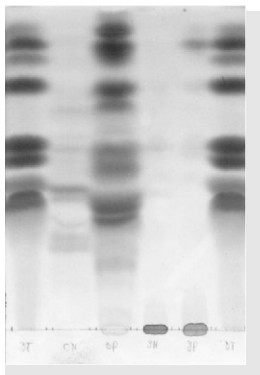


Figura 7

Tabla 2

1. Aminoacidurias	
Cistinuria	7
Fenilcetonuria	8
Síndrome de Fanconi	4
Tirosinemia	4
Hiperlisinemia	2
Jarabe de maple	5
Hiperglicinemia	3
Homocistinuria	5
Atgininemia	1
Hiperlaninemia	1
Hiperramonemia (alteración del ciclo de la urea)	2
2. Muicopolisacaridosis	
Hurler	9
Hunter	3
Morquio	3
3. Carbohidratos	
Glucogenosis	1
Galatosemia	2
Glucosuria	40
4. Enfermedades mitocondriales	
Def de acetil coa tiolasa mitocondrial	1
Def en la cadena respiratoria mitocondrial	1

Tabla 3

Enfermedad	Principales síntomas	Alteración bioquímica
Alteraciones de los aminoácidos:		
Cistinuria	Cálculos renales. Aumento de la excreción urinaria de cistina, lisina, arginina y ornitina. Deficiente calcificación ósea y bucal.	Disminución de la reabsorción tubular de aminoácidos dibásicos (lisina, arginina, ornitina) y cistina.
Fenilcetonuria	Vómito, retraso mental, hipopigmentación, apiñamiento de órganos dentarios.	Enzima fenilalanina rivosoltransferasa.
Síndrome de Fancino	Retardo en el crecimiento, deformaciones óseas y dentarias, fiebre, deshidratación, acidosis. En adultos: glucosuria, aminoaciduria, hipopotasemia, uremia y gingivorragia.	Alteración en el mecanismos de transporte renal de glucosa, fosfatos, aminoácidos, menos marcada para el agua y el potasio.
Tirosinemia	Eliminación urinaria de ácido p-hidroxifenilpirúvico.	Deficiencia de p-hidroxifenilpirúvico oxidasa.
Hiperlisinemia	Daño neurológico, crisis convulsivas, vómito, estado de coma y caries.	Incremento del aminoácido lisina.
Jarabe de maple	La orina tiene un color similar al jarabe de arce, vómito, rechazo a la comida, un daño neurológico potencial letal.	Aminoácidos de cadena ramificada valina, leucina e isoleucina.
Hiperglicinemia	Una grave deficiencia mental psicomotora, somnolencia y convulsiones que se acumula en los líquidos biológicos especialmente en el LCR. Desgaste de órganos dentarios.	Debido a un defecto congénito del metabolismo de la glicina por deficiencia en la oxidación de la plicina por una D-aminooxidasa ocasiona el glioxalato.
Homocistinuria	Retraso mental, luxación del cristalino, anomalías esqueléticas y tendencia a episodios tromboembólicos.	Deficiencia de la enzima <i>cistonina beta sistetasa</i> .
Mucopolisacáridos:		
Hurler	Faciales toscos y gruesos, cejas oscuras prominentes, opacidad de las córneas, rigidez progresiva y retardo mental.	Deficiencia de alfa-L-iduronidasa; Mucopolisacaridosis tipo I; MPS I.
Hunter	Deficiencia mental leve, rasgos faciales toscos, cabeza grande, rigidez de las articulaciones, malformación bucal, hipertricosis y sordera.	Deficiencia de enzimas, como la hiduronato II sulfatasa.
Morquio	Rasgos faciales toscos, baja estatura y anomalías esqueléticas y de órganos dentarios.	Deficiencia de galactosamina-6-sulfatada; Mucopolisacaridosis tipo IVB (deficiencia de beta galactosidasa).
Carbohidratos:		
Glucogenosis	Hepatomegalia y por hipoglucemia y posteriormente daño al SNC.	Enfermedades por depósito de glucógeno en el hígado, son por déficit de glucosa-6-fosfatasa (tipo I) y el déficit de la enzima desramificante (tipo III), el déficit de la fosforilasa hepática (tipo II) y el déficit de la fosforilasacinasasa (tipo VI a).
Galactosemia	En recién nacidos: crecimiento del hígado, ictericia, ascitis y edema, caso siempre fatal.	Deficiencia de palactosa uridil trasferasa.
Glucosuria	Presencia de glucosa en la orina.	La diabetes es una enfermedad muy común. Esta enfermedad se presenta como consecuencia de la deficiencia de insulina o por disminución de la sensibilidad hacia ella.
Enfermedades mitocondriales:		
Deficiencia de la Ac COA Tiolasa Mitocondrial	Habitualmente de presentación neonatal puede simular un cuadro de sepsis con rechazo al alimento, coma, acidosis, hepatomegalia y daño del sistema nervioso central.	La glucosa es el compuesto orgánico principal para la obtención de energía ATP especialmente en el sistema nervioso central (SNC) a través de las vías metabólicas por medio de la utilización de dicho proceso reductor en la cadena respiratoria mitocondrial unida a la fosforilación oxidativa para sintetizar como productos finales ATP, Co2 y H2O dando como consecuencia por cada molécula de glucosa 38 moléculas de ATP.

Bibliografía

- 1.-Manifestaciones en el periodo neonatal de los errores innatos del metabolismo. M.L. Couce, JR Fernández Lorenzo y JM Fraga. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*. 2006
2. Erros Inatos Do Metabolismo. Teresha Cardoso de Oliveira, *Assistencia ao Recém-Nascido de Risco*, 2ª Edição, Paulo R. Margotto, 2004.
- 3- Velásquez A, Vela-Amieva M, Naylor EW, Chace DH. Resultados del tamiz neonatal ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. *Rev Mex Pediatr* 2000; 67(5): 206-213.
- 4- Velásquez A, Vela-Amieva M, Jiménez-Sánchez G, Cicerón I, Ibarra I, Pérez-Andrade ME and Olivares Z. Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism: Experience in Mexico. *Archives of Medical Research* 2000; 31(2): 145-150.
- 5-Vela-Amieva M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Pérez-Palacios G and Velásquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: Experience, obstacles and strategies. *J Med Screening* 1999; 6 (2): 77-79.
- 6- Velásquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en pediatría preventiva. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998; 55:311-313.
- 7- Terán-García M, Ibarra I, Velásquez A. Urinary organic acids in infant malnutrition. *Pediatric Research* 1998; 44 (3): 386-391.
8. *Errores Innatos del Metabolismo*. Manuel A. Rodríguez Lanza. 2005.
9. *Inborn Metabolic Diseases*. J. Fernández, JM. Saudubray, G Van den Berghe. 3a edición, 2000
10. Mathias RS, Kostiner D, Packman S. Hyperammonemia in urea cycle disorders: Role of the nephrologists. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:1069-80.
11. Batshaw ML. Inborn errors of urea synthesis. *Ann Neurol* 1994; 35:133-41.
12. Batshaw ML. Hyperammonemia. *Curr Probl Pediatr* 1984; 14:1-69.
13. Pintos G, Briones MP, Marchante C, Sanjurjo P, *Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea*. *An Esp Pediatr* 1997; 89:1-8.
14. Leonar JV. Urea cycle disorders. En: Fernández J, Saudubray JM, Van der Berge G, editors. *Inborn metabolic diseases*. Berlín: Springer-Verlag. 1995; 167-176.
15. Wilcox WR, Cederbaum SD. Amino acid metabolism. En : Rimoin E, conner JM, 1996.
16. Zschocke J, Hoffmann G. *Metabolic pathways and their disorders*. En Zschocke J, Hoffmann G, editors. *Vademecum metabolicum. Manual of metabolic Pediatrics* 2a ed. Stuttgart: Milupa GmbH & Co. KG; 1999; 35-56.