Hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en el niño

CARLOS BECERRA F.¹

1. Jefe Departamento de Ciclo Vital, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría Salud Pública, Ministerio de Salud.

Palabras clave: Hipotiroidismo, fenilcetonuria, fenilalanina, hiperfenilalanina, PKU, HFA.

I. Antecedentes

El compromiso de transformar a nuestro país en una nación desarrollada y socialmente integrada, implica múltiples desafíos para toda la sociedad chilena. Uno de ellos, de carácter estratégico y por lo tanto crucial, es el de asegurar a todos los niños, niñas y adolescentes, sin distinción, las condiciones que permitan el máximo desarrollo de sus potencialidades y capacidades en un marco de respeto y garantía de sus derechos fundamentales.

El año 1990, el Gobierno de Chile suscribió la Convención sobre los Derechos del Niño, la que identifica como derechos fundamentales el derecho al más alto nivel posible de salud, el derecho a una educación de calidad y el derecho a un nivel de vida adecuado. En lo que respecta a salud, en su sentido positivo y de integralidad, es al mismo tiempo un factor determinante y un producto del desarrollo humano y, por consiguiente, del progreso. Es bien sabido que las políticas y estrategias apropiadas pueden ayudar a cambiar positivamente la realidad y generar expectativas de desarrollo humano a través del desarrollo de los niños.

En este contexto, el Programa Nacional de

Búsqueda Masiva de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo Congénito, que el Ministerio de Salud de Chile desarrolla desde el año 1992, ha contribuido a mejorar la calidad de vida de los niños chilenos, al prevenir la discapacidad que ambas enfermedades producen si no son detectadas y tratadas desde el período neonatal. Entre los años 1992 y 2007 se han realizado más de dos millones de determinaciones y se ha confirmado el diagnóstico de alrededor de 900 niños portadores de estas dos enfermedades.

El objetivo final de los programas de tamizaje es lograr el óptimo desarrollo neurológico de los recién nacidos. Gracias a estos programas los estudios actuales coinciden en que el retraso mental ha sido virtualmente eliminado y se ha encontrado una mejoría significativa del funcionamiento intelectual de los niños.

Para cumplir con el objetivo señalado los programas de búsqueda masiva deben garantizar el acceso equitativo y universal de los recién nacidos estudiados al tratamiento y seguimiento de la enfermedad, la participación informada de los padres y la protección de la confidencialidad. Para salvaguardar estos principios éticos es necesario que los programas de detección neonatal garanticen el análisis de las muestras, la localización del paciente, los estudios confirmatorios y el tratamiento y seguimiento a largo plazo de los afectados.

El Programa Nacional de Búsqueda Masiva de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo Congénito

Correspondencia a:
Carlos Becerra F.
E-mail: cbecerra@minsai.cl

del Ministerio de Salud se ha consolidado plenamente en lo referente a cobertura, confirmación precoz de los casos confirmados y control de calidad de los laboratorios de referencia. El desafío más importante es asegurar el óptimo control y seguimiento de los casos pesquisados, para lo cual se requiere fortalecer las redes de atención y consolidar la constitución de equipos multidisciplinarios.

Dichas redes deben estar constituidas por centros de referencia insertos en establecimientos de alta complejidad, especializados y capacitados para el diagnóstico de las enfermedades en cuestión, teniendo como responsables a médicos y nutricionistas especializados en el tratamiento y seguimiento de las enfermedades congénitas y metabólicas diagnosticadas. Además debe contar con profesionales de apoyo como psicólogos, y asistente social.

Las funciones principales de estos centros son:

1. Iniciar el tratamiento específico e integral, según la patología pesquisada.
2. Monitorizar el tratamiento según los protocolos establecidos para cada uno de los problemas incluidos en el programa de búsqueda.
3. Otorgar consejo genético, apoyo psicológico y social a la familia.

II. Seguimiento en niños con fenilcetonuria o hiperfenilalaninemia

Definición

La Fenilcetonuria (PKU) e Hiperfenilalaninemias (HFA) se producen por el déficit o ausencia de la enzima Fenilalanina Hidroxilasa (FAH), que cataliza la reacción del aminoácido esencial fenilalanina a tirosina. Su herencia es autosómica recesiva, ambos padres son portadores y el riesgo de recurrencia de la enfermedad es de un 25%.

La Fenilcetonuria clásica conduce a un retardo mental profundo si no es diagnosticada y tratada desde el período neonatal. Los síntomas iniciales aparecen en los primeros meses de vida con falta de interés por el medio, convulsiones, frecuentemente espasmos masivos, ec-

cema rebelde a tratamiento y olor a humedad. Alrededor de los 6 meses se hace evidente la presencia de retardo en el desarrollo. En el niño mayor aparecen además graves trastornos de conducta como agresividad, hiperactividad, rabietas y actitudes autistas.

Genética

El gen de la enzima Fenilalanina Hidroxilasa (FAH), se encuentra en el brazo largo del cromosoma 12, en la región 22-24.1. A la fecha se han descrito más de 500 mutaciones del gen de la FAH que producen PKU o HFA.

Incidencia

Fluctúa entre 1:10.000 a 1:25.000 RN, siendo la incidencia para PKU clásica de 1:20 000 y para las Hiperfenilalaninemias de 1:16 000 recién nacidos. Existe variabilidad étnica y racial, es así como en población blanca como Irlanda o Escocia la incidencia es de 1:6 000 y en el norte de Alemania de 1:10 000. En población Judía es de 1:6 000 y en la población de judíos Ashkenazi de 1:60 000 RN. En la población negra, las HFA son menos frecuentes, al igual que en países Asiáticos (China y Japón) tienen una incidencia de 1:60 000 RN.

Después de 16 años de desarrollo del Programa Nacional de Búsqueda Masiva se ha determinado para Chile una incidencia para la PKU de 1:21 000 RN vivos y de 1:14 000 RN para las HFA.

Programa de seguimiento

El seguimiento de un niño con PKU o HFA debe ser realizado por profesionales expertos (Pediatra, Neurólogo y Nutricionista), que al menos tengan 20 casos en control, y debe contar con acceso a un laboratorio de análisis para determinar fenilalanina y tirosina una vez cada semana al comienzo y posteriormente una vez al mes.

El policlínico de Enfermedades Metabólicas del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) Universidad de Chile, funciona como un centro de referencia nacional para el diagnóstico y seguimiento de esta patología.

El objetivo principal de este centro, es realizar prevención de retardo mental, ocasionado por las Enfermedades Metabólicas, especialmente por la PKU. El programa de seguimiento de PKU, recibe a todo niño portador de una Hiperfenilalaninemia donde se incluyen los detectados a través del Programa Nacional de Búsqueda Masiva.

Una vez confirmado el diagnóstico, el niño PKU ingresa al programa de seguimiento. Esta actividad es desarrollada por un equipo multidisciplinario especializado compuesto por: Pediatras, Nutricionista, Neurólogo, Psicólogo, Genetista y ocasionalmente Asistente Social.

Protocolo de seguimiento de niños con fenilketonuria o hiperfenilalaninemia

Evaluación Médica

- Anamnesis familiar, genealogía.
- Se realiza cada 15 días los 2 primeros meses, mensualmente hasta los 12 meses y cada 2 meses posteriormente.
- Para los casos de regiones: la primera consulta es efectuada en el INTA, Universidad de Chile, para el ingreso del niño al Programa de Seguimiento. Posteriormente se trabaja en conjunto con un Pediatra a cargo del seguimiento de las Hiperfenilalaninemias y con el Nutricionista de la Región, para que realicen controles médicos y nutricionales mensuales y fomentar la educación alimentaria y evaluar adherencia al tratamiento nutricional.
- El niño de región requiere asistir al INTA al menos 4 veces al año el primer año de vida, posteriormente dos veces al año.

Evaluación nutricional

El bloqueo metabólico producido en las HFA induce a un aumento anormal del aminoácido fenilalanina, generándose metabolitos tales como el ácido fenilpirúvico entre otros, altamente neurotóxicos. Debido a que la fenilalanina es un aminoácido esencial, el tratamiento consiste en restringir su ingesta.

Los requerimientos de este aminoácido fluc-

túan entre los 250 a 500 mg/día y son diferentes para cada niño, se debe mantener el valor de fenilalanina plasmática entre los 2 y 6 mg/dl (120-360 $\mu\text{mol/L}$) durante los dos primeros años de edad. En niños mayores se recomienda mantener el nivel de fenilalanina entre 2,0 y 8,0 mg/dl (120-485 $\mu\text{mol/L}$). La Academia Americana de Pediatría ha formulado recomendaciones de nutrientes para el tratamiento de la PKU, correlacionando su ingesta al nivel plasmático de fenilalanina.

El tratamiento nutricional es efectivo en un 100%, si se inicia antes de la 4ta semana de vida. Es necesario que este manejo nutricional sea controlado frecuentemente por Pediatra y Nutricionista. La duración del tratamiento es para toda la vida e involucra al paciente y su familia.

Aspectos importantes a considerar:

- Antropometría, Evaluación del estado nutricional, peso/edad (P/E), talla/edad (T/E), peso/talla (P/T) e IMC. El objetivo es mantener un crecimiento pondoestatural dentro de los rangos de normalidad (utilizar patrones de crecimiento MINSAL, 2007).
- Establecer individualmente los requerimientos de calorías, proteínas, vitaminas y minerales, y de fenilalanina de acuerdo a niveles plasmáticos, edad y estado metabólico. Indicar suplementación de calcio, hierro, zinc si es necesario.
- El tratamiento nutricional es realizado por Nutricionista, quien entrega los requerimientos de micro y macro nutrientes, especialmente fenilalanina y cantidad de sustituto lácteo sin fenilalanina, leche materna y/o maternizada, suplementación de vitaminas y minerales.
- El sustituto lácteo sin FA es subvencionado por el Programa de Alimentación Complementaria (PNAC), del Ministerio de Salud de Chile, hasta los 18 años de edad y a las embarazadas con PKU independientemente de su edad.
- La dieta restringida en fenilalanina se instaura cuando el nivel de fenilalanina es superior a 6,0 mg/dl (460 $\mu\text{M/l}$).
- Si el nivel de fenilalanina es inferior a 6,0 mg/dl, controlar mensualmente el nivel en

- sangre de fenilalanina y mantener una dieta normal.
- Mantener nivel plasmático de fenilalanina entre los 2-6 mg/dl, durante los 0 y 6 años de edad. Posteriormente se permitirá hasta 8 mg/dl. La ingesta del aminoácido fenilalanina, se ajustará al valor de fenilalanina en sangre (fluorometría y/o acilcarnitina).
 - En niños PKU de regiones, se solicita al Pediatra y/o al Nutricionista envíe mensualmente el peso del niño, una encuesta de recordatorio de 24 horas, tres días previos a la toma de la muestra de sangre. Basándose en esos antecedentes y al nivel de fenilalanina, se estructuran los requerimientos, que serán enviados vía fax al Pediatra y/o Nutricionista tratante de región, para que se realice la intervención nutricional.
 - El niño con PKU o HFA de región deberá asistir a control al INTA 4 veces al año, el primer año de vida. Posteriormente 2 veces en el año, según adherencia a la dieta.
 - Se entrega material educativo por escrito: tabla de composición química de alimentos con contenido de Fenilalanina, folletos educativos sobre la enfermedad, libro de recetas con preparaciones bajas en fenilalanina, alimentos aptos.

Evaluación Psicológica y Neurológica

- A los 4 - 6 -12 - 18 meses de edad. Luego una vez al año. Se utiliza la prueba de Bayley hasta los 42 meses de edad y en niños mayores se usa la prueba psicométrica Stanford-Binet, WISC-R o Weschler.
- Considerar ecografía cerebral y resonancia nuclear magnética, potenciales evocados visuales y auditivos, si es necesario.

Actividades con la familia

- Educación sobre la enfermedad, su herencia y especialmente sobre el tratamiento nutricional. La frecuencia de esta actividad dependerá de la comprensión de los padres, su nivel educacional y de los cambios nutricionales importantes que ocurren en el transcurso del crecimiento: Ej. introducción de alimentos sólidos, pesaje de alimentos

para cálculo de fenilalanina, efectos de los cuadros infecciosos en el nivel de fenilalanina, etc.

- Realizar análisis para cuantificar nivel de fenilalanina a los padres y hermanos del niño diagnosticado con PKU.
- Apoyo psicológico para aceptar al diagnóstico de Fenilketonuria o HFA.
- Enseñar a los padres a tomar la muestra de sangre en papel filtro, para que sea ejecutada en casa. Esto se llevará a cabo cuando los padres lo estimen conveniente.
- Consejo genético a la familia si se solicita.

El consejo genético es importante de entregar por el efecto teratogénico de la fenilalanina durante el embarazo en mujeres PKU. La mujer PKU que cursa un embarazo con nivel de fenilalanina > 5,0 mg/dl, tiene el riesgo de gestar un recién nacido con microcefalia, peso de nacimiento inferior a 2 500 g, cardiopatía congénita y posteriormente retardo mental. El riesgo es mayor si desde el inicio del embarazo se mantiene nivel de fenilalanina sobre 20,0 mg/dl. Se ha demostrado que al mantener el nivel de fenilalanina inferior a 5,0 mg/dl dos meses antes de la concepción y mantenerlo durante el embarazo, se previenen las secuelas.

III. Seguimiento en niños con hipotiroidismo congénito

Definición

El hipotiroidismo congénito es la endocrinopatía mas frecuente en el recién nacido con una frecuencia de 1:3 500 nacimientos. Sus causas pueden ser diversas e independientemente de ellas el reconocimiento precoz de la afección en esta época de la vida es de máxima importancia para prevenir el retardo mental que produce el hipotiroidismo.

Disembriogénesis tiroidea

Es la causa de hipotiroidismo congénito permanente en el 80% de los niños detectados en los programas de pesquisa neonatal. La disembriogénesis abarca tanto la agenesia total de la glándula tiroides como a restos de la glándula funcionalmente hipoactivos localizados en re-

gión anatómica normal (hipoplasia) o en su lugar de descenso habitual, ectopía.

Dishormonogénesis

Representa del 10 al 15% de los hipotiroidismos congénitos primarios permanentes donde la causa es un defecto enzimático en algunos de los pasos necesarios para la biosíntesis de las hormonas tiroideas. Todos ellos son de herencia autonómica recesiva. La producción defectuosa de hormonas tiroideas aumenta la producción de TSH hipofisiaria por lo que se produce hiperplasia del tiroides y un bocio compensador, lo que justifica que estas afecciones sean conocidas como hipotiroidismo bocioso familiar. El bocio no suele aparecer en el período neonatal.

Estos defectos enzimáticos son: insensibilidad a la TSH, defectos en la captación y transporte de yodo, defectos en la organificación del yoduro, defectos en la síntesis y secreción de tiroglobulinas, defectos en el acoplamiento de yodotirosinas y déficit de yodotirosina desyodinasas.

La importancia de la detección precoz es detener el deterioro neuro-intelectual que se presentará siempre en niños carentes o deficientes de hormonas tiroideas en los 3 primeros años de vida por afectar el desarrollo del cerebro y del sistema nervioso central en forma integral. Se evita así el retardo mental generalmente moderado o profundo y también las secuelas neurológicas.

El examen específico es la determinación de la tirotrófina (TSH), hormona hipofisiaria que es muy sensible a las oscilaciones de la producción de T4 y T3, permite diagnosticar la inmensa mayoría de los hipotiroidismos que son los primarios. Idealmente debiera medirse también la T4 ya que se podría diagnosticar a todos los hipotiroidismos, ya sean primarios, secundarios o terciarios. El examen se debe realizar a los neonatos de término entre las 40 horas y 7 días de vida; a los neonatos de 35 y 36 semanas a los 7 días de vida; a los neonatos prematuros menores de 35 semanas a los 7 días de vida y repetir en todos a los 15 días de vida.

Si el valor en muestra de papel filtro está sobre los valores de corte debe confirmarse. La confirmación se obtiene si en la sangre

venosa la TSH es superior a 10 uIU/ml y la T4 es inferior a 10 ug/dl, cualquiera sea la técnica utilizada para el análisis de TSH en papel filtro. Con estos resultados se realiza un cintigrama de tiroides para determinar etiología (si no es posible realizar prontamente no es impedimento para iniciar tratamiento con T4 ya que el RN debe estar en tratamiento antes de los 15 días de vida). Con estos antecedentes el niño y su familia deben ser derivados al endocrinólogo infantil o al pediatra del servicio que esté a cargo del programa, según corresponda. En todo caso, debe ser evaluado por médico antes de los 15 días de vida para iniciar la terapia, informar a la familia del pronóstico y educar sobre el seguimiento y el tratamiento. Se debe luego incorporar al seguimiento de enfermería para completar el tarjetero o ficha computacional y se vigilará su asistencia a controles médicos según la norma.

Evaluación Médica

El profesional a cargo del seguimiento del niño con un HC detectado en el Programa Nacional, deberá ser el Endocrinólogo del Hospital Base o el Pediatra si no hubiese Endocrinólogo.

Aspectos importantes a considerar:

- Historia clínica completa al inicio del seguimiento de cada paciente, la que debe incluir: datos e identificación del paciente y sus padres: nombre, RUT, dirección, teléfonos, escolaridad de los padres, policlínico al que asiste y cualquier otro necesario para mantener el contacto.
- Control médico cada 15 días el primer mes, posteriormente una vez al mes hasta los 12 meses de edad. Desde el año a los 3 años de edad, cada 3 meses y sobre los 3 años cada 6 meses.
- Prescribir inicialmente levotiroxina a dosis de 10-15 ug/kg/día. Entregar las indicaciones por escrito, cantidad de droga y frecuencia en que se debe proporcionar. Junto con ello explicar la importancia de mantener la ingesta de este medicamento.
- Historia familiar: Es importante dejar constancia de presencia de patología tiroidea familiar (Hipotiroidismo, Hipertiroidismo, Bocio).

- Evaluar peso, talla, circunferencia craneana. Control de tratamiento farmacológico y educación familiar.
- Efectuar una adecuada educación inicial a los padres y la familia en relación a la importancia de mantener un control permanente y no discontinuar el tratamiento. Esta educación debe mantenerse durante todo el tiempo de seguimiento.

Evaluación Neurológica

- Evaluar a los: 3 - 8 - 18 meses. Luego una vez al año.

Evaluación Psicológica

- Aplicar prueba de Bayley a los 4 - 12 -18 meses de edad, luego una vez al año, hasta los 42 meses de edad.
- En niños mayores a 42 meses, utilizar la prueba de inteligencia Stanford-Binet. Se aplica una vez al año o cada 2 años hasta la adolescencia.

Evaluación Bioquímica

- Medición de valores séricos de TSH, T₄, T₄L en suero, a los 15 días de haber iniciado el tratamiento a fin de ajustar la dosis de levotiroxina. Posteriormente los controles hormonales se distanciarán cada 3 meses durante el 1er. Y 2º año de vida. Al tercer año de vida cada 6 meses y posteriormente una vez al año.
- Realizar radiografía de edad ósea en rodilla al iniciar el tratamiento, luego a los 3 -6 y 12 meses de vida. Después del año de edad realizar radiografía de carpo.

IV. Desafíos

En las últimas décadas se han producido importantes cambios en el perfil epidemiológico de las principales causas de morbilidad infantil, dichos cambios se han generado por la disminución de la importancia relativa de las enfermedades infecciosas e inmunoprevenibles, la disminución sistemática de la desnutrición infantil y la emergencia como problemas de salud pública de los accidentes, rezagos del desarrollo, salud mental infantil (trastornos

hipercinéticos, maltrato, violencia intrafamiliar), obesidad, anomalías congénitas y enfermedades crónicas, todas las cuales condicionan un deterioro de la calidad de vida del niño que las padece por las secuelas que algunas de ellas dejan y por las limitaciones que producen en el desarrollo biopsicosocial armónico al impedir el acceso a una recreación apropiada y a una escolaridad normal.

Se requiere enfrentar el reto de los problemas que aún no se resuelven o no se han abordado para poder formar una generación de niños sanos, felices, capaces de contribuir a su propio bienestar y el de la familia y la sociedad.

Las bases para el desarrollo integral de los niños y niñas se crean en la preconcepción, la gestación, el nacimiento, la lactancia y el período preescolar. Lo que sucede en estas etapas tiene una repercusión sobre la salud y ambiente del individuo que dura toda la vida. Se sabe que la interacción de los factores biológicos, psicológicos, sociales, ambientales, económicos, culturales y políticos, así como su relación con el ambiente más inmediato, determina la susceptibilidad a las enfermedades y fortalece los factores que protegen contra éstas.

Existe evidencia de la importancia de promover el desarrollo integral a edades tempranas y existe consenso en el sentido de que la inversión social mejor y más lucrativa es la que se hace en los niños.

El desarrollo infantil resulta de la interacción de factores propios del individuo asociados a sus capacidades biológicas, y aquellos vinculados a los determinantes contextuales psicosociales (familia, condiciones de vida, redes de apoyo, etc). Si bien el sector salud ha contribuido en forma significativa en la promoción del desarrollo infantil, hoy se cuenta con un mayor campo de conocimiento con los aportes de las neurociencias. Se han identificado momentos e intervenciones apropiados a lo largo de los primeros años de vida que resultan efectivos, siendo algunos de ellos propios del sistema de salud. Se requiere, en consecuencia, una nueva mirada desde el sistema de salud y un reposicionamiento del rol de los equipos de salud, destacando la necesidad de comprender la multidimensionalidad del desarrollo no sólo desde los aspectos biológicos, sino, también, en sus di-

mensiones psicosociales. Los pediatras y demás integrantes del equipo de salud que atienden a niños y niñas pueden y deben jugar un rol protagónico en acompañar y orientar no sólo el desarrollo físico, sino también el emocional, social e intelectual del niño durante los primeros años de la vida

Referencias

- 1.- Committee on Genetics. Newborn Screening Fact Sheets. Paediatrics 1996 (3): 474-501.
- 2.- Cornejo V, Raimann E: Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. En: Colombo M., Cornejo V., Raimann E., Errores innatos en el metabolismo del niño: Editorial Universitaria: 2° edición. Chile, 2003: 71-138.
- 3.- Campistol J, Lambruschini N, Vilaseca MA, Cambra FJ, Fusté E, Gómez L: Hiperfenilalaninemia. En: Sanjurjo P., Baldellou A.: Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas hereditarias. Editoria Ergon, España. 2001: 195-206.
- 4.- Cornejo V, Raimann E, Godoy X, Colombo M: Seguimiento de pacientes con hiperfenilalaninemia diagnosticados precozmente. Rev Chil Pediatr 1995; 66: 300-303.
- 5.- Cornejo V, Manríquez V, Colombo, Mabe P, Jiménez M, De la Parra A, et al: Phenylketonuria diagnosed during the neonatal period and breast feeding. Rev Méd Chile 2003; 131: 1280-7.
- 6.- National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16 - 18, 2000. Pediatrics 2001; 108: 972-82.
- 7.- Gúel R: Perinatal diagnostic programs. Cuba 1995. Infant Screening 1995; 18: 22.
- 8.- Grant DB, Smith I, et al: Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. Arch Dis Child 1992; 67: 87-90.
- 9.- Mayayo E, Oyarzábal M, Puga B, y Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la AEP: Evaluación del cociente de desarrollo CD y Cociente intelectual CI y de los factores implicados en niños con hipotiroidismo congénito detectados por screening neonatal. An Esp Pediatr 1995; 43: 128-34.
- 10.- American Academy of Pediatrics .American Thyroid Association. New born screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. Pediatrics 1987; 80: 745-9.
- 11.- Grupo de Trabajo del Tiroides .Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría: Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito. An Esp Pediatr 1995; 43: 53-8.
- 12.- Fisher DA: Manegement of Congenital Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 523.
- 13.- Política Nacional y Plan de Acción Integrado a Favor de la Infancia y Adolescencia; 2001 Dic, 137 p.
- 14.- CEPAL, Chile 1996. Inversión en la infancia: evidencias y argumentos para políticas efectivas.
- 15.- Landers C, Mercer R, Molina H: Desarrollo integral en la infancia: una prioridad para la salud; 2006; 271 p.
- 16.- Normas para el óptimo desarrollo de programas de búsqueda masiva de Fenilcetonuria, Hipotiroidismo Congénito y otros Errores Congénitos del Metabolismo. Ministerio de Salud de Chile, 2007.