

# Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria

Guía de Práctica Clínica (GPC)

2013

616 + 614 + 575 (866)

M665

Ministerio de Salud Pública del Ecuador

Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico, y adolescente con fenilcetonuria. Guía de práctica clínica

Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización-MSP; 2013.

--- 64p: tabs: gra: 18x25 cm.

ISBN 978-9942-07-533-8

1. Salud pública
2. Fenilcetonuria
3. Genética
4. Nutrición
5. Pediatría

6. Neurología
7. Tamizaje neonatal
8. Ecuador
9. Guía de Práctica Clínica (GPC)
10. Protocolo médico, Procedimientos

**Ministerio de Salud Pública del Ecuador**

**Av. República de El Salvador N36-64 y Suecia**

**Quito - Ecuador**

**Teléfono: (593) 2 381 4400**

**[www.salud.gob.ec](http://www.salud.gob.ec)**

Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria. Guía de práctica clínica  
Edición general: Dirección Nacional de Normatización – MSP y Programa Nacional de Genética (PRONAGE)

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) ha sido desarrollada por profesionales de las instituciones del Sistema Nacional de Salud y especialistas expertos en la materia, bajo la coordinación de la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública. En ella se reúnen evidencias y recomendaciones científicas para asistir a médicos y pacientes en la toma de decisiones acerca de prevención, diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Estas son de carácter general y no definen un modo único de conducta procedimental o terapéutica, sino una orientación basada en evidencia científica para la misma. La aplicación de las recomendaciones en la práctica médica deberá basarse además, en el buen juicio clínico de quien las emplea como referencia, en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente, en los recursos disponibles al momento de la atención, así como en las normas existentes.

Los autores declaran no tener conflicto de interés y han procurado ofrecer información completa y actualizada. Sin embargo, en vista de la posibilidad de cambios en las ciencias médicas, se recomienda revisar el prospecto de cada medicamento que se planea administrar para cerciorarse de que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia en el caso de fármacos nuevos o de uso infrecuente.

Publicado en diciembre 2013

ISBN 978-9942-07-533-8



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 3.0 Ecuador, y puede reproducirse libremente citando la fuente sin necesidad de autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Cómo citar esta obra:

Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria. Guía de práctica clínica (PKU). 1.ª ed. Quito: Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de Normatización, 2013. Disponible en: <http://salud.gob.ec>

Impreso por El Telégrafo

Corrección de estilo: La Caracola Editores

Hecho en Ecuador - Printed in Ecuador



No. 00003543

## LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

### CONSIDERANDO:

**Que:** la Constitución de la República del Ecuador manda: “Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.

El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.”;

**Que:** el Art. 361 de la Norma Suprema ordena: “El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector.”;

**Que:** la Ley Orgánica de Salud dispone: “Art. 4. La autoridad sanitaria nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de esta Ley; y, las normas que dicte para su plena vigencia serán obligatorias.”;

**Que:** el Art. 6 de la Ley Ibídem prescribe: “Es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública: (...) 34. Cumplir y hacer cumplir esta Ley, los reglamentos y otras disposiciones legales y técnicas relacionadas con la salud, (...)”;

**Que:** el Estatuto Orgánico de Gestión Organizacional por Procesos del Ministerio de Salud Pública, emitido mediante Acuerdo Ministerial No. 00001034 de 1 de noviembre de 2011, establece como Misión de la Dirección Nacional de Normatización definir normas, manuales de protocolos clínicos, protocolos terapéuticos, protocolos odontológicos y guías de manejo clínico, por ciclos de vida y niveles de atención, así como de procesos de organización y gestión;

**Que:** la fenilcetonuria también conocida como PKU, es un error congénito del metabolismo, causado por la carencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, la cual es responsable de convertir la fenilalanina a tirosina; cuando los niveles de fenilalanina (PHE) aumentan demasiado, esta proteína puede lesionar el sistema nervioso, causar retraso mental grave y complicaciones neuropsiquiátricas.

**Que:** es necesario contar con un instrumento que establezca un referente nacional para orientar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas, basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible; y,

**Que:** mediante memorando Nro. MSP-DNN-2013-0729-M de 28 de mayo de 2013, la Directora Nacional de Normatización, Encargada, solicita la elaboración del presente Acuerdo Ministerial.



**EN EJERCICIO DE LAS ATRIBUCIONES LEGALES CONCEDIDAS POR LOS ARTICULOS 151 Y 154, NUMERAL 1 DE LA CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR Y EL ARTÍCULO 17 DEL ESTADO DE RÉGIMEN JURÍDICO Y ADMINISTRATIVO DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA**

**ACUERDA:**

**Art. 1.-** Aprobar y autorizar la publicación de la Guía de Práctica Clínica denominada: “**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON FENILCETONURIA**”, desarrollada por la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública, con la participación del Programa Nacional de Genética- PRONAGE y del Proyecto de Tamizaje Neonatal.

**Art. 2.-** Publicar la citada Guía de Práctica Clínica a través de la página web del Ministerio de Salud Pública.

**Art. 3.-** Disponer la aplicación a nivel nacional de la Guía de Práctica Clínica denominada “**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON FENILCETONURIA**”, como una normativa del Ministerio de Salud Pública de carácter obligatoria para el Sistema Nacional de Salud.

**Art. 4.-** De la ejecución del presente Acuerdo Ministerial, que entrará en vigencia a partir de la fecha de su suscripción, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial, encárguese a la Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud.

DADO EN EL DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, a **12 JUN. 2013**

  
Carina Vance Mafla  
**MINISTRA DE SALUD PÚBLICA**



	Nombre	Área	Cargo	Sumilla
Revisado	Dra. Elisa Jaramillo Abg. Isabel Ledesma Dra. Elina Herrera	Coordinación General de Asesoría Jurídica	Coordinadora General ( E ) Directora Nacional de Consultoría Legal ( E ) Servidora	 
Adaptación	Dra. Ximena Raza	Dirección Nacional de Normatización	Técnica	
Aprobado	Dr. Miguel Malo	Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud	Viceministro	
Aprobado	Dr. Osvaldo Salgado	Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud	Subsecretario Nacional	
Aprobado	Dra. Sonia Brazales	Dirección Nacional de Medicamentos e Insumos Estratégicos	Directora Nacional	
Solicitado y Aprobado	Dra. Gabriela Aguinaga	Dirección Nacional de Normatización	Directora Nacional, Encargada	



## **Autoridades**

Mag. Carina Vance Mafla, Ministra de Salud Pública  
Dr. Miguel Malo, Viceministro de Gobernanza de la Salud Pública  
Dra. Marysol Ruilova, Viceministra de Atención Integral en Salud  
Dr. Francisco Vallejo, Subsecretario de Gobernanza de la Salud Pública  
Dra. Gabriela Aguinaga, Directora Nacional de Normatización MSP

## **Edición general**

Dirección Nacional de Normatización

## **Equipo de redacción y autores**

Dr. Fabricio González-Andrade, MD, PhD, Investigador Senior Programa Prometeo SENESCYT  
Dr. Ramiro López Pulles, MD, MSc, Líder de Investigación PRONAGE  
Dra. Gabriela Aguinaga, Directora Nacional de Normatización MSP  
Dr. Santiago Echeverría, Proyecto Nacional de Tamizaje Neonatal, MSP  
Psic. Andrea Guerrón Araque, Proyecto Nacional de Tamizaje Neonatal MSP  
Dr. Guillermo Fuenmayor, Coordinación Nacional de Nutrición, MSP

## **Equipo de validación**

Dr. Víctor Hugo Espín, Médico Genetista, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito  
Dra. Beatriz Abril Silva, Posgrado de Pediatría, Universidad Central del Ecuador  
Dra. Isabel Landázuri, Posgrado de Pediatría, Universidad Central del Ecuador  
Dra. Ana Lalangui, Posgrado de Pediatría, Universidad Central del Ecuador  
Dra. Astrid León, Jefe de Pediatría Hospital Carlos Andrade Marín, Quito  
Dr. Juan Pablo González, Neurólogo Pediatra Hospital Carlos Andrade Marín, Quito  
Dra. Rosario Paredes, Servicio de Genética HG1, Hospital Militar  
Dra. Germania Moreta, Servicio de Genética HG1, Hospital Militar  
Dra. Linda Arturo, Pediatra HGO Isidro Ayora  
Dra. Rocío Caicedo, Coordinación Nacional de Nutrición MSP  
Dra. Helen Tamayo, Coordinación Nacional de Nutrición MSP  
Dra. Alicia Rodríguez, Subsecretaría de Provisión de Servicios, MSP  
Dr. Edgar Quito, Coordinador General Subdirección Provincial IESS  
Dr. Dennis López, Pediatra Neurólogo, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito

# Contenidos

1. Descripción general de esta guía	7
2. Justificación	8
3. Propósito	8
4. Aspectos metodológicos	9
5. Preguntas que responde esta GPC	11
6. Antecedentes	12
7. Etiología	12
8. Epidemiología	15
9. Historia natural de la enfermedad	16
10. Diagnóstico	18
11. Prevención	23
12. Tratamiento nutricional	26
13. Anexos	36
14. Glosario	54
15. Abreviaturas	57
16. Referencias	58

## 1. Descripción general de esta guía

<b>Título de esta guía</b>	<b>Diagnóstico y tratamiento del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria</b>
<b>Profesionales que participan en la atención</b>	Esta GPC está dirigida al grupo de profesionales involucrados en la atención de enfermedades genéticas de origen metabólico tales como médicos genetistas, endocrinólogos, médicos familiares, médicos internistas, pediatras, neonatólogos y enfermeras.
<b>Clasificación de la enfermedad</b>	CIE-10: E700 Fenilcetonuria clásica
<b>Categoría de la GPC</b>	Tratamiento en todos los niveles de atención
<b>Usuarios potenciales de la guía</b>	Médicos generales, especialistas en medicina familiar, genética, endocrinólogos, pediatras, neonatólogos, internistas, nutriólogos, nutricionistas y enfermeras. Personal de salud en formación. Quienes ejercen un nivel de responsabilidad en el planeamiento, gerencia y dirección de unidades de atención materno-infantil.
<b>Organización desarrolladora</b>	Ministerio de Salud Pública del Ecuador Dirección Nacional de Normatización Programa Nacional de Genética (PRONAGE) Proyecto de Tamizaje Neonatal
<b>Población blanco</b>	Recién nacidos tamizados positivos para fenilcetonuria
<b>Fuente de financiamiento</b>	Ministerio de Salud Pública del Ecuador
<b>Intervenciones y acciones consideradas</b>	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente pediátrico y adolescente con Fenilcetonuria
<b>Metodología</b>	Esta guía fue elaborada mediante la metodología ADAPTE, a partir de las guías: Instituto Mexicano de Seguridad Social. <i>Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria</i> . Guías de Práctica Clínica. México: Secretaría de Salud, Gobierno Federal: 2012. Los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia publicada en el período 2008-2012, con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados. El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su adaptación al contexto nacional y reuniones de consenso y validación del manejo nutricional.

<b>Validación</b>	Validación del protocolo de búsqueda y GPC por adaptarse Método de validación GPC: revisión por pares ( <i>peer-review</i> ) Validación interna: Dirección Nacional de Normatización y PRONAGE
<b>Conflicto de interés</b>	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflicto de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente GPC.
<b>Actualización</b>	A partir de la fecha de edición, cada dos años, o según el avance científico en el tema.

Clasificación CIE-10

## **E700 Fenilcetonuria clásica**

Código OMIM de la enfermedad

**261600**

Código OMIM del gen afectado

**612349**

Nombre del gen o de los segmentos de ADN analizados

**PAH**

## **2. Justificación**

El presente instrumento pretende ayudar al médico y al nutricionista en la toma de decisiones con la mayor evidencia disponible, con el fin de disminuir la variabilidad en el tratamiento, determinar el momento ideal del inicio del tratamiento, limitar la falla terapéutica para alcanzar un impacto positivo en la salud de los pacientes, su familia, la sociedad y los servicios de salud de manera que limite la discapacidad, los costos de hospitalización y complicaciones derivadas de la enfermedad.

## **3. Propósito**

Esta GPC forma parte de las guías que desarrolla la Dirección Nacional de Normatización del MSP, y la Subsecretaría de Gobernanza de la Salud Pública.

La finalidad de esta GPC es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del segundo y tercer nivel de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. El tratamiento nutricional de los pacientes con fenilcetonuria
2. La estandarización del seguimiento y detección temprana de la falla de tratamiento nutricional en los pacientes con fenilcetonuria
3. Disminución de la discapacidad de los pacientes con fenilcetonuria

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

## 4. Aspectos metodológicos

El modelo de atención ecuatoriano propone un fortalecimiento del primer nivel de atención como puerta de entrada al sistema, basado en atención integral, con continuidad y con un enfoque familiar, comunitario e individual. La especificidad del primer nivel de atención será explícita en el set de instrumentos asistenciales en salud, las acciones para realizar en los niveles superiores se mencionarán según su especificidad teniendo en cuenta la realidad y los principios de accesibilidad, calidad y eficiencia consagrados en la constitución y el sistema nacional de salud. El Ministerio de Salud Pública, como rector del Sistema Nacional de Salud la ha diseñado como parte de una propuesta metodológica compuesta por un set de instrumentos que incluyen:

- Guía de Práctica Clínica (GPC)
- Guía de bolsillo
- Guía para el ciudadano
- Manual de procedimientos

La presente guía fue elaborada siguiendo la metodología ADAPTE descrita por la Guidelines International Network (G-I-N) con el objetivo de incorporar las mejores prácticas clínicas y recomendaciones disponibles para el diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria. La búsqueda de guías de práctica clínica se realizó a través de metabuscadores, en los portales web de centros compiladores y elaboradores y en bases de datos como PubMed, SciELO y LILACS. Las guías seleccionadas se sometieron a evaluación independiente con el instrumento AGREE II.

En los acápites pertinentes, los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia disponible desde la fecha de publicación de las guías revisadas, con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados disponibles en la Biblioteca Cochrane, Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS, PubMed, SciELO y LILACS.

El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su adaptación al contexto nacional en al menos dos reuniones de trabajo con expertos nacionales que trabajan en instituciones de la Red Pública Integral de Salud y de la Red Complementaria. El borrador de la guía fue validado por el equipo de redacción y la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública antes de su publicación.

## **Calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones**

En este documento, el lector encontrará, al margen derecho de las páginas, la calidad de la evidencia y/o el grado de fuerza de las diferentes recomendaciones presentadas. Debido a que las GPC presentan diferentes sistemas de gradación de la calidad de la evidencia y de la fuerza de las recomendaciones, los lectores encontrarán recomendaciones sustentadas por evidencia calificada. Para obtener mayor información revise el Anexo al final de esta guía.

El símbolo ✓ representa un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de expertos acuerda. Por lo general, son aspectos prácticos sobre los que se quiere hacer énfasis y para los cuales probablemente no existe suficiente evidencia científica que lo sustente. Estos aspectos de buena práctica clínica no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

## 5. Preguntas que responde esta guía de práctica clínica (GPC)

---

1. ¿Cuál es la clasificación y epidemiología de esta patología?
2. ¿Cuál es la historia natural de la enfermedad y el pronóstico?
3. ¿Cómo se hace el diagnóstico?
4. ¿Cómo se hace la prevención?
5. ¿Cuál es la importancia de tratar tempranamente a un paciente con diagnóstico de fenilcetonuria (PKU)?
6. ¿Cómo y cuándo se inicia el tratamiento de los pacientes con fenilcetonuria?
7. ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento nutricional en los pacientes con PKU?
8. ¿Cuáles son las recomendaciones energéticas y la importancia de cubrir el 100% los requerimientos en el paciente con fenilcetonuria?
9. ¿Cuáles son las recomendaciones de micronutrientes en los pacientes con fenilcetonuria?
10. ¿Cuál es la cantidad de fenilalanina (PHE) que debe aportarse a los pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria, en diferentes edades?
11. ¿Cuál es la importancia de la farmaconutrición en los pacientes con fenilcetonuria en relación a la tirosina, suplementos, tetrahidrobiopterina, vitaminas u otros medicamentos?
12. ¿Cuándo se libera la restricción de fenilalanina en el aporte de los pacientes con fenilcetonuria?
13. ¿Cuáles son los alimentos recomendados para prescripción, con bajo contenido de fenilalanina?
14. ¿Cuáles son las dietas recomendadas en los pacientes con fenilcetonuria?
15. ¿Cómo se hace el seguimiento metabólico en los pacientes con fenilcetonuria?
16. ¿Cómo se diagnostica la falla de tratamiento en los pacientes con fenilcetonuria?

## Aspectos generales

### 6. Antecedentes

La fenilcetonuria (PKU) es un error innato del metabolismo causado por una falta o un defecto en la enzima fenilalanina hidroxilasa hepática (PAH), la cual es responsable de convertir la fenilalanina en tirosina; cuando los niveles de fenilalanina (PHE) aumentan demasiado, esta proteína puede lesionar el sistema nervioso, causar retraso mental grave y complicaciones neuropsiquiátricas. Esta patología involucra en su atención aspectos nutricionales, clínicos, dietéticos, económicos, sociales y legales, los cuales pueden interferir en el tratamiento y respuesta a este.<sup>1-3</sup>

En la década de los setenta, se descubrió que no todos los pacientes con defecto de la PAH correspondían a PKU. Algunas formas de PAH eran causadas por trastornos de la síntesis y el reciclado de cofactor (tetrahidrobiopterina o BH4) que participan en la reacción de hidroxilación de la PKU.<sup>4,5</sup> Durante la década del 80, el gen humano PAH fue mapeado y clonado y se identificaron las primeras mutaciones.

A la fenilcetonuria también se le conoce como:<sup>6</sup>

- Enfermedad de deficiencia de fenilalanina hidroxilasa
- Enfermedad de Folling
- Enfermedad Deficiente de PAH
- Phenylketonuria (PKU)
- Oligofrenia fenilpirúvica
- PKU embriofetopatía

Al gen PAH también se lo conoce como:<sup>7</sup>

- L-fenilalanina, tetrahidrobiopterina: oxidorreductasa de oxígeno (4 hidroxilación)
- PH4H\_humana
- Fenilalaninasa
- Fenilalanina 4-hidroxilasa
- Fenilalanina 4-monooxigenasa
- PKU1

### 7. Etiología

La fenilcetonuria es una enfermedad de origen genético, progresiva, cuyo patrón de herencia es autosómico recesivo. El modelo mendeliano de esta enfermedad explica que, cuando ambos padres son portadores del gen afectado y, por lo tanto, lo pueden transmitir al hijo, se pueden presentarse las siguientes probabilidades:

- Una en cuatro (25%) de que los padres transmitan el gen a su hijo haciendo que nazca con PKU.
- Dos en cuatro (50%) de que el niño herede el gen anormal de uno de sus padres y el gen normal del otro, convirtiéndolo en portador.
- Una en cuatro (25%) de que ambos padres transmitan al niño el gen normal y que este no tenga la enfermedad ni sea portador.

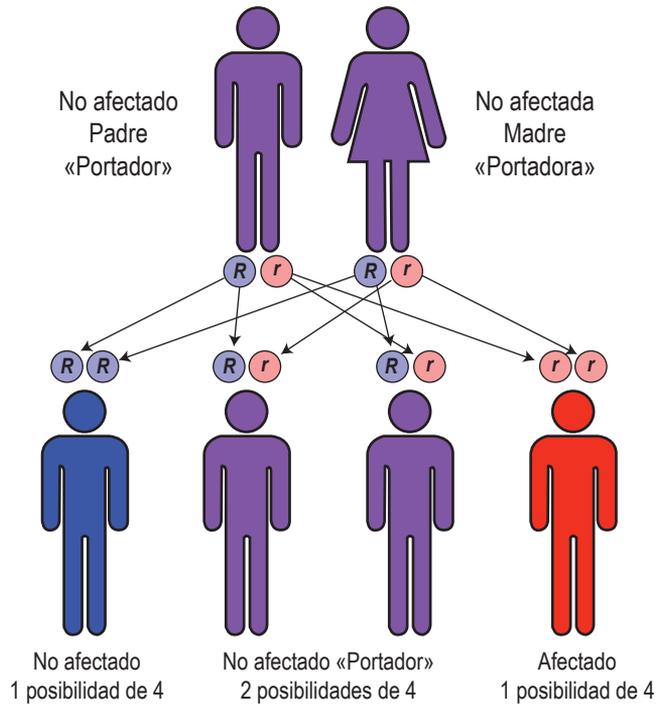


Figura 1. Modelo de herencia autosómico recesivo para la fenilcetonuria

Fuente: <http://www.guiametabolica.org/informacion/genetica-de-la-fenilcetonuria-e-hiperfenilalaninemia?enfermedad=80>

Los heterocigotos (portadores) son asintomáticos y no tienen deficiencia de PAH. Cada vez que dos portadores conciben un hijo, la probabilidad de que este reciba los dos cromosomas con el gen alterado es de un 25%. La probabilidad de que el niño sea sano pero portador de la mutación es del 50% y, finalmente, la probabilidad de que sea sano y no portador es del 25%.

### La descendencia de un individuo afectado<sup>8, 9</sup>

- Debido a que la deficiencia de PAH es tratable en la actualidad, los individuos afectados pueden ser intelectualmente normales y pueden tener sus propios hijos.
- Si uno de los progenitores está afectado y el otro es portador, los hijos tienen un 50% de ser heterocigotos sanos y un 50% de posibilidades de ser afectados.
- Estas probabilidades son iguales en todos los embarazos.

También se ha reportado que podría presentarse por una mutación de novo a nivel del cromosoma 12q23.2-24.2, en el sitio de localización del gen de la PAH.<sup>10</sup>

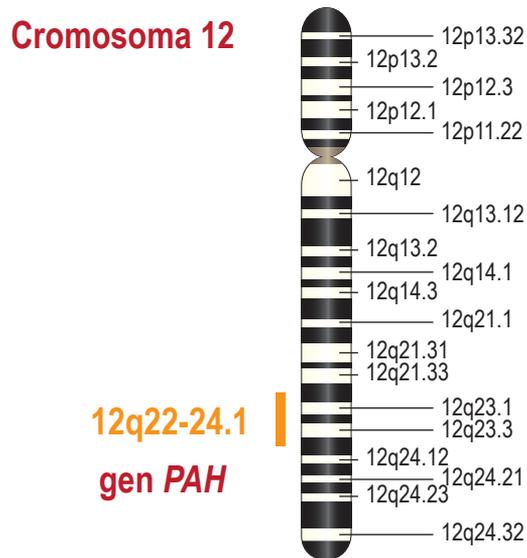


Figura 2. Localización del gen PAH en el cromosoma 12 <sup>7</sup>

Fuente: <http://ghr.nlm.nih.gov/dynamicimages/chromomap/PAH.jpeg>

## Espectro mutacional

Se han identificado más de 500 mutaciones en el gen PAH. La mayoría de estas mutaciones cambian aminoácidos individuales en la fenilalanina hidroxilasa. La mutación sustituye los aminoácidos arginina por el triptófano en la posición 408 (Arg408Trp o R408W). La variabilidad genética en la PKU clásica se debe a la heterogeneidad de los alelos mutantes, generalmente de la madre.<sup>11</sup>

Cerca de 50 de las mutaciones corresponden a sustituciones de una sola base, incluyendo ocho mutaciones de empalme (*splice mutations*), y el resto son mutaciones sin sentido (*non-sense*). De las mutaciones de sentido erróneo (*missense*), 12 aparentemente son el resultado de la desaminación y metilación posterior de dinucleótidos CpG altamente mutagénicos.<sup>12-13</sup>

**Tabla 1. Tipos de mutaciones observadas en PAH<sup>14</sup>**

Porcentaje de mutaciones	Mecanismo genético
62	Desconocido
13	Deleciones pequeñas
11	Empalme
6	Silentes
5	Sin sentido ( <i>non-sense</i> )
2	Inserción
<1	Delección o duplicación de exones o genes

Fuente: PAHdb Knowledgebase (<http://www.pahdb.mcgill.ca>)

Las mutaciones que impiden completamente la actividad de la enzima que convierte la fenilalanina en tirosina se consideran graves. Estos pacientes suelen tener niveles de fenilalanina de más de 20 mg/dL (1200 µmol/L).

Si la persona es heterocigota para la mutación, puede vivir de 20 a 30 años con una dieta normal, pero con el tiempo se desarrollará una o más de las complicaciones que se observan en personas que no siguen la dieta, por lo que es imprescindible ajustarse a ella.

La existencia de fenotipos discordantes entre hermanos que comparten el mismo genotipo en el locus de la fenilalanina hidroxilasa implica que los factores genéticos y ambientales (epigenéticos) pueden influir en el fenotipo clínico.<sup>15</sup>

## 8. Epidemiología

Existen grandes variaciones en la incidencia de PKU por grupo étnico, observándose que es más frecuente en caucásicos y en nativos amerindios, mientras que una menor incidencia se observa en afroamericanos, mestizos y asiáticos. En general, la incidencia de la PKU en caucásicos es de 1 en 10.000; mientras que en afroamericanos es de 1 en 200.000.<sup>16</sup> Se ha observado que se presenta con mayor frecuencia en personas cuyos antepasados provienen del norte de Europa, en comparación con personas de origen afroamericano, judío o japonés.<sup>16</sup>

**Tabla 2. Prevalencia de la deficiencia de fenil-hidroxilasa por población** <sup>7,11,15,17,18</sup>

Población	Deficiencia de PAH en RN vivos	Proporción de portadores
Filandia y judíos	1:200.000	1/225
Japón	1:143.000	1/200
África	~1:100.000	
China	1/15.000	
Norte de Europa y Este de Asia	1:10.000	1/50
Argentina	1/10.000	
Polonia	1/7.000	
Irlanda	1:4.500	1/33
Turquía	1:2.600	1/26

Fuente: Declaración de Consenso del NIH sobre la fenilcetonuria

## 9. Historia natural de la enfermedad

En los recién nacidos vivos (RNV), la fenilalanina se eleva dentro de las primeras horas de vida, al iniciar la ingesta de leche materna o fórmulas infantiles. La elevación de la fenilalanina en rangos fuera de lo normal condiciona daño neurológico y retraso mental.

Durante los primeros meses de vida, los niños nacidos con PKU parecen normales, pero si no reciben tratamiento dentro de los primeros 20 días de vida, empiezan a presentar manifestaciones clínicas alrededor de los seis meses de vida y pueden tardar en aprender a sentarse, gatear o caminar. Si no es tratada luego de un año, produce daño irreversible, debido a que el ácido fenilpirúvico inhibe la piruvato descarboxilasa en el cerebro, provocando una formación defectuosa.<sup>19</sup>

**Tabla 3. Características clínicas**<sup>6,20-23</sup>

Signos y síntomas comunes	Signos y síntomas poco frecuentes
Eczemas-piel seca	Irritabilidad
Olor a moho en cuerpo	Hiperactividad y agresión
Crisis convulsivas	Depresión
Hipopigmentación de la piel, cabello y ojos	Agorafobia
Retardo mental	Hiper o hipotonía
Vómito neonatal	Nistagmus
Trastorno de marcha y postura	Esclerodermia
Formación defectuosa de mielina	Microcefalia
Retardo del crecimiento	Autismo

Fuente: Gutiérrez M y Barrera L. Errores Innatos del Metabolismo. Pontificia Universidad Javeriana. 2011. CD

Interactivo

**Tabla 4. Signos y síntomas de la PKU según edad del paciente**

Signos iniciales en los lactantes	Signos en pacientes no identificados, a partir del año de edad
<ul style="list-style-type: none"> <li>- En los primeros meses, casi no muestran ninguna anomalía</li> <li>- Vómito en el 50% de los casos</li> <li>- Irritabilidad en el 30% de los casos</li> <li>- Desagradable olor del cuerpo del niño</li> <li>- Dermatitis eczematiformes</li> <li>- Ataques convulsivos (1:36 pacientes)</li> <li>- A partir de los 9 meses retardo del desarrollo psicomotor</li> <li>- Dentición retardada</li> <li>- Piel clara, aterciopelada y muy sensible</li> <li>- Cabello y ojos claros</li> <li>- Peso y talla en niveles bajos para la edad</li> </ul>	<p><u>Signos neurológicos:</u></p> <p>Espasticidad en el 30% de pacientes</p> <p>Microcefalia</p> <p>Hiperreflexia</p> <p>Crisis convulsivas en el 25%</p> <p>EEG anormal</p> <p>Gliososis en la sustancia blanca</p> <p>Disminución en el volumen del encéfalo</p> <p>Pérdida de fibras mielinizadas</p> <hr/> <p><u>Problemas psicológicos y conductuales:</u></p> <p>Irritabilidad, hiperactividad</p> <p>Retardo mental</p> <p>Conductas agresivas</p> <p>Conducta autista</p> <p>Poca capacidad de aprendizaje</p> <p>Automutilación</p>

## Valores de referencia de fenilalanina

**Tabla 5. Valores normales de fenilalanina en la sangre**

Grupo de edad	Valor de referencia (µmol/L)	mg/dL
Recién nacido	120	<2.5
Infantes	62 ±18	0,7-1,3
Niños menores de 12 años	120 a 365	2 a 6
Adolescentes	60±13	0,8-1,2
Adultos	45-75	0,75-1,25

Fuente: Gutiérrez M y Barrera L. Errores innatos del metabolismo. Pontificia Universidad Javeriana. 2011. CD Interactivo

El panel de consenso NIH recomienda que los niveles de fenilalanina se mantengan siempre entre 2 y 15 mg/dL (120 a 910 µmol/L) después de 12 años de edad.<sup>24</sup>

## Clasificación de la enfermedad <sup>25-27</sup>

1. PKU clásica: deficiencia completa o casi completa de la actividad hepática de PAH en el paciente acompañada por una tolerancia dietética de PHE <250 a 350 mg/día, para mantener la concentración plasmática de PHE en un nivel seguro de no más de 300 µmol/L (5 mg/dL). Sin tratamiento dietético, la mayoría de las personas desarrollan una

- discapacidad intelectual profunda irreversible.
2. **PKU moderada:** se caracteriza por una tolerancia dietética de PHE de 350 a 400 mg/día.
  3. **PKU leve:** se caracteriza por una tolerancia dietética de PHE de 400 a 600 mg/día.
  4. **Hiperfenilalaninemia media:** una condición en la que los niños afectados tienen concentraciones plasmáticas de PHE <605 µmol/L (10 mg/dL) en una dieta normal.
  5. **Hiperfenilalaninemia leve:** una condición en la que los niños afectados tienen concentraciones plasmáticas de fenilalanina inferiores a 600 µmol/L (10 mg/dL) en una dieta normal.

## 10. Diagnóstico

El diagnóstico precoz es importante; el tratamiento oportuno puede evitar el retraso mental y del crecimiento. Para el diagnóstico se usan:<sup>20</sup>

### Pruebas de tamizaje

**Prueba de Guthrie:** el crecimiento de *Bacillus subtilis* es inhibido por la β-tienilalanina colocada en agar. La fenilalanina, el ácido fenilpirúvico y el ácido fenilacético en concentraciones altas compiten con el inhibidor y permiten el crecimiento del bacilo en el cultivo. La deficiencia de PAH puede ser detectada en prácticamente el 100% de los casos de los recién nacidos utilizando la tarjeta de Guthrie. Se realiza una prueba inicial y se confirma con una segunda prueba. El análisis de la transformación de fenilalanina a tirosina puede reducir el número de falsos positivos.<sup>31,32</sup> Los lactantes en los cuales los resultados iniciales son altos deben repetirse la prueba una segunda vez.

En la prueba inicial, se debe considerar que se puede obtener falsos positivos por las siguientes razones.

- Heterocigosidad
- Inmadurez hepática
- Sobrecarga de proteínas (por ejemplo, en RN alimentados con leche de vaca)
- Deficiencia de PAH en recién nacidos prematuros

Se considera una muestra mal tomada cuando la muestra es (ver anexos):

1	<b>Insuficiente</b>	La cantidad de la muestra es insuficiente. La gota es muy pequeña y no se puede ponchar.
2	<b>Tiempo de secado insuficiente</b>	La muestra no tuvo el tiempo suficiente de secado. La muestra está rayada, desgastada, diluida o contaminada.
3	<b>Sobresaturada</b>	Dos gotas de sangre se unen o se coloca más de una gota en el mismo círculo.

4	<b>Coagulada</b>	La gota de sangre se coagula antes de llegar al papel filtro.
5	<b>Inconsistencia de tiempo</b>	La muestra es de talón y se realizó antes de las 96 horas de vida del Recién Nacido, o la fecha de nacimiento es igual a la de la toma.

Segunda prueba: si esta prueba confirma la hiperfenilalaninemia, se debe realizar un diagnóstico presuntivo de la deficiencia de PAH. Sin embargo, para distinguir los niños con deficiencia de PAH verdadera del 2% aproximadamente de los niños con hiperfenilalaninemia con alteración de la síntesis o el reciclaje de tetrahidrobiopterina (BH4), se debe realizar adicionalmente un perfil de pterinas en una muestra de orina, además de la medición de células rojas de dihidropterina reductasa en la sangre.<sup>30, 33</sup>

Otros métodos utilizados pueden ser la tira reactiva con sulfato férrico, sulfato de magnesio y ácido ciclohexilsulfámico; la tira reactiva con cloruro férrico; la tira reactiva con dinitrofenilhidrazina y; la cromatografía de aminoácidos en orina o plasma.

## Cuantificación de aminoácidos

1. Determinación fluorométrica de fenilalanina: es un método en el cual hay producción de fluorescencia cuando la fenilalanina reacciona con cobre y ninhidrina en presencia de L-leucil-L-alanina.
2. Determinación de tirosina: basada en la formación de un compuesto fluorescente cuando la tirosina reacciona con 1-nitroso-2-naftol.
3. Cuantificación por cromatografía líquida de alta resolución: tienen la ventaja de poder determinar la concentración de cada aminoácido presente en la sangre. La espectrometría de masas puede utilizarse además para identificar numerosos trastornos metabólicos en la misma muestra<sup>18</sup>.

## Biopsia hepática

La PAH es una enzima hepática y se la puede analizar en tejido hepático. La dihidrobiopterina reductasa se puede medir en el hígado, fibroplastos, amniocitos, eritrocitos, leucocitos, plaquetas.

## Otras pruebas de laboratorio

1. Carga oral o intravenosa de fenilalanina: es un método para detectar heterocigotos; se administra una carga oral o intravenosa de PAH a los probables portadores y se determinan las concentraciones séricas de estos aminoácidos. En adultos, se usa una prueba de tres días de ingesta normal de proteína; los portadores metabolizan 32% de PAH menos que los normales.

2. Carga de BH4: puede ser oral o intravenosa. Los niveles de PAH deben mantenerse elevados después de la prueba, un descenso indica deficiencia de BH4.
3. Metabolitos de Pterinas: en los desórdenes de BH4, los metabolitos de pterinas son anormales en suero, líquido cefalorraquídeo y orina. La concentración de valores dependen de la edad.

## Análisis molecular

El estudio genético molecular de la PAH en estos niños también se puede utilizar para confirmar la deficiencia de PAH. Es importante que una dieta baja en fenilalanina sea iniciada antes de recibir los resultados del estudio.<sup>33</sup>

En el momento del nacimiento, la prueba de ADN no es necesaria; sin embargo, si un RNV es positivo para PKU, se puede recomendar pruebas genéticas debido a la identificación del tipo de mutación implicada que puede ayudar a la selección del plan de tratamiento más adecuado.

Una prueba de ADN también se debe realizar en un niño si ambos padres son portadores de PKU y la prueba estándar de sangre del recién nacido no muestra la condición. La prueba definitiva indicará o descartará PKU.<sup>34</sup>

El análisis de ADN se puede realizar mediante técnicas como polimorfismos de longitud con fragmentos de restricción (RFLP), análisis de polimorfismo de cadena sencilla (SSCP) y secuenciación exónica.

**Tabla 6. Pruebas moleculares utilizados en deficiencia de fenilalanina hidroxilasa** <sup>17</sup>

Método	Mutación detectada	Frecuencia de mutación detectada por método de detección
Análisis de mutación dirigida	1-15 mutaciones comunes	30%-50%
Secuenciación directa de exones seleccionados	Exones 7, 8, 11, 12	100% para las variantes en exones seleccionados
Secuencia, análisis y escaneo de mutaciones	Variantes de secuencias comunes	99%
Análisis de deleción-duplicación	Genes exónicos, duplicados o delecionados	3%
Análisis de ligamiento	No aplicable	No aplicable

Fuente: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>

## Diagnóstico prenatal <sup>19, 33, 17, 35</sup>

El diagnóstico prenatal para los embarazos con aumento de riesgo se realiza mediante el análisis del ADN extraído de fibroblastos fetales obtenidos de vellosidades coriónicas en la semana 10 a 12, o de amniocentesis en la semana 15-18 del embarazo. También puede realizarse el diagnóstico molecular del gen PAH si se han identificado las mutaciones causantes de la enfermedad en un miembro afectado en la familia.

Si un niño es diagnosticado con PKU, otros miembros de la familia pueden ser más propensos a concebir niños con PKU.<sup>17</sup> El análisis del genotipo también puede ayudar a determinar la probabilidad de respuesta del BH4, debido a que hay ciertas mutaciones que se correlacionan con la capacidad de respuesta y no respuesta a BH4.<sup>36, 37</sup>

## Fenilcetonuria y embarazo

Las mujeres con deficiencia de PAH que han sido tratadas adecuadamente durante la infancia y la adolescencia tienen un desarrollo normal físico e intelectual. Las mujeres con PKU pueden concebir y tener hijos; sin embargo, el control de la PKU a través de la dieta es lo más importante durante el embarazo. Si la mujer tiene concentraciones elevadas de PHE en plasma, su ambiente intrauterino será hostil al feto en desarrollo.<sup>17</sup>

Se recomienda que, al menos tres meses antes de la concepción, se deben mantener los niveles de PHE en <6 mg/dL y durante el embarazo, mantener valores de 2 a 6 mg/dL. Se observa presencia de PKU materna en mujeres que abandonaron su dieta especial durante la niñez, por la creencia de que hacerlo no conllevaba riesgos; cuando una mujer con PKU queda embarazada, las altas concentraciones de PHE en la sangre pueden producir aborto y sus productos presentarán una mayor discapacidad intelectual, bajo peso al nacer, retraso de crecimiento y defectos cardíacos.<sup>26, 38</sup>

El control prenatal adecuado debe incluir una ecografía para:

1. Controlar el crecimiento fetal.
2. Identificar las anomalías congénitas, principalmente cardiopatías congénitas que son relativamente comunes en los recién nacidos (RN) cuyas madres tienen deficiencia de PAH; esta información puede ser útil para anticipar las necesidades postnatales del RN.

## Efectos teratógenos

Si las concentraciones plasmáticas maternas de PHE son mayores de 900  $\mu\text{mol/L}$  (15 mg/dL), el riesgo para desarrollar anomalías congénitas en el RN es de 85% para la microcefalia, 51% para retraso del crecimiento posnatal, y 26% para retardo de crecimiento intrauterino.<sup>41</sup> También pueden presentar cardiopatías y retraso mental.<sup>42</sup>

## Pronóstico

Es necesario realizar un seguimiento de los niños y los adultos con PKU en una unidad operativa de salud especializada; la dieta debe ser individual y ajustada según la cantidad de fenilalanina que cada uno pueda tolerar.

En todas las personas diagnosticadas con PKU deben medirse periódicamente los valores de PHE. En el caso de los niños, es posible que deban realizarse pruebas semanalmente durante el primer año de vida.

La interrupción de la dieta antes de los ocho años de edad puede determinar la disminución del coeficiente intelectual (CI) y, durante la adolescencia o la adultez, los siguientes problemas:<sup>43</sup>

1. Problemas de atención
2. Lentitud para pensar
3. Problemas de conducta
4. Temblores (agitación incontrolable)

La medición periódica de los niveles de PHE en sangre, junto con el análisis de la ingesta de nutrientes y revisión del estado nutricional se utiliza para controlar la respuesta del paciente.

El control clínico y de laboratorio y el seguimiento de los pacientes con PKU debe realizarse según el siguiente esquema, considerando que el tratamiento puede variar dependiendo del paciente:<sup>42</sup>

1. Una vez por semana durante el primer año
2. Dos veces al mes de uno a 12 años de edad
3. Una vez por mes después de 12 años de edad
4. Una vez cada trimestre hasta los 18 años de edad
5. Dos veces por semana durante el embarazo en una mujer diagnosticada previamente con PKU

El funcionamiento cognitivo, el rendimiento escolar, el ajuste del comportamiento y calidad de vida son cuestiones que deben abordarse al determinar la eficacia del tratamiento. Muchas personas con PKU no manifiestan déficits cognitivos y conductuales; sin embargo, en comparación con el grupo control, las personas con PKU presentan peores resultados en pruebas de inteligencia, los niños con PKU tienen una menor puntuación en mediciones de CI, pero su rendimiento se encuentra aún en el límite inferior del rango promedio.

La edad en el inicio del tratamiento y el nivel de CI están inversamente relacionados, incluso en las PKU que se tratan a tiempo. La evidencia sugiere que tener altos niveles de PHE en el plasma durante las dos primeras semanas de vida, puede afectar el desarrollo estructural del sistema visual, a pesar de los déficits visuales suelen ser leves.

La interrupción de la dieta antes de los ocho años de edad se asocia con un peor rendimiento en las medidas de CI, los efectos de la interrupción de la dieta en pacientes mayores de 12 años son menos claros. Los adultos con PKU que no siguen un régimen dietético tienen puntuaciones de CI estables, pero un peor desempeño en las medidas de atención y velocidad de procesamiento mental.

Se han documentado casos de deterioro de los pacientes adultos con PKU después de la interrupción del régimen dietético adecuado.<sup>43</sup>

## 11. Prevención

Se debe seguir una dieta baja en fenilalanina. Las mujeres con PKU deben prevenir la aparición de defectos de nacimiento (anomalías congénitas), es obligatorio mantener una dieta baja en fenilalanina antes de quedar embarazada; incluso las mujeres con PKU leve pueden tener el riesgo de tener hijos con PKU, por lo que se hace necesario tener asesoría genética.<sup>60</sup>

### Evidencias y recomendaciones

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponden a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas corresponden a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones, con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza. Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación. En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales.

La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada (ver anexos). Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación.

**Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:**

Evidencia	E
Recomendación	R
Punto de buena práctica	✓/R

## Tratamiento

### Aspectos generales del tratamiento

A los RN con PKU se les puede administrar leche materna para darle toda la cantidad de fenilalanina que necesita y sea capaz de tolerar. <sup>19</sup>	E
El tratamiento nutricional inicial debe basarse en los niveles de fenilalanina en sangre: <sup>19</sup> <b>PHE &lt;6 mg/dL</b> en sangre al diagnóstico: leche materna exclusiva y controles de PHE semanal. <b>PHE de 6-10 mg/dL</b> en sangre: restricción de proteínas al 50%, leche materna o sucedáneos de leche materna 50% y leche libre de PHE (50%), con controles de PHE semanal. <b>PHE &gt;10 mg/dL</b> en sangre: suspender la leche materna o sucedáneo de leche materna y administrar leche libre de PHE, con controles semanales de PHE.	E
Es necesario suplementar minerales y vitaminas, vitamina D, hierro, zinc, calcio. <sup>44</sup>	E
En la época de lactancia y edad preescolar: los niños mayores de dos años de edad deben mantener un consumo total de aminoácidos de 2 g/kg/día, incluyendo la tirosina 25 mg/kg/día <sup>41</sup> . En el caso de los niños mayores y los adultos, la dieta incluye muchas frutas y vegetales. Las fórmulas nutricionales suministran las vitaminas y los minerales que no pueden obtenerse por medio de la comida. <sup>45,46</sup>	E
El consumo de fórmulas libres de PHE debe realizarse uniformemente a lo largo del día, para minimizar las fluctuaciones en las concentraciones en sangre de aminoácidos. <sup>57, 58</sup>	E
Es necesario monitorear el consumo de tirosina en los niños menores de dos años; se debe mantener una ingesta total de aminoácidos de al menos 3 g/kg/día incluyendo tirosina 25 mg / kg / día. <sup>58</sup>	E
Se debe tener cuidado para evitar largos períodos con bajas concentraciones de PHE en sangre, que puede ser perjudicial para el desarrollo del cerebro.	E
En los pacientes que no continúan con las restricciones en la dieta durante la edad adulta se ha observado desmielinización, disminución de la dopamina, norepinefrina y serotonina y trastornos psiquiátricos <sup>17,41</sup>	E
Se recomienda la medición de los niveles de fenilalanina en sangre en forma semanal durante el primer año de vida, con una periodicidad quincenal hasta la edad de 13 años, y una vez al mes a partir de entonces. <sup>19</sup>	E

Algunas recomendaciones son más liberales que otras, e indican que la relajación (no eliminación) de la estricta dieta en la adolescencia no afecta sin funciones ejecutivas cuando la concentración plasmática de fenilalanina se mantiene por debajo de 1200 $\mu\text{mol/L}$ . <sup>58</sup>	E
También se ha señalado que, si la dieta se relaja después de 12 años de edad, el CI puede permanecer estable, pero se deterioran otras funciones. La controversia se mantiene sobre la concentración plasmática de fenilalanina que deben alcanzarse para las personas mayores de 12 años.	E
El consenso general es que, cuanto más cerca está la concentración de PHE del valor recomendado normal, hay un mejor estado general del individuo. <sup>59</sup>	E
Generalmente los afectados por PKU toleran máximo entre 250-350 mg de PHE en la dieta por día. Los niveles de tolerancia a la PHE deben determinarse individualmente. Aunque las recomendaciones actuales incluyen una dieta baja en PHE para toda la vida, algunos investigadores han propuesto que las personas identificadas con leve hiperfenilalaninemia deben ser tratados con una restricción dietética en una etapa relativamente temprana. <sup>36</sup>	E

## Suplementos nutricionales

Se recomienda el uso de una dieta restringida en fenilalanina tan pronto como sea posible después del nacimiento y continuar por lo menos hasta la adolescencia y preferiblemente por toda la vida. <sup>47</sup>	E
Si el tratamiento dietético no es adecuado durante la lactancia y la edad preescolar, y si la concentración plasmática de PHE aumenta por encima de los valores recomendados se producirá deterioro intelectual. Se ha reportado una reducción del CI de 1,9 a 3,8 puntos por cada 100 $\mu\text{mol/L}$ de aumento del nivel de PHE en sangre. Además, a pesar de presentar un CI normal, los niños y adolescentes que tuvieron tratamiento temprano, presentaron disminución de la autonomía y problemas escolares en comparación con un grupo control. <sup>48-51</sup>	E
La restricción de PHE en la dieta debe estar adaptada a la tolerancia individual de PHE e incluye proteína apropiada para la edad. Las concentraciones plasmáticas de PHE adecuadas y el estado nutricional normal no pueden ser alcanzados por una dieta baja en proteína por sí sola, sino que requieren la utilización de una fórmula médica sin PHE.	E
La dieta debe ser cuidadosamente monitoreada para que el crecimiento y el estado nutricional no se vean afectados, la dieta debe ser ajustada y deben contener las cantidades necesarias de calcio y vitamina D.	E
La suplementación con BH4 (tetrahidrobiopterina, sapropterina), debido a la individualidad en la farmacocinética de la BH4, implica la necesidad de esquemas de dosificación específicos para cada paciente. <sup>55</sup> Se debe administrar por vía oral $\leq 20$ mg/kg al día dividido en varias dosis. <sup>56</sup>	E

En la mayoría de los individuos, la respuesta a la BH4 es probablemente el resultado de la corrección de efectos cinéticos mutantes de la PHA y/o un efecto de tipo chaperón de BH4; el efecto terapéutico de la 6R-BH4 mejora <i>in vivo</i> la hidroxilación de fenilalanina y el correspondiente flujo oxidativo y consecuentemente, disminuye la concentración plasmática de fenilalanina con una mayor tolerancia de la dieta para PKU. <sup>57, 58</sup>	E
--	---

## 12. Tratamiento nutricional

- I. Importancia del tratamiento temprano
- II. Inicio del tratamiento del paciente con fenilcetonuria

El tratamiento de la fenilcetonuria es complejo, se necesita recolección de muestras de sangre, registro del consumo de alimentos, una dieta altamente restrictiva, control clínico y de laboratorio permanente. La adhesión a este régimen estricto mejora si los pacientes con PKU tienen un sistema de apoyo social, una actitud positiva con respecto a los beneficios del tratamiento y la creencia de que la PKU es manejable en su vida diaria. <sup>62</sup>	✓/R
La fenilcetonuria (PKU) es la primera enfermedad metabólica congénita que demostrado desde hace más de 60 años que el manejo nutricional previene la aparición de sintomatología. <sup>62</sup>	3
El diagnóstico neonatal de PKU, seguridad por la institución de una dieta baja en fenilalanina, ha sido un éxito notable en la prevención del devastador daño cerebral asociado a PKU sin tratamiento. <sup>59</sup>	4
La dieta restringe la ingesta de fenilalanina (PHE) a la cantidad mínima requerida, para promover anabolismo proteico. <sup>59</sup>	4
La eficacia del tratamiento incrementó a partir de que la dieta baja en fenilalanina se inició en las primeras semanas de vida. <sup>62</sup>	4
Se debe iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible, no más allá de los 10 días. <sup>60</sup>	D
Los niveles altos de fenilalanina son considerados tóxicos y con fundamento de que la fenilalanina no es sintetizada por el organismo, se introdujo la dieta baja en fenilalanina. <sup>59</sup>	4
Se debe prescribir dieta baja en fenilalanina con suplementación de tirosina y proteína requerida para anabolismo. <sup>59</sup>	D
La cantidad de fenilalanina que normalmente se convierte en tirosina (Tyr) representa hasta el 90% de ingesta de fenilalanina. <sup>62</sup>	4
La evolución del paciente con PKU tratado desde la primera semana de vida es generalmente excelente, con desarrollo normal, la evaluación de coeficiente intelectual permite identificar que se mantenga en un rango de normalidad. <sup>61</sup>	4

No hay datos que indiquen que el tratamiento en adolescentes y adultos con PKU deba ser estricto en relación a la restricción de fenilalanina; sin embargo, la elevación de la concentración de PHE ha mostrado tener una influencia en el funcionamiento cerebral más allá de la infancia temprana. <sup>61</sup> Puede aparecer disfunción neuropsicológica y neurofisiológica en pacientes mayores, a consecuencia del abandono del control metabólico. <sup>61</sup>	4
El incremento de la fenilalanina se asocia a una disminución del coeficiente intelectual (CI). La probabilidad es del 15% de un CI menor a 85 cuando la fenilalanina se encuentra por encima de 400 µmol/L y de cerca al 80% cuando la PHE es de 2,000 µmol/L. <sup>62</sup>	E
Se debe iniciar la dieta desde la primera semana de vida y continuarla de por vida, para evitar daño neurológico y alteración del desarrollo. <sup>64</sup>	D
Las concentraciones sanguíneas de PHE deben ser determinadas repetidamente a intervalos regulares. En la interpretación de los resultados hay que considerar factores como la ingesta deliberadamente baja de PHE antes de la toma de la muestra, la ingesta energética, la dosis y tiempos de sustitución proteica, la ingesta de proteína natural, la variación de los niveles séricos de fenilalanina durante el día y a lo largo de varios días, la velocidad de crecimiento y las infecciones. <sup>61</sup>	4
El tamizaje neonatal para fenilcetonuria, al iniciar el tratamiento con restricción de fenilalanina de forma temprana, previene los daños neurológicos y discapacidad repercutiendo en beneficio clínico y económico. <sup>63</sup>	1B
El tamizaje neonatal para fenilcetonuria debe realizarse en todo recién nacido para diagnosticar y dar tratamiento dietético temprano y así prevenir la discapacidad por daño neurológico severo.	✓/R
El control y tratamiento del paciente con fenilcetonuria es mejor llevado por un equipo experimentado de profesionales de salud: médico, psicólogo, dietista metabólico, enfermera y especialista en genética. <sup>64</sup>	3
El manejo del paciente con PKU debe realizarse por un equipo multidisciplinario conformado por profesionales de la salud: genetista, pediatra, epidemiólogo, nutriólogo, psicólogo, enfermera y trabajo social. <sup>64</sup>	✓/R
Los británicos recomiendan que los niveles de PHE deben ser monitorizados al menos semanalmente durante la infancia hasta los cuatro años de edad, quincenalmente hasta los 10 años y mensualmente después. <sup>61</sup>	4

## Control de ingesta de fenilalanina

El objetivo del tratamiento nutricional para las personas con fenilcetonuria es mantener las concentraciones plasmáticas de PHE que apoyen el crecimiento óptimo, el desarrollo y el funcionamiento mental, mientras que proporcionan una dieta nutricionalmente completa. <sup>65</sup>	3
El tratamiento nutricional habitual debe mantener niveles sanguíneos de PHE entre 120 a 360 µmol/L. Sin embargo, hay algunas variaciones de valores determinados de fenilalanina, entre instituciones y entre países. <sup>62</sup>	1A

Un régimen dietético con bajo contenido de fenilalanina es eficaz para reducir los niveles de fenilalanina sanguínea y mejorar el coeficiente intelectual y los resultados neuropsicológicos. <sup>66</sup>	4
Disminuir lo más rápidamente posible la fenilalanina sanguínea a valores de 120 a 360 $\mu\text{mol/L}$ (2 a 6 $\text{mg/dL}$ ), al iniciar el tratamiento de un paciente diagnosticado con fenilcetonuria. <sup>67</sup>	4
Según los valores sanguíneos de PHE, hay que elaborar el plan dietético. En algunas ocasiones se requiere suspender totalmente el aporte de fenilalanina, utilizando para ello la fórmula libre de fenilalanina e iniciarla con aporte de 150 $\text{ml/kg/día}$ . <sup>63</sup>	D
Los nutrientes recomendados para pacientes con fenilcetonuria son iguales que para sujetos de la misma edad en relación a la energía, hidratos de carbono, grasas, vitaminas, minerales y oligoelementos. El requerimiento diario de proteínas se debe cubrir. <sup>64</sup>	3
El aporte de proteínas en menores de dos años con fórmulas bajas en fenilalanina debe ser $> 0 = 3\text{g/kg/día}$ y en mayores de dos años de 2 $\text{g/kg/día}$ . El aporte de tirosina debe ser de 100 a 120 $\text{mg/día}$ . <sup>68</sup>	3
El requerimiento de fenilalanina medido a través de indicador de oxidación de aminoácidos para niños de edades comprendidas entre seis y 13 años con PKU clásica es de 14 $\text{mg/kg/día}$ (con un intervalo de confianza del 95%). <sup>69</sup>	3
Prescribir la dieta individualizada a los pacientes con fenilcetonuria con las recomendaciones de la DRI. <sup>64</sup>	C
Consultar las recomendaciones dietéticas actualizadas y publicadas en la página electrónica: <a href="http://ods.od.nih.gov/Health_Information/Dietary_Reference_Intakes.aspx">http://ods.od.nih.gov/Health_Information/Dietary_Reference_Intakes.aspx</a>	C
La tirosina se convierte en un aminoácido esencial para las personas con fenilcetonuria, dada la imposibilidad de hidroxilar a la fenilalanina y es un aminoácido precursor de la tiroxina, las catecolaminas y la melanina. Los suplementos de tirosina por sí solos no contribuyen a normalizar los niveles de fenilalanina en sangre. <sup>32</sup>	1 A
Aportar en la dieta la relación adecuada de todos los aminoácidos, con especial atención en la relación de fenilalanina y tirosina (60:40).	✓/R
Aportar el 100% del requerimiento energético con la distribución energética (hidratos de carbono, lípidos y proteínas) de acuerdo a las necesidades del paciente, para evitar que se presente catabolismo proteico e incrementen los niveles sanguíneos de fenilalanina	✓/R
El tratamiento nutricional con alimentos médicos especiales se asocia con riesgos de deficiencias nutricionales, especialmente en relación con vitamina B12, vitamina D, calcio, hierro y ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados. <sup>59</sup>	4
Los pacientes afectados por PKU clásica y atípica requieren una restricción de PHE en la dieta de por vida, en tanto que los pacientes con hiperfenilalaninemia leve se desarrollarán normalmente sin tratamiento. Sin embargo, los niños tratados con dietas restringidas de PHE pueden tener problemas nutricionales indeseables. <sup>70</sup>	4

Se debe vigilar de manera periódica la adherencia a la terapia nutricional, las manifestaciones clínicas de desarrollo adecuado y la presencia de deficiencias nutricionales.	✓/R										
Las dietas deben ser suplementadas con fórmulas que contengan aminoácidos libres de fenilalanina y cantidades adecuadas de nitrógeno, vitaminas, minerales y otros micronutrientes. <sup>71</sup>	D										
Tratar las deficiencias específicas de vitaminas y minerales que se hayan detectado con el análisis de la encuesta dietética o los datos clínicos.	✓/R										
La tolerancia a la fenilalanina está definida por la cantidad máxima de PHE que el paciente puede ingerir para mantener en sangre niveles de PHE entre 2 a 5 mg/dL (120 a 360 µmol/L).	4										
El monitoreo seriado de niveles de PHE en sangre se debe realizar en forma semanal, por los primeros 2 a 3 años de vida, mensualmente entre los siete y ocho años, es un elemento esencial para el tratamiento.	4										
La elección de rangos terapéuticos y la duración de la dieta continúan siendo tema de debate. Sin embargo en niños de 10 años de edad, se acepta universalmente que los niveles de PHE deben mantenerse entre 2 y 5 mg/dL (120 y 300 µmol/L).	4										
La relajación en la dieta por parte del paciente ocurre en la mayor parte entre los seis y 10 años de edad y entre 11 y 15 años de edad; el 90% de sus familiares tienen conocimiento de que la dieta estricta debe ser continuada de por vida.	3										
El tratamiento de por vida es retirado debido a la dificultad que involucra el mantener una dieta. Muchos clínicos permiten una relajación en algunos adolescentes y adultos. En Francia, se recomienda mantener los niveles de PHE entre los 2 y 15 mg/dL (120 a 600 µmol/L) hasta la edad de 15 a 18 años y por debajo de 20 mg/dL (120 µmol/L) en edades posteriores.	4										
El Instituto Nacional de Salud de los EE.UU (NIH) recomienda mantener los niveles de PHE entre 2 y 6 mg/dL para la etapa neonatal hasta los 12 años de edad, después de esta edad se recomienda mantener los niveles entre 2 y 10 mg/dL; sin embargo, en niñas adolescentes se recomienda entre 2 y 6 mg/dL por tener la probabilidad de embarazarse.	D										
Mantener los niveles de fenilalanina sanguíneos en los siguientes rangos: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Edad</th> <th style="text-align: left;">µmol/L</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recién nacido a 12 meses</td> <td>120 a 360</td> </tr> <tr> <td>De 1-13 años</td> <td>120 a 360</td> </tr> <tr> <td>Mayor a 13 años</td> <td>120 a 900</td> </tr> <tr> <td>Embarazadas</td> <td>120 a 360</td> </tr> </tbody> </table>	Edad	µmol/L	Recién nacido a 12 meses	120 a 360	De 1-13 años	120 a 360	Mayor a 13 años	120 a 900	Embarazadas	120 a 360	C
Edad	µmol/L										
Recién nacido a 12 meses	120 a 360										
De 1-13 años	120 a 360										
Mayor a 13 años	120 a 900										
Embarazadas	120 a 360										
El NIH menciona que la frecuencia del monitoreo puede variar de acuerdo a las necesidades individuales, se sugiere: a. Una vez por semana durante el primer año b. Dos veces por mes de uno a 12 años de edad c. Mensualmente a partir de los 12 años de edad d. Dos veces por semana durante el embarazo en mujeres con PKU	D										

Se recomienda determinar la fenilalanina sanguínea con la siguiente frecuencia:		C
<b>Edad</b>	<b>Frecuencia</b>	
Recién nacido a 12 meses	semanal	
-1-13 años	quincenal	
-Mayor a 13 años	mensual	
-Embarazadas	1 a 2 veces por semana	
La cantidad y la calidad de la grasa en las dietas de los niños con PKU, en particular los niños pequeños, debe analizarse para optimizar la relación de ácido linoleico.		3
La ingesta baja de ácidos grasos poliinsaturados (LCPUFA) de cadena larga en las dietas de PKU induce marcada depleción de aminoácidos y particularmente de ácido docohexaenoico en los primeros años de la vida. La síntesis endógena de LPUFA a partir de los precursores obtenidos de la dieta son insuficientes para compensar la ingesta baja de LCPUFA, su suplementación en estas dietas en el primer año de vida incrementa los niveles a valores observados en el niño sano que recibe lactancia materna.		1 B

## Evaluación metabólica nutricional

### Falla de tratamiento

Se evaluó el impacto del abandono del tratamiento a la edad de 8 años de 125 pacientes con PKU y se encontró que el CI y sus DS a los 8, 14 y 18 años de edad fueron por debajo de lo normal; solo aquellos pacientes cuya actividad residual de la PHA mayor del 25% mantuvieron su puntaje de CI.	E
Se recomienda evaluación nutricional: <b>Resultados primarios</b> Concentración de fenilalanina en sangre Concentración de tirosina en sangre Aumento de peso/índice de masa corporal /puntuación Z/percentiles/otros índices de estado nutricional o crecimiento Medidas de rendimiento neuropsicológico Medidas de inteligencia Ingesta de energía y nutrientes <b>Resultados secundarios</b> Medidas de conducta alimentaria Medidas de calidad de vida Muerte	R
Es necesario medir en los niños con PKU la composición corporal. Esto puede mejorar la adecuación nutricional para preservar en niveles óptimos la masa magra.	E
Con el aumento de la obesidad infantil, es importante identificar aquellos que son mayores en los riesgos de las comorbilidades de la obesidad.	E
Las curvas de crecimiento se deben considerar como un estándar en lugar de una referencia ya que describe la expectativa de niños sanos.	E

Se les debe advertir a los pacientes con PKU que el riesgo de abandonar el manejo nutricional puede causarle efectos neuropsicológicos adversos.	E
Los pacientes con PKU se pueden clasificar en tres diferentes fenotipos usando la tolerancia a la PHE: PKU clásica con una tolerancia de PHE menor de 20 mg/kg/día, Variantes de PKU (formas moderadas) con tolerancia entre 20 y 50 mg/Kg/día Hiperfenilalaninemia leve, con una tolerancia de más de 50 mg/kg/día  Más detallada es la clasificación en cuatro diferentes fenotipos, los cuales definen: PKU clásica con tolerancia de PHE 20 mg/kg/día (250 a 300 mg/día), PKU moderada con tolerancia de PHE 20 a 25 mg/kg/día (350 a 400 mg/día), PKU leve con tolerancia de PHE 25 a 50 mg/kg/día e Hiperfenilalaninemia leve con pacientes sin dieta	E
Factores que afectan los niveles de fenilalanina: Tasa de hidroxilación de fenilalanina: catabolismo proteico balance negativo de energía y proteínas Tasa de crecimiento Edad Sexo La dosis de aminoácidos libres tratamiento de BH4 Concentración de fenilalanina de sangre Embarazo	E
El balance proteico está fuertemente influenciado por el balance de energía. El balance negativo de energía y/o el agotamiento de glucosa se traducirá (gluconeogénesis) con degradación aminoácidos de cadena ramificada.	E

**Tabla 7. Esquema de sustituto de leche humana sin fenilalanina**

Edad	Sustituto lácteo sin fenilalanina	Grupo étnico
Recién nacido a 18 meses/29 días	15 gramos prot/100g de polvo	Fórmula para lactantes
19 meses a 5 años/11 meses/29 días	>30 g prot/100 g de polvo	Fórmula para pre-escolares y escolares
6 años a 13 años /11 meses/ 29 días	>30 g prot/100 g	

La fórmula está orientada a todos los niños con fenilcetonuria que nacieron en cualquier establecimiento de salud del país, inscritos en el establecimiento de atención primaria respectivo. Dependiendo de la clasificación de fenilcetonuria, la edad del niño, el estado nutricional, será el tipo y cantidad de producto que se debe entregar.

El fundamento para entregar estos sustitutos lácteos sin fenilalanina es que todos los niños con esta patología tienen el riesgo de tener retardo mental profundo o moderado si no inician el tratamiento nutricional desde el nacimiento y mantiene un seguimiento estricto con niveles de fenilalanina en sangre entre 2 y 10mg/dL durante toda la vida.

El niño/a con PKU entre los 0 y 17 meses/29 días, que pesa entre 3kg a 10kg, requiere consumir 2,5g/prot/kg/día. El sustituto lácteo especial debe aportar el 70% de estas proteínas, lo que significa entre 5g y 14g de proteínas provenientes de la leche especial. Esto implica aportar entre 40g y 90g/día de polvo de sustituto lácteo sin fenilalanina (tres a siete tarros mensuales, considerando tarros de 400g con 15g de prot/100g de polvo).

El niño con PKU entre 18 meses y cinco años/11 meses/29 días de edad, que pesa entre 13kg y 20kg, requiere consumir 16g a 25g proteínas al día. De ellos, el 70% debe provenir del sustituto lácteo sin fenilalanina, lo que significa 14-2g de proteínas, lo que implica aportar al menos 60-80 gr/día de polvo de leche sin PHE. (cinco a siete tarros mensuales, considerando tarros de 400g con 30g de proteínas /100g de polvo).

El niño con PKU entre los seis y siete años/11 meses/29 días de edad, con un peso entre 20kg y 28 kg, requiere consumir sobre 30g de proteínas al día, lo que equivale a 1,8 g/kg al día. De ello, el 70% debe ser de alto valor biológico, lo que significa que 21-25g de proteínas deben provenir del sustituto lácteo sin fenilalanina diariamente. Esto equivale a 90 g/día de leche especial sin fenilalanina (siete tarros mensuales, con tarros de 400g y 30g. de proteínas/100g. de polvo).

El niño/a entre ocho y nueve años/11 meses/29 días de edad, con un peso de 25kg a 35kg, e iniciando un período de crecimiento, tiene un requerimiento de aproximadamente 60g de proteínas al día. El 70% significa 42g de proteínas de alto valor biológico. Esto equivale a 100 g/día de polvo sustituto lácteo sin fenilalanina (seis a siete tarros mensuales, considerando tarros de 454g con 40g de proteínas/100g de polvo).

El niño/a entre 10 y 13 años/11 meses /29 días, con un peso estimado entre 45kg y 50kg, y en período de crecimiento rápido (pubertad), sus recomendaciones aproximadas de proteínas son de 72g/día. El 70% de alto valor biológico sería 42-50g/día. Esto equivale a 100g a 120 g/día de polvo de sustituto lácteo especial sin fenilalanina (siete a ocho tarros mensuales, considerando tarros de 454g y con 40g de proteínas /100g de polvo).

**Tabla 8. Fórmula sin fenilalanina, 0 a 18 meses de edad, contenido del nutriente por 100 g de polvo**

	Mínimo	Máximo
Energía, Kcal	350	500
Proteínas, g	15	20
Fenilalanina, mg	0	0
Tirosina, g	1	3
Lípidos, g	15	25
Ácidos grasos esenciales: ac linoleico (AL), mg	100	2000
Ácidos Linolénico (AAL),mg	15	100
Hidratos de carbono, g	10	53
Calcio, mg	200	500
Fósforo,mg	100	400
Magnesio, mg	50	200
Hiero, mg	9	20
Zinc, mg	5	10
Vitamina A, UI	300	1400
Vitamina C, mg	30	50
Vitamina D. µg	300	450
Vitamina E U.I	3	15
Vitamina B1, mg	0,5	3
Vitamina B2, mg	0,5	1
Vitamina B6, mg	0,5	1
Vitamina B12, µg	1,25	7
Ácido fólico, µg	50	250

Fuente: Manual del Programa de alimentación complementaria del niño con fenilcetonuria. MSP - Chile 2003 <sup>71</sup>

**Tabla 9. Fórmula sin fenilalanina para niños entre 18 meses y 7 años/11 meses/29 días de edad, contenido del nutriente por 100 g de polvo**

	Mínimo	Máximo
Energía Kcal	350	500
Proteínas, g	30	100
Fenilalanina, mg	0	0
Tirosina, g	3	10
Lípidos, g	0	30
Ácidos grasos esenciales: ac linoleico (AL), mg	100	2000
Ácido Linolénico (AAL),mg	20	500
Hidratos de carbono, g	0	70
Calcio, mg	500	1200
Fósforo, mg	100	1500
Magnesio, mg	50	400
Hiero, mg	9	25
Zinc, mg	5	25
Vitamina A, UI	300	2500
Vitamina C, mg	30	200
Vitamina D. µg	100	500
Vitamina E U.I	3	20
Vitamina B1, mg	0,5	5
Vitamina B2, mg	0,5	3
Vitamina B6, mg	0,5	3
Vitamina B12, µg	0,3	15
Ácido fólico, µg	50	500

Fuente: Manual del Programa de alimentación complementaria del niño con fenilcetonuria. MSP - Chile 2003 <sup>71</sup>

**Tabla 10. Fórmula sin fenilalanina para mayores de 8 años hasta los 13 años/ 11 meses y 29 días, contenido del nutriente por 100 g de polvo**

	Mínimo	Máximo
Energía, Kcal	300	500
Proteínas, g	30	100
Fenilalanina, mg	0	0
Tirosina g	3	10
Lípidos, g	0	30
Ácidos grasos esenciales: ac. linoléico (AL), mg	100	2000
Ácido Linolénico(AAL),mg	20	500
Hidratos de carbono, g	0	70
Calcio, mg	500	1200
Fósforo, mg	100	1500
Magnesio, mg	50	400
Hiero, mg	9	25
Zinc, mg	5	25
Vitamina A, UI	300	2500
Vitamina C, mg	30	200
Vitamina D. µg	100	500
Vitamina E U.I	3	20
Vitamina B1, mg	0,5	5
Vitamina B2, mg	0,5	3
Vitamina B6, mg	0,5	3
Vitamina B12, µg	2	15
Ácido fólico, µg	50	500

Fuente: Manual del Programa de alimentación complementaria del niño con fenilcetonuria. MSP - Chile 2003 <sup>71</sup>

## 13. Anexos

### Anexo 1

#### Metodología de búsqueda

#### Protocolo de búsqueda

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane, PubMed, Tripdatabase, Base de datos de NIH.

#### Criterios de inclusión

- Documentos escritos en idioma inglés o español
- Publicados durante los últimos cinco años
- Documentos enfocados a tratamiento

#### Criterios de exclusión

- Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés

#### Estrategia de búsqueda

Primera etapa	Segunda etapa	Tercera etapa
<p>Esta primera etapa consistió en buscar GPC relacionadas con el tema: tratamiento de galactosemia en el paciente pediátrico y adolescente en Tripdatabase y PubMed.</p>	<p>Una vez que se realizó la búsqueda de Guías de Práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar Guías de Práctica Clínica en sitios web especializados:  <a href="http://ghr.nlm.nih.gov/condition/phenylketonuria/">http://ghr.nlm.nih.gov/condition/phenylketonuria/</a>      <a href="http://www.yourgenesyourhealth.org/pku">http://www.yourgenesyourhealth.org/pku</a></p>	<p>Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de tratamiento nutricional de la PKU</p>
<p>La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos cinco años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSH. Se utilizó el término MeSH: <i>Phenylketonuria treatment</i>. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (<i>subheadings</i>): «<i>Classification, diagnosis, drug effects, drug therapy, epidemiology, prevention and control, rehabilitation</i>».</p>		

## Anexo 2

### Nivel de evidencia y grados de recomendación

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. La MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales.

Existen diferentes formas de gradar la evidencia en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria. Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

La Escala Modificada de Shekelle y colaboradores<sup>72</sup> clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría	Fuerza de la recomendación
1 a	Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios
1 b	Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio
2 a	Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad
2 b	Al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte
3	Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas
4	Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas
Categoría	Fuerza de la recomendación
A	Directamente basada en evidencia categoría 1
B	Directamente basada en evidencia categoría 2 o recomendaciones extrapoladas de evidencia 1
C	Directamente basada en evidencia categoría 3 o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías 1 o 2
D	Directamente basadas en evidencia categoría 5 o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías 2 y 3

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-597<sup>72</sup>

## Anexo 3

### Medicamentos de uso masivo que contienen fenilalanina

Producto	Contenido de fenilalanina
Hidrocloruro de difenhidramina	4,2 a 8,4 mg/tableta
Paracetamol, clorhidrato de pseudoefedrina, Maleato de clorfenamina	13 a 24 mg/paquete
Dextrometorfano	14 mg/cucharadita
Ibuprofeno	1,4 a 2,8 mg/tableta
Paracetamol (Acetaminofen)	21 mg/tableta
Sales antiácidas	9 a 11mg/tableta
Suplemento antiácido de carbonato de calcio	2,4 a 3,9mg/tableta
Metilcelulosa (Citrucel, terapia de fibra para la regularidad intestinal)	52 mg/dosis
Hidróxido de aluminio/magnesio	0,5 a 0,9 mg/tableta
Metamucilo psyllium	6 a 30 mg/cucharadita
Fenoltaleína tabletas	2 mg/tableta
Vitaminas con minerales	3 a 12 mg/tableta
Electrolitos de reemplazo (Pedialyte)	16 mg/envase
Dimenhidrinato	1,5 mg/tableta
Solución carbohidratada y fosforada para náusea y vómito	18 mg/4 tabletas
Lidocaina transoral	0,62 mg/sistema
Benzocaína solución analgésica y antiséptica oral)(Kank-a)	Contiene aspartame
Amoxicilina 250-500mg	1,82 a 3,64 mg/tableta
Amoxicilina + ácido clavulánico 125 mg+31.25 mg – 250 mg+62.5 mg/5 mL polvo para suspensión	7 mg/5mL
Amoxicilina + ácido clavulánico 500 mg+125 mg – 875 mg+125 mg	2,1 a 4,2 mg/tableta
Penicilina potásica suspensión oral	4 mg/5mL
Didanosina	36,5 mg/tableta
Linezolid 100 mg/5mL suspensión	20 mg/5mL
Ondansetrón 4 mg-8 mg	<0,03 mg/tableta
Colestipol hidroclorado gránulos	15 a18mg /7,5mg dosis
Colestiramina suspensión	17 mg / 5 g
Mirtazapina 15 mg– 30 mg	2,6 a 5,2 mg/tableta
Olanzapina 5 mg – 10 mg	0,34 a 0.45 mg/tableta
Famotidina 20 mg – 40 mg	1,05 a 2,1 mg/tableta
Ranitidina tabletas y gránulos	16,84 mg/150 mg
Sumatriptán	1,05 a 2,1 mg/tableta
Micofenolato de mofetilo	0,56 mg/mL

Para una lista más detallada revisar: <http://www.pkunews.org/diet/asptable.htm> <sup>65</sup>

## Anexo 4

### Alimentos médicos indicados en el tratamiento del paciente pediátrico con PKU

Nombre	Edad indicada	Efectos adversos
Fórmula de inicio libre de fenilalanina	De 0 a 6 meses de edad	Alteración de crecimiento en pacientes con deficiencia de fenilalanina
Fórmula de seguimiento libre de fenilalanina	De 6 a 12 meses de edad	Alteración de crecimiento en pacientes con deficiencia de fenilalanina
Fórmula libre de fenilalanina para adolescentes y adultos	Adolescente y adulto	Ninguna

## Anexo 5

### Alimentos prohibidos, controlados y permitidos en pacientes con PKU

Prohibidos	Controlados	Permitidos
Carnes de todo tipo, vísceras, pescados	yogur desnatado de fruta	Verduras: todas
Frutos secos: ajonjolí, avellanas, almendras Todas las leguminosas secas y frescas	Maicena, arroz	Frutas: todas, frescas o en almíbar
Harinas, pan, galletas comunes		Yuca, papa
Quesos, huevos		Grasas: aceite, manteca, margarina
		Bebidas: agua, infusiones, jugos, gaseosas
		Azúcar, mermeladas, miel, chocolate
		Sal
		Hierbas, especias

Fuente: Tabla de composición química de alimentos<sup>53</sup>

**Anexo 6****Contenido de fenilalanina/proteínas totales de los alimentos por 100 g de alimento**

Alimento	Proteína (g)	PHE (mg)
Aguacate	2	232
Albaricoque	1,4	52
Almidón	0,2-0,8	13-43
Almendras	20	1113
Ajonjolí	17,7	940
Arroz	6,61	353
Atún en aceite	29,1	1137
Atún en agua	25,5	996
Avena	16,89	895
Brócoli	2,9	84
Berros	3,7	168
Calabaza madura	1,0	32
Calabaza hojas	3,1	171
Camote amarillo	1,5	71
Col blanca	1,44	45
Coliflor	1,9	71
Carne de cerdo	16,88	674
Carne de cordero	19,29	785
Carne de pato	18,28	766
Carne de pavo	21,77	864
Carne de pollo	23,09	916
Carne de ternera	19,07	769
Cebada	12,48	700
Cereales <i>corn flakes</i>	6,61-7,3	330
Cereza	1,06	24
Centeno, pan negro	8,5	411
Centeno ( H. integral)	9,4	475
Chirimoya	1,65	35
Ciruela	0,7	14
Coco agua	0,72	37
Coco fresco	3,33	169
Col	1,44	45
Cortezas de cerdo	61,3	1940
Espinaca	2,8	129
Frambuesa	1,2	
Fresa	0,67	19

Alimento	Proteína (g)	PHE (mg)
Frejol		1275
Fréjol negro	21,6	1168
Fréjol blanco	23,4	1263
Galletas de sal	9,2	452
Garbanzo	19,3	1034
Germen de trigo crudo	23	928
Guayaba	2,55	6
Habas seca		931
Haba verde	5,6	228
Harina de arroz	5,95	317
Harina de maíz	6,93	340
Harina de soja	34,54	1802
Harina de trigo	10,33	520
Higos	0,75	18
Huevo de codorniz	13,05	737
Huevo de gallina	12,58	681
Jamón cocido	17,93	354
Jamón serrano	20,94	807
Kiwi	1,14	44
Leche de cabra	3,56	155
Leche de soja	4,48	148
Leche desnatada	3,41	165
Leche entera	3,22	147
Leche materna	1,03	46
Leche polvo entera	26,32	1271
Lentejas	25,8	1383
Levadura deshidrat.	38,3	1861
Lima	0,42	11
Limón	1,1	0
Mandarina	0,81	18
Maicena	8,1	399
Mango	0,51	17
Manzana	0,26	6
Melón	0,54	15
Mortadela	18,91	608
Naranja	0,94	31

Alimento	Proteína (g)	PHE (mg)
Pimiento morrón rojo	0,8	27
Pan blanco	8,8	436
Pan de centeno	8,5	411
Pan de trigo	7,15	506
Papaya	0,61	
Patata <i>chip</i>	5,4	230
Patata cocida	1,71	76
Patata frita	4,9	200
Pepino	0,65	19
Pimiento amarillo	1	31
Piña	0,54	12
Pitahaya	0,8	0
Papaya	0,6	9
Plátano	1,9	49
Pomelo	0,56-0,77	0
Queso crema	7,5 -30,5	419
Rábano	0,68	23
Remolacha	1,61	46
Salami	25,9	481
Salchicha frankfurt	20,66	363
Naranja jugo	0,7	9
Salchichón	13,93	952
Sandía	0,61	15
Soya grano	36,4	1905
Soya (harina baja en grasa)	47	2453
Soya (harina baja en grasa)	46	2428
Tamarindo	2,8	22
Tomate	0,88 - 1,44	25
Toronja	0,8	0
Trucha, pescado fresco	20,8	811
Tuna	0,7	0
Uva	0,72	19
Yogurt fruta desnatado	2,2 - 4,4	157-270
Zapote	2,1	0

Fuente: Tabla de composición química de alimentos. México

Alimentación en las Aminoacidopatías de M<sup>a</sup> Luz Couce Pico y M<sup>a</sup> José Camba Gareta. (Universidad de Santiago de Compostela), <http://hipoproten.com/blog/tabla-de-contenido-de-fenilalaninaproteinas-totales-de-alimentos-frescos><sup>54</sup>

\*Para mayor información de cantidades de fenilalanina en alimentos referirse a la Tabla de composición de alimentos.

**Anexo 7****Tabla de pesos promedio**

Alimentos	Unidad de medida	Peso bruto	Peso neto
<b>Quesos</b>			
De comida	libras	454,0	454,0
De comida	tajas	10,8	10,8
Rallado	cuchara grande	14,0	14,0
Maduro	tajas	16,1	16,1
<b>Leche y derivados</b>			
Crema de leche	cuchara grande	15,0	15,0
Leche en polvo	cuchara grande	6,0	6,0
Leche en polvo	cuchara pequeña	3,0	3,0
Leche líquida	litro	1000,0	1000,0
Yogur	1/2 taza	115,0	115,0
<b>Huevos</b>			
De codorniz	u. medianas	11,0	9,0
De gallina (entero)	u. Medianas	63,0	54,8
De gallina (entero)	u. grandes	67,0	56,3
De gallina (entero)	u. pequeñas	57,5	50,0
<b>De gallina/pollo</b>			
Pollo, pierna	unidad	90,0	63,0
Pollo, promedio	libra	454,0	304,2
Pollo desmenuzado	cuchara grande	25,0	25,0
<b>Embutidos</b>			
Jamón	rodajas	96,0	96,0
Mortadela	rodajas delgadas	19,5	19,5
Mortadela	rodajas gruesas	30,7	30,7
<b>Pescados y mariscos</b>			
Camarón pelado	unidad grande	13,0	13,0
Camarón pelado	unidad pequeña	4,0	4,0
Pescado fresco de mar	libra	454,0	367,7
Pescado fresco de río	libra	0,454	0,0
Pescado picudo	libra	454,0	367,7
<b>Enlatados</b>			
Atún enlatado en aceite	lata grande	354,0	354,0
Atún enlatado en aceite	lata pequeña	140,0	140,0
Atún enlatado en aceite	cuchara grande	15,0	15,0
Atún enlatado en aceite	lata mediana	180,0	180,0
Atún enlatado en agua	lata mediana	138,0	138,0
Sardina en aceite	lata mediana	425,0	425,0
Sardina en salsa de	lata mediana	425,0	425,0

<b>Verduras</b>			
Acelga	atados medianos	391,0	195,5
Acelga	hoja grande	157,0	72,2
Acelga	hoja mediana.	80,8	31,5
Acelga	hoja pequeña	36,2	15,9
Ajo	unidad mediana	2,0	2,0
Apio (atado grande)	unidad	333,0	186,5
Apio (rama grande)	unidad grande	108,0	62,6
Ajo	unidad grande	3,0	3,0
Apio	unidad grande rama	16,0	9,3
Apio	unidad mediana rama.	12,0	7,0
Apio	unidad pequeña rama.	7,0	4,1
Berenjena	u.pequeñas	207,0	192,5
Berenjena	u.medianas	348,5	324,1
Brócoli	u.medianas	757,0	423,9
Brócoli	tajo grande	160,0	144,0
Brócoli	tajo mediano	100,0	92,0
Brócoli	tajo pequeño	81,0	74,5
Cebolla blanca	unidad pequeñas	28,1	20,2
Cebolla blanca	unidad grandes	94,7	68,2
Cebolla blanca	unidad mediana	48,0	34,6
Cebolla paiteña	unidad mediana	106,8	73,7
Cebolla paiteña	unidad grande	128,0	92,2
Cebolla paiteña	unidad pequeña	80,0	55,2
Choclo seco cocido	libra	454,0	454,0
Choclo tierno crudo	funda	490,0	490,0
Choclo tierno	10 unidad mediana	1160,0	812,0
Choclos	u. pequeña	113,5	68,1
Choclos	u. mediana	209,0	140,0
Choclos	u. grande	248,0	168,6
Col morada	u. grande	1021,6	847,9
Col verde	unidad pequeña	853,0	699,5
Col verde	hoja	47,9	17,2
Coliflor	u. pequeña	416,0	316,2
Coliflor	u. mediana	523,0	397,5
Coliflor	u. grande	1142,0	639,5
Culantro	unidad rama	26,0	7,5
Espinaca	funda	120,0	118,8
Espinaca	puñado	51,0	50,5
Espinaca	10 hojas	17,0	16,8
Lechuga	u. pequeña	204,0	97,9

Lechuga	u. medianas	273,0	131,0
Lechuga	u. grandes	445,5	360,9
Lechuga	hoja grande	37,0	30,0
Lechuga	hoja mediana	23,0	18,9
Pepinillo	u. pequeña	164,5	134,9
Pepinillo	u. mediana	237,0	194,3
Pepinillo	rodaja	4,0	4,0
Pepinillo	u. grandes	329,5	270,2
Perejil (atado)	unidad	92,0	34,0
Perejil	ramas	1,0	0 tf 1.0
Pimiento verde	u. pequeña	28,0	26,6
Pimiento verde	u. mediana	43,0	40,9
Pimiento verde	u. grande	163,0	122,3
Rábano con cascara	u. pequeña	8,2	8,2
Remolacha	u. pequeña	102,0	79,6
Remolacha	u. mediana	153,0	119,3
Remolacha	u. grande	448,0	349,4
Tomate riñón	u. pequeña	107,6	102,2
Tomate riñón	u. mediana	150,8	143,3
Tomate riñón	u. grande	214,8	204,1
Vainitas	1/2 libra	227,0	179,3
Zanahoria amarilla	u. pequeña	50,2	38,2
Zanahoria amarilla	u. mediana	110,7	89,7
Zanahoria amarilla	u. grande	223,6	190,1
Zanahoria blanca	u. grande	183,0	164,7
Zuquini	u. mediana	212,0	144,2
<b>Leguminosas</b>			
Arveja seca	libra	454,0	454,0
Arveja tierna	funda	407,0	407,0
Arveja tierna	puñado	52,0	52,0
Chochos con cáscara	Plato pequeño	60,0	60,0
Fréjol seco	libra	454,0	454,0
Haba seca	libra	454,0	0,0
Haba tierna	libra	454,0	308,7
Haba tierna	10 unidades	65,0	42,9
Haba tierna	unidad	6,5	4,3
Lenteja cruda	cuchara grande	4,0	4,0
Lenteja negra cocida	cuchara grande	12,0	12,0
Soya	libra	454,0	454,0
<b>Frutas</b>			
Abridor	unidade	46,5	34,9
Aguacate costa	u. grande	252,0	136,1
Aguacate sierra	u. pequeña	83,0	43,2
Aguacate sierra	u. mediana	217,0	145,4

Babaco	unidad grande	1407,0	1069,3
Babaco	unidad mediana	1036,0	777,0
Capulí	libra	454,0	440,4
Capulí	tasa mediana	149,0	144,5
Claudia amarilla	unidad grande	40,6	38,2
Durazno	u. medianas	52,0	42,1
Frutilla	unidad mediana	10,7	10,3
Frutilla	unidad grande	17,5	16,3
Frutilla	unidad pequeña	6,3	6,0
Granadilla	unidades	59,6	28,6
Guayaba	unidad pequeña	49,7	20,4
Guayaba	unidad grande	205,0	82,0
Higo blanco	unidades	21,0	10,5
Limón	u. grandes	196,8	78,1
Limón	u. medianas	74,9	30,0
Limón sutil	u. pequeñas	33,0	13,9
Mandarina	u. pequeñas	60,0	48,6
Mandarina	u. medianas	76,4	61,9
Mango de chupar	u. pequeñas	87,0	51,3
Mango de chupar	u. grandes	115,6	74,0
Manzana silvestre	u. medianas	164,0	142,7
Manzana	u. pequeñas	117,0	87,8
Manzana	u. medianas	157,4	118,1
Manzana	u. grandes	234,0	175,5
Maracuyá	u. pequeñas	59,0	18,9
Maracuyá	u. medianas	88,8	28,4
Maracuyá	u. grandes	146,0	46,7
Melón amarillo	u. pequeñas	912,4	593,1
Melón amarillo	u. medianas	1058,0	687,7
Melón amarillo	u. grandes	1381,3	966,9
Melón amarillo	taja pelada	136,0	136,0
Mora de castilla	libra	454,0	399,5
Mora silvestre	libra	454,0	249,7
Naranja	u. pequeñas	150,0	82,5
Naranja	u. medianas	171,1	87,3
Naranja	u. grandes	221,8	104,2
Naranja	taja pelada	11,1	11,0
Naranja, jugo	taza	200,0	200,0
NaranjaJilla	u. pequeñas	30,0	24,0
NaranjaJilla	u. medianas	52,2	41,8
NaranjaJilla	u. grandes	79,5	63,6
Papaya	u. medianas	1085,0	911,4
Papaya	u. grandes	1837,0	1010,4
Papaya	taja grande	145,0	145,0
Papaya	taja mediana	106,0	106,0
Papaya	taja pequeña	88,0	88,0
Papaya	trozo caja	35,0	35,0

Pepino	u. mediana	137,0	123,3
Pepino	u. grande	253,5	228,2
Pera	u. pequeña	49,6	38,2
Pera	u. mediana	71,4	56,4
Pera	u. grande	116,0	100,9
Piña	u. pequeña	11465	8942,7
Piña	u. pequeña	, 1876	1500,8
Piña	u. grande	2254,0	1848,3
Piña	rodaja	31,0	31,0
Plátano maduro	unidad pequeña	189,3	130,6
Plátano maduro	u. mediana	283,0	198,1
Plátano maduro	unidad grande	328,0	229,6
Plátano maqueño	unidad grande	206,0	195,7
Plátano maqueño	unidad mediano	155,0	134,9
Plátano orito	unidad mediana	67,0	67,0
Plátano rosado	unidad grande	142,0	122,1
Plátano rosado	unidad mediano	124,0	105,4
Plátano rosado	unidad pequeña	115,0	89,7
Plátano rosado	u. pequeña	139,2	91,9
Plátano seda	u. mediana	164,0	108,2
Plátano seda	u. grande	188,6	124,5
Plátano verde	u. pequeña	164,6	102,1
Plátano verde	u. mediana	215,0	133,3
Plátano verde	unidad grande	280,0	173,6
Sandía	u. pequeña	2341,0	1404,6
Sandía	u. mediana	4428,0	2656,8
Sandía	u. grandes	4858,0	2914,8
Tamarindo	cuchara grande	32,5	24,4
Tamarindo	cuchara	21,5	16,8
Taxo	unidades grande	106,6	89,5
Taxo	unidad mediana	71,0	60,4
Tomate de árbol	u. pequeña	46,8	41,7
Tomate de árbol	u. mediana	62,0	49,0
Tomate de árbol	u. grande	81,3	72,4
Toronja	unidade	351,4	231,9
Uvas	unidad pequeña	4,3	4,3
Uvas	unidad mediana	6,6	6,6
Uvilla	unidad	2,8	2,8
<b>Tubérculos</b>			
Camote	unidad	205,5	0,0
Mellico	libra	454,0	454,0
Mellico	unidad grande	25,0	25,0
Mellico	unidad mediana	12,8	12,8
Mellico	unidad pequeña	8,0	8,0
Papa	unidad pequeña	33,5	24,8
Papa	unidad pequeña	38,5	31,6

Papa	u. mediana	80,1	65,7
Papa	u. grande	147,9	121,3
Papa	libra	454,0	349,6
Papa nabo	unidad grande	318,0	257,6
Papa nabo	unidad mediana	147,0	117,6
Papa nabo	unidad pequeña	71,0	51,1
Yuca	unidad mediana	476,0	333,2
Yuca	u. grandes	974,0	681,8
Yuca	libra	454,0	363,2
Yuca	unidad pequeña	265,0	190,8
<b>Cereales</b>			
Arroz flor	puñado	63,0	63,0
Arroz cocido	cuchara grande	17,0	17,0
Arroz cocido	cuchara peque	8,0	8,0
Arroz de cebada	cuchara grande	10,0	10,0
Arroz de cebada	puñado	51,0	51,0
Avena	puñado	65,0	65,0
Avena	cuchara peque	2,0	2,0
Avena	cuchara grande	7,0	7,0
Cerelac	cuchara grande	8,0	8,0
Maicena	cuchara grande	19,0	19,0
Maíz amarillo seco	libra	454,0	454,0
Morocho	cuchara grande	11,0	11,0
Mote	cuchara grande	17,0	17,0
Mote	cuchara peque	11,0	11,0
Pinol	cuchara grande	11,0	11,0
Pinol	cuchara peque	6,0	6,0
Quinoa	taza	185,0	185,0
Quinoa	cuchara grande	30,0	30,0
<b>Pan y pastas</b>			
Bizcochos de sal	unidad	10,0	10,0
Fideo cabello de ángel	1 rollo	88,0	88,0
Fideo cabello de ángel	funda	250,0	250,0
Fideo corbata (grande)	puñado	70,0	70,0
Fideo lazo grande	puñado	64,0	64,0
Fideo lazo, caracol	puñado	60,0	60,0
Fideo margarita	puñado	52,0	52,0
Moncaibas	unidad	59,0	59,0
Pan cachitos	unidad	42,0	42,0
Pan de dulce	unidad pequeña	40,0	40,0
Pan de dulce	unidad grande	75,0	75,0
Pan de leche	unidad	57,0	57,0
Pan de sal redondo	unidad grande	55,0	55,0
Pan de sal redondo	u. medianas	50,0	50,0

Pan de sal redondo	unidad pequeña	40,0	40,0
Pan de agua	unidad	37,0	37,0
Pan cachitos	unidad	51,0	51,0
Pan enrollado	unidad	44,0	44,0
Supan	unidad	30,0	30,0
<b>Grasas</b>			
Aceite	cuchara grande	7,0	7,0
Aceite	cuchara pequeña	4,0	4,0
Aceite	chorro grande	14,0	14,0
Manteca de cerdo	cuchara grande	18,4	18,4
Manteca de cerdo	cuchara pequeña	7,3	7,3
Manteca vegetal	cuchara grande	29,0	29,0
Manteca vegetal	cuchara pequeña	14,0	14,0
Mantequilla	cuchara grande	12,0	12,0
Margarina	cuchara grande	36,0	36,0
Margarina	cuchara pequeña	18,0	18,0
<b>Azúcares</b>			
Azúcar	puñado	39,2	39,2
Azúcar	cuchara grande	15,0	15,0
Azúcar	cuchara pequeña	7,0	7,0
Miel de abeja	cuchara grande	12,0	12,0
Miel de abeja	cuchara pequeña	6,0	6,0
Panela	u medianas	257,0	257,0
Panela	banco	1219,0	1219,0
Panela polvo	cuchara grande	10,0	10,0
<b>Caramelos</b>			
Cocos	unidades	3,0	3,0
Fresas	unidades	4,0	4,0
Frunas	unidades	3,0	3,0
Frutitas	unidades	3,4	3,4
Miel y leche	unidades	4,0	4,0
Relleno	unidades	4,0	4,0
Toffe	unidades	4,0	4,0
<b>Galletas</b>			
Amor	unidades	3,5	3,5
Animalitos	unidades	2,0	2,0
Coco	unidades	8,3	8,3
Daisy	unidades	4,3	4,3
Integral	unidades	14,0	14,0
Konitos	unidades	13,0	13,0
Oreo doble con chocolate	unidades	10,0	10,0
Ritz	unidades	3,0	3,0
Saltinas	unidades	6,7	6,7
Tortas	unidades		0,0

Waffer Amor	unidades	4	3,5
Waffer Isabela	unidades	6,0	6,0
<b>Harinas</b>			
Harina para pastel	cuchara grande	10,0	10,0
Harina de arveja	cuchara grande	10,0	10,6
Harina de cebada	puñado	71,0	71,0
Harina de cebada	cuchara grande	6,0	6,0
Harina de cebada	cuchara pequeña	4,0	4,0
Harina de haba	cuchara grande	10,0	10,0
Harina de maíz	cuchara grande	8,0	8,0
Harina de trigo	cuchara grande	12,0	12,0
Harina de trigo	cuchara pequeña	3,0	3,0
Harina para pastel	cuchara pequeña	6,0	6,0
<b>Otros</b>			
Banasoya	cuchara grande	15,0	15,0
Café Conquistador	funda mediana	23,0	21,9
Café instantáneo	cuchara grande	5,0	5,0
Café instantáneo	cuchara pequeña	2,0	2,0
Canela	raja	0,1	0,1
Canela	sobre	1,0	1,0
Cerelac	cuchara grande	8,0	8,0
Cocoa	cuchara grande	10,0	10,0
Cocoa	cuchara pequeña	5,0	5,0
Fresco solo	sobre	10,0	10,0
Gelatina	cuchara grande	9,4	9,4
Gelatina	cuchara pequeña	4,3	4,3
Gelatina	caja	85,0	85,0
Gelatina preparada	cuchara grande	18,0	18,0
Gelatina preparada	taza	210,0	210,0
Guindas	unidades	4,9	2,8
Pasas	1/2 taza	68,0	67,3
Pasas	10 unidades	8,0	8,0
Pres café	funda pequeña	10,0	8,1
Sopas preparadas	unidad	80,0	73,6
Tang	sobre	35,0	35,0
Tapioca	sobre		0,0
Tapioca	cuchara grande	8,0	8,0
Tapioca	cuchara pequeña	5,0	5,0
Yupi	sobre	45,0	45,0
Yupi	cuchara grande	11,0	11,0
Yupi	cuchara pequeña	5,0	5,0
<b>Espicias</b>			
Ajino moto	sobre	1,0	1,0
Ajo en polvo	sobre	4,0	4,0
Aliños	cuchara grande	11,0	11,0
Anís español	cuchara pequeña	2,6	2,6
Anís estrellado	unidad	1,0	1,0

Clavo de olor	unidad 24	2,6	2,6
Comino polvo	cuchara grande	5,0	5,0
Comino polvo	cuchara pequeña	3,0	3,0
Cubos Maggi	unidad	11,0	11,0
Orégano	cuchara grande	2,0	2,0
Orégano	cuchara pequeña	1,0	1,0
Royal	cuchara grande	7,0	7,0
Royal	cuchara pequeña	4,0	4,0
Royal	punta cuchara	2,0	2,0
Sabora	sobre	3,0	3,0
Sal	cuchara grande	11,0	11,0
Sal	cuchara grande colmada	15,0	15,0
Sal	cuchara pequeña colmada	10,0	10,0
Sal	cuchara pequeña	7,0	7,0

## Anexo 8

### Vigilancia del tratamiento y seguimiento en pacientes con PKU

Grupo de edad	Determinación de fenilalanina	Seguimiento clínico
0 a 2 años	Semanal	Cada mes o 3 meses (c, d)
3 a 9 años	Semanal o quincenal	Cada 3 o 6 meses (d, e, f)
10 a 15 años	Quincenal o mensual	Cada 6 meses (e, f)
Mayor de 16 años	Mensual o bimensual	Anual (e, f)

### Elementos de la evaluación médica de seguimiento:

- Peso, estatura, circunferencia cefálica, estatus general de salud, evaluación neuropsicológica; encuesta dietética de tres días para evaluar ingesta de micronutrientes y tolerancia a fenilalanina.
- Perfil de todos los aminoácidos, vitaminas, minerales y elementos traza, carnitina, calcio y fósforo, biometría hemática, ferritina, albumina, colesterol HDL-y LCL- colesterol, homocisteína, ácidos grasos, ácido metilmalónico sérico. Según indicación médica anualmente y pacientes con poca adherencia.
- Promover alimentación complementaria a la lactancia materna hasta los dos años de edad.
- Evaluar peso, circunferencia cefálica, peso/talla, índice de masa corporal en score z de las curvas percentilares en los primeros cinco años.
- Evaluar índice de masa corporal en las curvas percentilares para 2 a 20 años, para detectar sobrepeso y obesidad.
- Densidad ósea cada dos años.

Fuente: Modificada de la tabla publicada en Demirkol M, Giżewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011; 104: S31-S39<sup>73,74</sup>

## Anexo 9

### Proyecto de Tamizaje Metabólico Neonatal

El tamizaje metabólico neonatal es una acción de medicina preventiva con el propósito de búsqueda de alguna enfermedad existente desde el momento del nacimiento cuyo diagnóstico y tratamiento precoces previenen la discapacidad intelectual y la muerte precoz. La fenilcetonuria es una enfermedad metabólica que se pueden detectar mediante el tamizaje.

#### Proceso de toma de muestra

1. La toma de la muestra se la realiza a partir de las primeras 96 horas de vida del recién nacido; se debe considerar que el RN no debió ser alimentado ya sea por vía enteral o parental al menos una hora antes de la muestra.
2. En los prematuros de menos de 35 semanas de edad gestacional, la toma de la muestra debe realizarse al séptimo día de vida para disminuir los falsos negativos, y podría repetirse una segunda muestra a los 15 días.
3. Cuando el RN llegue fuera del tiempo ideal, se tomará la muestra de igual manera, incluso hasta el primer año de vida.
4. La toma se la realiza de cualquiera de los dos talones del recién nacido. El bebé debe colocarse de forma vertical durante todo el procedimiento y de preferencia apoyado al pecho de quién lo sostenga.
5. Llenar la cartilla de la muestra con los datos requeridos.
6. Preparar el material: lanceta, guantes, algodones, esparadrapo, torre de secado). Lavarse las manos y colocarse los guantes quirúrgicos.
7. Preparar tres torundas de algodón, una húmeda con alcohol y dos secas. Estimular el área dónde se realizará la punción, masajeándola hasta que el pie se encuentre caliente.
8. Desinfectar el área de punción con el algodón húmedo.
9. Realizar la punción con la lanceta y descartar la primera gota con el algodón seco. Sostener el pie sin presionar, la sangre capilar fluirá sola.
10. La gota debe caer en el papel filtro desde una altura aproximada de 3 mm. Colocar la muestra en la torre de secado
11. Presionar con el algodón seco el lugar de la punción, y colocar el esparadrapo

#### Criterios de error de la toma de muestras

Se considera una muestra mal tomada cuando cumple con uno o más de los siguientes criterios y por lo tanto no puede ser procesada en el laboratorio:

1	<b>Muestra insuficiente</b>	La cantidad de la muestra es insuficiente. La gota es muy pequeña y no se puede ponchar
---	-----------------------------	---

2	<b>Tiempo de secado insuficiente</b>	La muestra no tuvo el tiempo suficiente de secado. La muestra está rayada, desgastada, diluída o contaminada
3	<b>Muestra sobresaturada</b>	Dos gotas de sangre se unen o se coloca más de una gota en el mismo círculo.
4	<b>Muestra coagulada</b>	La gota de sangre se coagula antes de llegar al papel filtro
5	<b>Inconsistencia de tiempo</b>	La muestra es de talón y se realizó antes de las 96 horas de vida del recién nacido , o la fecha de nacimiento es igual a la de la toma
Toda muestra mal tomada debe ser repetida inmediatamente!		

## Proceso de análisis de la muestra

1. Una vez que se clasifican las muestras en bien y mal tomadas, se procede a elaborar la hojas de trabajo (*worksheets*) en paquetes de 82 individuos.
2. Se realiza el ponchado de las muestras y de las curvas de calibración para las técnicas que se va a realizar, que en PKU es inmunofluorescencia.
3. Las muestras son procesadas y, de acuerdo a los resultados, se puede determinar si una muestra está elevada, es sospechosa o un caso positivo para la patología, sobre la base del siguiente estándar de laboratorio:

Patología	Concentración mínima detectable	Punto de corte en sangre de talón	Último punto detectable en sangre de cordón
Fenilcetonuria	<30 µmol/L	>240 µmol/L	2760 µmol/L

Muestra elevada: es la primera muestra de un RN cuyos resultados están sobre los niveles de corte, la segunda toma es urgente.

Muestra sospechosa: es la segunda muestra de un RN, cuyos resultados están sobre los niveles de corte. Se inicia tratamiento.

Caso positivo: cuando los resultados se encuentran sobre los niveles de corte en la segunda muestra. Se realiza una nueva toma.

## Manejo de casos positivos

1. Se determina un caso positivo sobre la base de los criterios mencionados anteriormente dentro de esta misma GPC.
2. Se realiza una nueva toma para ser analizada en el extranjero (no hay disponibilidad en el país) mediante la técnica de Espectrometría de Masas en tandém.
3. Simultáneamente se ubica al caso positivo y se provee la medicación necesaria, en PKU se usa fórmulas lácteas sin fenilalanina.

## 14. Glosario

**Ácidos grasos:** de cadena larga poliinsaturados: ácido araquidónico, ácido docosahexaenoico y ácido dihomo- $\gamma$ -linoléico.

**Ácido linoleico:** ácido graso esencial poliinsaturado (PUFA) no sintetizado en el organismo, incoloro o de color pálido, con dos enlaces insaturados, se encuentra en aceite de linaza y cártamo.

**Ácido docohexaenoico:** ácido formado a partir del ácido linolenico, precursor de las prostaglandinas.

**Aminoácidos largos neutros (LNAA):** molécula orgánica con un grupo amino (NH<sub>2</sub>) y un grupo carboxilo (COOH).

**Calcio (Ca):** elemento metálico alcalino-térreo con número atómico 20. Peso atómico 40. Es el quinto elemento más abundante en el cuerpo humano, se concentra en hueso principalmente, menores cantidades en espacio extracelular y tejidos blandos.

**Catecolamina:** compuesto simpaticomimético constituido por una molécula de catecol y la porción alifática de una amina. Si se produce en el cuerpo actúa como transmisor. Ejemplo: dopamina, adrenalina y noradrenalina.

**Coefficiente intelectual:** relación matemática entre factores que pueden utilizarse para medir o valorar una característica determinada bajo condiciones específicas.

**Energía:** capacidad para realizar un trabajo o una actividad vigorosa. La energía humana se expresa como contracción muscular y como producción de calor. La energía química hace referencia a la energía que se libera de una reacción química.

**Falla de tratamiento:** respuesta subóptima al tratamiento, reducción en la fenilalanina plasmática no satisfactoria (< 30%) posterior a la institución del tratamiento.

**Fármaco nutrición:** terapia en la que se administra nutrientes para efectos específicos, independientes de la nutrición.

**Fenilcetonuria:** error congénito del metabolismo de aminoácidos, con patrón de herencia autosómica recesivo, que se caracteriza por el incremento de la fenilalanina y sus metabolitos en la sangre y líquidos corporales del organismo.

**Fenilalanina:** aminoácido esencial para el crecimiento y desarrollo normal de lactantes y niños y para el metabolismo proteico normal durante toda la vida.

**Fenilalanina Amonio Liasa Pegilada A Recombinante (PEG-PAL):** enzima de origen vegetal que degrada la fenilalanina a amonio y ácido transcinámico, productos que pueden ser eliminados por orina. La proteína ha sido recubierta por una capa glucídica (pegilada, peg-PAL), que reduce la formación de anticuerpos.

**Fenotipo:** características observables completas de un organismo o grupo. Grupo de organismos que tienen un aspecto similar entre sí.

**Gasto energético:** energía consumida por el trabajo o la actividad corporal durante un período completo.

**Genotipo:** dotación genética de un individuo sobre la base de sus genes, puede ser homocigoto dominante, heterocigoto y homocigoto recesivo.

**Gluconeogénesis:** formación de glucógeno a partir de ácidos grasos y proteínas, en lugar de carbohidratos.

**Grasas:** sustancia constituida por lípidos o ácidos grasos.

**Hiperfenilalaninemia:** incremento en la concentración de fenilalanina en sangre. Probablemente secundaria a posibles defectos en el metabolismo de la fenilalanina.

**Hierro:** elemento metálico esencial para la síntesis de hemoglobina. Se utiliza como hematógeno en sales y complejos.

**Hidratos de carbono:** elemento de un grupo de compuestos orgánicos en el que los más importantes son el azúcar, almidón, celulosa y caucho. Principal fuente de energía de las funciones orgánicas y necesarias para el metabolismo de otros nutrientes.

**Índice de masa corporal:** fórmula para determinar obesidad. Se calcula a partir de dividir el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su estatura en metros.

**Inmunoglobulina IgA:** una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo. Principal anticuerpo de las mucosas de intestino, bronquios, saliva y lágrimas. Presente en todas las secreciones del organismo.

**Insoluble:** incapaz de disolverse en un determinado solvente.

**Lactoferrina:** proteína fijadora de hierro presente en los gránulos de los neutrófilos.

**Lactoalbúmina:** proteína simple presente en la leche.

**Leche humana:** líquido secretado por las glándulas mamarias del ser humano. Alimento básico que contiene carbohidratos, proteínas, grasas en suspensión, calcio, fósforo, vitamina A, riboflavina, niacina, tiamina y, cuando la leche está enriquecida, vitamina B.

**Lisozima:** enzima con acciones antisépticas. Presente en los granulocitos y monocitos, saliva, sudor, leche materna y lágrimas.

**Micronutrientes:** compuestos orgánicos o elementos químicos necesarios sólo en mínimas cantidades para los procesos fisiológicos del organismo (yodo, zinc).

**Minerales:** en nutrición, mineral denominado por el nombre del metal, no metal, radical o fosfato, en lugar del compuesto del que forma parte.

**Nitrógeno amino-acídico:** cantidad de sustancia nitrogenada presente en sangre en forma aminoácida.

**Obesidad:** aumento anormal de la proporción de células grasas, especialmente en las vísceras y en el tejido subcutáneo del cuerpo. Cuando el peso corporal supera en un 20% el peso ideal para la edad, sexo, peso, talla y hábito corporal.

**Oligoelementos:** elemento esencial para la nutrición o los procesos fisiológicos. Prácticamente indetectable a la detección.

**PKU clásica:** fenilcetonuria clásica.

**PKU atípica:** fenilcetonuria atípica.

**Puntuación z:** distancia a lo largo de la escala horizontal de la distribución normal estándar. Determina si una observación es posible que ocurra con bastante frecuencia o si es improbable.

**Rango terapéutico (RT):** como la concentración plasmática de un fármaco, con la cual el 80 por 100 de los sujetos se encuentran libres de síntomas y no presentan efectos tóxicos.

**Sapropterina:** el cofactor de la hidroxilasa de fenilalanina.

**Seguimiento metabólico:** evaluación de los controles bioquímicos en una determinada enfermedad.

**Sobrepeso:** peso corporal superior al normal después de ajustarlo teniendo en cuenta la altura, complexión corporal y la edad.

**Tetrahidrobiopterina:** cofactor no proteico que se sintetiza a partir de guanosín trifosfato (GTP) a través de tres reacciones enzimáticas.

**Tolerancia farmacológica:** proceso de adaptación celular a determinada sustancia farmacológicamente activa de forma que son necesarias dosis cada vez mayores para producir los mismos efectos fisiológicos.

**Tirosina:** aminoácido sintetizado en el cuerpo, sintetizado a partir del aminoácido esencial fenilalanina. Presente en la mayoría de las proteínas, es un precursor de la melanina y de varias hormonas como la adrenalina y la tiroxina.

**Vitaminas:** compuesto orgánico esencial para el normal funcionamiento fisiológico y metabólico del organismo.

**Vitamina D:** vitamina liposoluble relacionada con los esteroides y esencial para la formación de huesos y dientes, para la absorción de calcio, fósforo y magnesio en el aparato gastrointestinal.

## 15. Abreviaturas

<b>AA :</b>	aminoácido
<b>BH4 :</b>	tetrahidrobiopterina
<b>CI:</b>	coeficiente intelectual
<b>DS :</b>	desviación estándar
<b>ECA:</b>	ensayo clínico aleatorizado
<b>EU:</b>	estados Unidos
<b>FA :</b>	fenilalanina
<b>FAO:</b>	Food and Agriculture Organization
<b>GET:</b>	gasto energético
<b>GER:</b>	gasto de energía en reposo
<b>LNAA :</b>	aminoácidos largos neutros
<b>mg/dL:</b>	miligramos por decilitro
<b>µmol/L:</b>	micromolas por litro
<b>NIH:</b>	Human National Institut
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PHA:</b>	fenilalanina hidroxilasa hepática
<b>PHE:</b>	fenilalanina
<b>Phe/Thyr:</b>	relación fenilalanina-tirosina
<b>PKU:</b>	fenilcetonuria
<b>Tyr:</b>	tirosina

## 16. Referencias:

1. Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum. Mutat.* 2007, 28: 831-45
2. Zurfluh MR, Zschocke, J, Lindner, M, Feillet F, Chery, C., Burlina, A., Stevens, RC, Thony, B., Blau, N. Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum. Mutat.* 2008, 29: 167-75
3. Blau, N., van Spronsen, FJ, Levy, HL fenilcetonuria. *Lancet* 2010, 376: 1417-27
4. Scriver C. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants, by Robert Guthrie and Ada Susi, *Pediatrics*, 1963;32:318-343. *Pediatrics* 1998; 102:236-7
5. Levy HL. Phenylketonuria: old disease, new approach to treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:1811-3
6. Genetics Home Reference. (2012). *Phenylketonuria*. Retrieved June 22, 2012, from <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=phenylketonuria>
7. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/PAH>
8. <http://www.guiametabolica.org/informacion/genetica-de-la-fenilcetonuria-e-hiperfenilalaninemia?enfermedad=80>
9. Mitchell JJ. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-.2000 Jan 10 [updated 2013 Jan 31].
10. Woo, SL, Lidsky, A., Law, M, Kao, FT. Regional mapping of the human phenylalanine hydroxylase gene and PKU locus to 12q21-qter. *Am. J. Hum. Genet.*
11. Mitchell, J.J. y Scriver, C.R. (2010). Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Gene Reviews*. En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=pku>
12. Bartolomé, K., Olek, K., Trefz, F. heterocigotos compuestos en hiperfenilalaninemia. *Hum. Genet.* 1984; 65: 405-6
13. DiLella, AG, Kwok, SCM, Ledley, FD, Marvit, J., Woo, SLC. Estructura molecular y mapa polimórfica del gen de la fenilalanina hidroxilasa humana *Biochemistry*. 1986; 25: 743-9

14. Eisensmith, RC, Woo, SLC base molecular de la fenilcetonuria y hiperfenilalaninemias relacionados: mutaciones y polimorfismos en el gen de la fenilalanina hidroxilasa humana. *Hum. Mutat.* 1992, 1: 13-23
15. <http://www.pahdb.mcgill.ca>
16. Hellekson KL, Declaración de Consenso del NIH sobre la fenilcetonuria, *Am Fam Physician.* 2001 Apr 1;63(7):1430-32.
17. Screening, Technology, and Research in Genetics. (2007). *Amino acid disorders: Phenylketonuria [Fact sheet]*. En: <http://www.newbornscreening.info/Parents/aminoaciddisorders/PKU.html#8>
18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>
19. Chiesa A. Miembro de la Fundación de Endocrinología Infantil (FEI). Programa anual de actualización en nutrición clínica y dietoterapia. Conferencia "Pesquisa Neonatal y evolución del paciente PKU" Hospital Alemán, Buenos Aires, agosto de 2004.
20. 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
21. Gutierrez M y Barrera L. Errores Innatos del Metabolismo. Pontificia Universidad Javeriana. 2011, CD Interactivo
22. Boutelle KN et al. Fast food family meals: relationships with parent and adolescent food intake, home food availability and weight status. *Public Health Nutr* 10: 2007: 16-23
23. <http://www.pkunews.org/about/question.htm>
24. Larson NI et al. Family meals during Adolescence are Associated with Higher Diet Quality and Healthful Meal Patterns during Adulthood. *J Amer Diet Assoc.* 107: 2007: 1502-10
25. Gregory, DM, Sovetts, D., Clow, CL, Sriver, CR Plasma valores de aminoácidos libres en los niños y adolescentes normales. *Metabolismo* 35: 1986: 967-69
26. Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, François B, Michiels L, Ullrich K, Hoffmann GF, Burgard P, Schmidt H, Meli C, Riva E, Dianzani I, Ponzzone A, Rey J, Güttler F. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet.* 1998;63:71-9.

27. Koch, R., Trefz, F. y Waisbren, S. (2010). Psychosocial issues and outcomes in maternal PKU. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2010:209, S68-S74.
28. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/867/diagnosis/criteria.html>
29. Hennermann JB, Loui A, Weber A, Mönch E. Hyperphenylalaninemia in a premature infant with heterozygosity for phenylketonuria. *J Perinat Med*. 2004; 32: 383–5
30. Chace DH, Sherwin JE, Hillman SL, Lorey F, Cunningham GC. Use of phenylalanine-to-tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry to improve newborn screening for phenylketonuria of early discharge specimens collected in the first 24 hours. *Clin Chem*. 1998; 44:2405–9
31. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly SW, Valle D, eds; Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, assoc eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:1667-724
32. Donlon J, Levy H, Scriver. Hiperfenilalaninemia. La deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 200
33. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*. 2011;104 Suppl:S2–9
34. Güttler F, Guldberg P. Mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2000;159 Suppl 2:S150–3
35. Zschocke J, Hoffmann GF. PAH gene mutation analysis in clinical practice--comments on mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2000; 159 Suppl 2:S154–5
36. Santos LL, Fonseca CG, Starling AL, Januário JN, Aguiar MJ, Peixoto MG, Carvalho MR. Variations in genotype-phenotype correlations in phenylketonuria patients. *Genet Mol Res*. 2010; 9:1–8
37. Bernegger C, Blau N. High frequency of tetrahydrobiopterin-responsiveness among hyperphenylalaninemias: a study of 1,919 patients observed from 1988 to 2002. *Mol Genet Metab*. 2002; 77:304–13

38. Trefz FK, Scheible D, Götz H, Frauendienst-Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32:22–6.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG committee opinion number 449: Maternal phenylketonuria. Washington, DC, 2009
40. Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr.* 2004; 144:235–9
41. Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:374–82
42. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search\\_Simple.php?Ing=ES](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?Ing=ES)
43. <http://www.aafp.org/afp/2001/0401/p1430.html>
44. Scriver, CR., Gregory, D. M., Sovetts, D., Clow, C. L., Tissenbaum, G. Normal plasma free amino acid values in adults: the influence of some common physiological variables. *Metabolism* 34: 1985:868-73
45. MSP-Vicepresidencia de la República. Programa Nacional de Tamizaje Neonatal. Protocolo de Tamizaje Metabólico Neonatal, 2011:36-37
46. <http://www.mayoclinic.com/health/phenylketonuria/DS00514/DSECTION=treatments-and-drugs>
47. Feillet F, Agostoni C. Nutritional issues in treating phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 659–64
48. Pietz J, Dunkelmann R, Rupp A, Rating D, Meinck HM, Schmidt H, Bremer HJ. Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1998;157:824–30
49. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, Levy H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab.* 2007;92: 63–70.
50. Antshel KM. ADHD, learning, and academic performance in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010; 99 Suppl 1:S52–8.

51. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010;99 Suppl 1:S59–63
52. Simon E, Schwarz M, Roos J, Dragano N, Geraedts M, Siegrist J, Kamp G, Wendel U. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes.* 2008; 6:25
53. Ruiz Pons M., F. Sánchez-Valverde Visus, J. Dalmau Serra. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Madrid. ERGON. 2004
54. [http://www.alimentacion.org.ar/index.php?option=com\\_content&id=284:la-fenilcetonuria-pku&Itemid=72](http://www.alimentacion.org.ar/index.php?option=com_content&id=284:la-fenilcetonuria-pku&Itemid=72)
55. Couce Pico M<sup>a</sup> Luz y Camba Garea. M<sup>a</sup> José. Alimentación en las Aminoacidopatías de (Universidad de Santiago de Compostela), disponible en: <http://hipoproten.com/blog/tabla-de-contenido-de-fenilalaninaproteinas-totales-de-alimentos-frescos>, 2013
56. Blau N, Erlandsen H. The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2004;82:101-11
57. Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G, Korall H, Blau N. Long-term treatment of patients with mild and classical phenylketonuria by tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab.* 2005;86 Suppl 1:S75–80
58. Erlandsen H, Pey AL, Gámez A, Pérez B, Desviat LR, Aguado C, Koch R, Surendran S, Tyring S, Matalon R, Scriver CR, Ugarte M, Martínez A, Stevens RC. Correction of kinetic and stability defects by tetrahydrobiopterin in phenylketonuria patients with certain phenylalanine hydroxylase mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101:16903–8
59. Van Spronsen F, Enns G. Future treatment strategies in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2010; 99:S90–S95.
60. National Institute of Health. Consensus Statement. Phenylketonuria: Screening and Management, 2000; 17(3): 1-33.
61. Demirkol M, Giżewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2011; 104: S31–S39
62. Lindegren ML, Krishnaswami S, Fonnesebeck C, Reimschisel T, Fisher J, Jackson K, Shields T, Sathe NA, McPheeters ML. Adjuvant Treatment for Phenylketonuria (PKU). Comparative Effectiveness February 2012. Review 56. Consultado en febrero de 2012 en: [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm)

63. Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, Chalmers. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53:179-186
64. Camfield CS, Joseph M, Hurley T, et al. Optimal management of fenilalaninanylketonuria: a centralized expert team is more successful than a decentralized model of care. *J Pediatr*. 2004; 145: 53-7
65. Poustie VJ, Rutherford P. Administración de suplementos de tirosina para la fenilcetonuria. *Cochrane Database Syst Rev*.2010; Jan 20(1):CD001304
66. Rutherford P, Poustie VJ. Sustitutos proteicos para niños y adultos con fenilcetonuria (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd.
67. Ruiz-Pons M, Santana-Vega C, Trujillo-Armas R, Sánchez-Valverde F, Dalmau-Serra J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (II). *Acta Pediatr Esp* 2002; 60: 393-401
68. Wappner R, Cho S, Kronmal A, Schuett V, Seashore R. Management of Phenylketonuria for Optimal Outcome: A Review of Guidelines for Phenylketonuria Management and a Report of Surveys of Parents, Patients, and Clinic Directors. *American Academy of Pediatrics* 2012: 4-9.
69. MacDonald A, Rocha J, van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*.2011(104):10–8
70. Ogier E, Abadie V, Feillet F, Parscau L. Management of Phenylketonuria and Hyperphenylalaninemia. *J Nutr*. 2007; 137: 1561S–1563S
71. Manual del Programa de alimentación complementaria del niño con fenilcetonuria. MSP - Chile 2003
72. Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. *BMJ* 1999; 3:18:593-59
73. Muntau AC, Röschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, Roscher AA. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med*. 2002;347:2122–32
74. Linder M. Treatment of phenylketonuria variant: European recommendations. Blau N, ed. *PKU and BH4 – Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin*. Heilbronn, Germany: SPS Verlagsgesellschaft; 2006:180-7



ISBN 978-9942-07-533-8



9 789942 075338



Ministerio  
de Salud Pública