



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

## MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FENILCETONURIA. PRESENTACIÓN DE SERIE DE CASOS Y REVISIÓN NARRATIVA

### TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
SUBESPECIALISTA EN:  
**NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:  
**DR. BORIS EDUARDO CALLE ULLOA**

ASESORES DE TESIS:  
DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA  
DR. CARLOS JIMENEZ GUTIERREZ

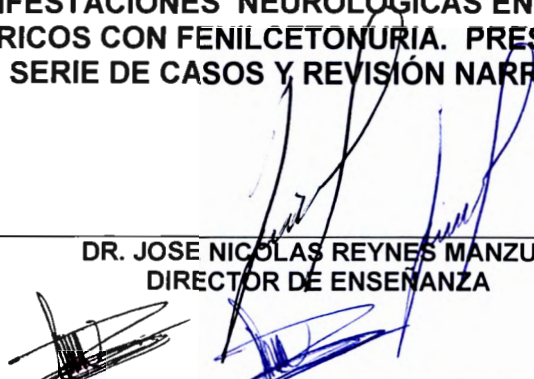


MÉXICO, D.F.

2008

PARA SUBESPECIALIDADES:

**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON FENILCETONURIA. PRESENTACION DE  
SERIE DE CASOS Y REVISIÓN NARRATIVA**

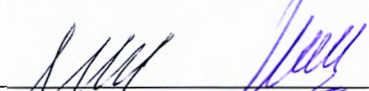


---

**DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA  
JEFA DEL DEPARTAMENTO PRE Y POSTGRADO**



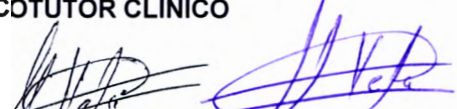
---

**DRA. MATILDE RUIZ GARCIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y TUTOR CLINICO**



---

**DRA. GLORIA HERNANDEZ ANTUNEZ  
COTUTOR CLINICO**



---

**DRA. MARCELA VELA AMIEVA  
TUTOR EN GENÉTICA**



---

**M. EN C. CARLETT RAMÍREZ FARIAS  
COTUTOR EN GENÉTICA**



---

**DR. CARLOS JIMÉNEZ GUTIERREZ  
TUTOR EPIDEMIOLÓGICO, METODOLÓGICO Y  
ESTADÍSTICO**

## **AGRADECIMIENTO**

A la Dra. Matilde Ruiz García por sus enseñanzas y su apoyo incondicional en mi formación profesional.

Al Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez por su valiosa colaboración en la búsqueda e identificación y en el desarrollo de la presente investigación.

A mi esposa Daniela por su paciencia y amor.

# INDICE

Contenido	Paginas
I. Carátula	1
II. Agradecimiento	3
III. Índice de contenido	4
IV. Resumen	5
V. Antecedentes	6
VI. Justificación	10
VII. Objetivos	11
VIII. Metodología	
Criterios para la valoración de los estudios de esta revisión	11
IX. Estrategia de búsqueda para identificación de los estudios	12
X. Métodos de la revisión	13
XI. Calidad Metodológica	14
XI. Resultados: síntesis y descripción de los estudios	
a) Estudio Transversal	16
b) Estudio de Casos Clínicos	17
c) Estudios de Revisión Narrativa	18
XII. Descripción de los resultados y calidad metodológica	23
XIII. Resultados de la serie de casos estudiados	24
XIV. Discusión	30
XV. Conclusiones de los autores	
a) Implicaciones para la practica clínica	35
b) Implicaciones para la toma de decisiones políticas	36
XVI. Recomendaciones	37
XVII. Bibliografía	38

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

**ANTECEDENTES:** La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad congénita de herencia autosómica recesiva, en la que existe el déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa, que produce lesión del sistema nervioso central (SNC). La incidencia mundial es de 1:20000 recién nacidos vivos. (1,2) El tratamiento es a base de dieta con restricción de fenilalanina que debe mantenerse para toda la vida para prevenir el deterioro intelectual. (3,4)

**OBJETIVO GENERAL:** Identificar las manifestaciones clínicas neurológicas de pacientes con PKU y presentar una serie de casos.

**ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICACION DE LOS ESTUDIOS:** Se identificaron los estudios al realizar una revisión de la literatura acerca de las manifestaciones neurológicas para PKU mediante la búsqueda electrónica en varias bases de datos (MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, LILACS, PubMed) utilizando las palabras fenilcetonuria (phenylketonuria) o "manifestaciones neurológicas y fenilcetonuria" (neurologic manifestations AND phenylketonuria) con límites en inglés y español de enero de 1970 a 2007. Únicamente se consideraron artículos realizados en humanos en los cuales se incluyeran a pacientes con PKU. Adicionalmente, una búsqueda manual de algunas referencias de artículos y revisiones recientes para complementar la búsqueda electrónica, así como la revisión de capítulos de libros de consulta relacionados con EIM.

**MÉTODOS DE LA REVISIÓN:** Debido al tipo de diseño de estudios de la literatura disponible y revisada sobre la PKU se realiza una revisión cuyos criterios o variables son definidos por los autores y elegidos por conveniencia, y son: Autores, Año de publicación, País, Diseño del estudio, Características de los pacientes, asociaciones principales, procedimiento diagnóstico, intervenciones, tratamiento y grado de evidencia. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que acuden al Servicio de Genética de la Nutrición y al Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría y que tienen el diagnóstico de PKU e HFA Hiperfenilalaninemia y se analizaron las características clínicas

**RESULTADOS PRINCIPALES:** Los años de búsqueda son desde 1970 al 2007.

Los países en donde se realizaron los trabajos son desarrollados y subdesarrollados, el diseño de estudio que predomina son casos clínicos y revisión narrativa. Se identifica 1 estudio transversal, 1 caso clínico, 3 revisiones narrativas en poblaciones pediátricas y 1 caso clínico combina niños y adultos. Además este documento ofrece información clínica de una serie de casos de pacientes con PKU.

## ANTECEDENTES

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva perteneciente al grupo de los ECM (errores congénitos del metabolismo) de los aminoácidos. Es un padecimiento poco frecuente que se caracteriza por producir un incremento de FA (fenilalanina) que al no poder metabolizarse se acumula en sangre y produce efectos perjudiciales en el sistema nervioso central (SNC) lo que a su vez produce retraso mental severo (RMS) y espectro autista.

La PKU tiene una distribución mundial, su incidencia varía considerablemente en el mundo, las tasas más altas se presentan en Irlanda 1 x 4.000 nacidos vivos y Turquía 1 x 2.500 recién nacidos. (5, 6,7) En Europa del Norte y España la incidencia es de 1 x 10.000 recién nacidos. (8) En Europa Oriental las tasas en Estonia y Hungría: 1 x 6.000 (9), 1 x 9.000 (10) nacidos vivos respectivamente. En Finlandia, Japón y Tailandia las tasas aproximadas son: 1 x 100.000 (11), 1 x 108.000 (12) y 1 x 212.000 (13) recién nacidos respectivamente. Con una incidencia de 1 x 10.000 o 15.000 nacidos vivos, en EEUU y Canadá. (14) En Cuba la incidencia es de 1 x 45 a 50.000 y en Brasil es de 1 x 30.000 a 35.000 recién nacidos (15). En Chile es de 1 x 18.000 recién nacidos. (16) En México la incidencia para la PKU es de 1 x 20.000 recién nacidos. (17) (Cuadro 1). Es una enfermedad que muestra una mayor incidencia en la raza caucásica. (5, 6,7). No se ha logrado dilucidar en forma precisa el por que la alta prevalencia de PKU en los países de Europa en relación con los países Latinoamericanos.

<b>CUADRO 1. INCIDENCIA MUNDIAL DE FENILCETONURIA</b>		
<b>País</b>	<b>Incidencia</b>	<b>Referencia</b>
Irlanda	1 x 4.000	5,6,7
Turquía	1 x 2.500	5,6,7
Europa Norte y España	1 x 10.000	8
Europa Oriental, Estonia	1 x 6.000	9
Hungría	1 x 9.000	10
Finlandia	1 x 100.000	11
Japón	1 x 108.000	12
Tailandia	1 x 212.000	13
EE.UU. y Canadá	1 x 10.000 o 15.000	14
Cuba	1 x 45.000 o 50.000	15
Brasil	1 x 30.000 a 35.000	15
Chile	1 x 18.000	16
México	1 x 10.000	17

Por frecuencia la PKU ocupa el segundo lugar como ECM después de hipotiroidismo en México. (7) Actualmente el gen de la fenilalanina hidroxilasa se ha clonado y secuenciado y se han identificado cerca de 300 mutaciones causantes de la enfermedad, con una gran asociación entre el tipo de mutación y su forma fenotípica. (Cuadro 2).

<b>CUADRO 2. METABOLISMO DE LA FENILALANINA</b>		
<b>Precursor</b>	<b>Enzima/Proceso</b>	<b>Producto</b>
Fenilalanina	Fenilalanina	Tirosina
Tirosina	Fenilalanina hidroxilasa	Fenilalanina

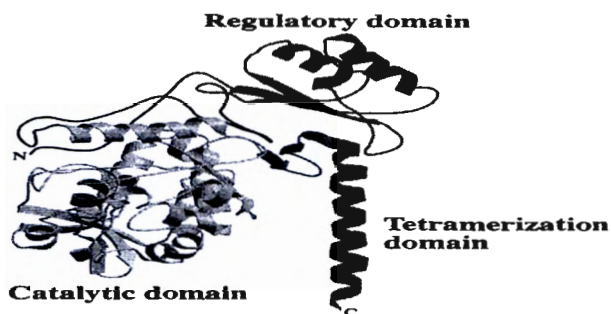
La mutación genética más frecuente encontrada por estudios moleculares esta en el cromosoma 12 entre q22 y q24 y; está constituido por 13 exones y una región VNTR (variable number of tandem repeats) en el extremo 3' no traducible, dando un producto génico de 452 aminoácidos (51 kDa) con diferentes dominios homólogos en las hidroxilasas de tirosina y de triptófano. (Cuadro 3).

<b>CUADRO 3. ENZIMAS INVOLUCRADAS EN EL METABOLISMO DE LA FENILALANINA</b>			
<b>(Modificado de: Blau y Blaskovics 1996)</b>			
<b>Enzima</b>	<b>Número E.C.</b>	<b>OMIM</b>	<b>Locación del cromosoma</b>
1.1 – FAH	1.14.16.1	261600	12q22-q24.1
1.2 - GTPCH	3.5.4.16	233910; 600225	14q22.1-q22.2
1.3 – PTPS	4.6.1.10	261640	11q22.3-q23.3
1.4 – SR	1.1.1.153	182125	2p13
1.5 – PCD	4.2.1.96	264070; 126090	10q22
1.6 – DHPR	1.6.99.7	261630	4p15.3

La enzima fenil alain hidroxilasa es homoligomérica y funciona alternando conformaciones de dímero y tetramero (Figura 1). A lo largo de todo el gen (100 kb) se han detectado más de 500 mutaciones a nivel mundial, con una amplia distribución en las distintas poblaciones humanas. Casi el 50% de los pacientes del norte de Europa tiene la IV12+1G>A, y la R408W y en población hispana las más predominantes son la V388M y la IVS10-11G>A. En México se han realizado pocos estudios acerca del espectro mutacional de esta población; en los 7 pacientes (14 alelos) en que se buscó la mutación IVS10-11G>A se encontró en 5 alelos. Esta mutación se ha encontrado también en países del Mediterráneo como España (20%), Italia (12%) y Turquía (39%) y en Alemania (38%); sin embargo en México se desconoce el tipo y la frecuencia de las mutaciones encontradas en este gen.

La magnitud y severidad de la lesión de PKU en el SNC esta en relación proporcional a la lesión neuronal y afectación en la mielina; la alteración en la mielinización es secundaria a edema en la sustancia blanca periventricular. La atrofia cerebral y el cambio en la sustancia gris esta desencadenado por el efecto citotóxico producido por la acumulo anormal de la FA.

**Figura. 1. Estructura de la fenilalanina hidroxilasa**



La presentación clínica según Fejerman y cols, inicia en los primeros meses de la vida con vómitos, dificultad alimentaría, eczema, detención del desarrollo psicomotor e irritabilidad, los infantes presentan crisis convulsivas, hipopigmentación cutánea, hiperactividad, retraso psicomotor en grado variable, epilepsia, afectación motora progresiva y conducta autista.(9) No obstante, incluso los pacientes diagnosticados y tratados precozmente pueden presentar diversas alteraciones neurológicas y neuropsicológicas, que causan dificultades leves en el aprendizaje, torpeza motora, temblores, hiperactividad, trastornos del sueño y un coeficiente intelectual inferior a los hermanos y otros pares.

Mundialmente no existen consensos sobre las definiciones clínicas y bioquímicas de PKU, y por lo tanto existe gran disparidad en la nomenclatura de esta enfermedad, por ejemplo HFA, HFA benigna, HFA persistente, atípica, media y moderada, HFA forma no-PKU, PKU moderada, PKU leve, PKU clásica, entre otras, la literatura muestra discrepancias en las clasificaciones, manejo y seguimiento terapéutico a nivel mundial. En la revisión de la bibliografía existen 28 clasificaciones distintas para Hiperfenilalaninemia (HFA) y 23 clasificaciones para PKU.(29)



Aún queda por lograr unificar criterios sobre la clasificación de PKU a nivel mundial, crear pruebas de laboratorio de detección temprana y de fácil realización y continuar con los estudios de genética molecular en relación a las mutaciones que presenta la PKU y su repercusión a nivel cerebral.

La detección temprana de PKU por tamiz neonatal permite ofrecer un tratamiento oportuno y evitar daño irreversible y progresivo del SNC, sin embargo un tratamiento temprano no asegura en todos los casos un desarrollo psicomotor óptimo. El tratamiento tardío, la falta de apego al mismo, y la irregularidad en el control dietético son causas de daño cerebral progresivo.

El tamiz neonatal obligatorio en México no estudia PKU por lo que el diagnóstico no siempre es temprano y la evolución por lo tanto no óptima, con el consecuente desarrollo de manifestaciones neurológicas graves e irreversibles.

Se ha propuesto que esta prueba se la debe de realizar a todo recién nacido de forma rutinaria, en todo el mundo con la finalidad de dar un manejo oportuno y precoz con dieta libre de fenilalanina y así evitar el daño irreversible y progresivo del SNC.

En virtud de que en la mayoría de los países industrializados la identificación de PKU por tamiz neonatal es universal, existe poca información actual de el comportamiento natural de esta entidad y la severidad y diversidad de las manifestaciones neurológicas, por otro lado el tratamiento oportuno modifica las manifestaciones clínicas y tampoco hay información suficiente en la literatura, esto justifica esta revisión de la literatura y la revisión de la serie de casos.

## JUSTIFICACION

Nuestro grupo de trabajo considera que los padecimientos congénitos, dentro de los cuales se encuentran los ECM son causa de grave morbi-mortalidad pediátrica por lo cual, deben de ser una prioridad de investigación en México para poder contribuir a una mejor toma de decisiones clínicas y de asignación de recursos para la atención clínica.

De acuerdo al Programa de Acción de Investigación en Salud (referencia) dentro de las Estrategia 1 se contempla como una prioridad a los "padecimientos congénitos o de origen genético: cardiopatías congénitas, fibrosis quísticas, alteraciones cromosómicas, alteraciones genéticas" y el retraso mental como parte de los "trastornos neuropsiquiátricos". Así mismo, dentro del mapa de ruta la reingeniería de investigación de la actual administración estos padecimientos se ubican dentro de las diez prioridades de investigación en el Instituto Nacional de Pediatría (referencia Doctor. Solomon). Actualmente, la Subsecretaria de Innovación y Calidad esta impulsando la atención universal a algunos padecimientos genéticos como las enfermedades de Gaucher, Fabry, mucopolisacaridosis tipo I (MSPS-I), y Pompe.

La PKU es un ECM que más se atiende en la consulta externa de neurología. En México hay pocos estudios que evalúen el impacto negativo que tiene la PKU a nivel del SNC, y el panorama de los enfermos con PKU es sombrío, ya que el tamiz neonatal para esta enfermedad no es obligatorio, y únicamente se les practica a los niños que nacen en algunos hospitales privados y unidades médicas de PEMEX y el IMSS. Este tamiz se les realiza a menos del 30% de los recién nacidos mexicanos, a diferencia de algunos países de Latinoamérica, que tienen cobertura universal para este trastorno. (16)

Este estudio fortalecerá la línea de investigación de las "enfermedades hereditarias y congénitas", específicamente los proyectos relacionados con fenilcetonuria en el INP y contribuirá a conocer las alteraciones clínicas de los pacientes con PKU e HFA, la frecuencia y distribución en la población mexicana, así como estudios analíticos que contribuyan a estimar el riesgo de presentarlo, la adecuada clasificación diagnóstica, la eficacia de los tratamientos existentes, las variables relacionadas con el apego al tratamiento y el nivel de recomendación clínica de la consejería genética. Adicionalmente

favorecerá el funcionamiento del INP como centro nacional de referencia de niños con errores innatos del metabolismo.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Identificar las manifestaciones clínicas neurológicas de los pacientes con PKU.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Describir las manifestaciones clínicas neurológicas.
2. Identificar las clasificaciones más comunes.
3. Identificar el pronóstico.

## **METODOLOGÍA**

### **CRITERIOS PARA LA VALORACION DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISION.**

#### **Tipos de estudios**

Se revisaron todos los estudios independientemente de su diseño que incluían pacientes con PKU y evaluaban las manifestaciones neurológicas.

Esta estrategia dificulta el análisis de los mismos, sin embargo es necesario realizarla así debido a la escasa información disponible, sobre las manifestaciones neurológicas en PKU.

#### **Tipos de participantes**

Pacientes con PKU de distintos grupos de edad y de ambos sexos

#### **Características de los estudios incluidos**

Se analizaron artículos con información clínica neurológica, genética y radiológica, estudios donde se realizaron intervenciones terapéuticas y de escrutinio diagnóstico y epidemiológico.

Se excluyeron de esta revisión artículos referentes a PKU sin información clínica en humanos.

## ESTRATEGIA DE BUSQUEDA PARA IDENTIFICACION DE LOS ESTUDIOS.

Se identificaron los estudios al aplicar la estrategia de búsqueda general para la PKU y manifestaciones neurológicas en humanos. Esta estrategia incluye:

1. Búsqueda electrónica en varias bases de datos, como fue MEDLINE, EMBASE, CHOCHRANE LIBRARY, LILACS, PubMed, y ARTEMISA.
2. Búsqueda en lista de referencia de artículos referentes a PKU. La fecha de búsqueda mas reciente fue realizada en enero del 2007.
3. El periodo de búsqueda fue de año 1970 al año 2007.
4. Palabras clave: fenilcetonuria (phenylketonuria) o "manifestaciones neurológicas y fenilcetonuria" (neurologic manifestations AND phenylketonuria)
5. Limitantes: Idiomas Ingles y Español. Búsqueda en revistas Indexadas y disponibles en medio electrónico o en bibliotecas en el Distrito Federal, México.

Search	Most	Recer		
<u>#7</u>	Search	"phenylketonurias/psychology"[All Fields]	11:08:09	<u>2</u>
	Limits:	Systematic Reviews		
<u>#6</u>	Search	"phenylketonurias/psychology"[All Fields]	11:07:33	<u>247</u>
<u>#4</u>	Select	1 document(s)	11:00:26	<u>1</u>
<u>#3</u>	Search	(#1) AND (#2)	11:00:15	<u>20</u>
<u>#5</u>	Select	20 document(s)	10:57:25	<u>20</u>
<u>#2</u>	Search	" manifestations neurologic "[All Fields]	10:52:29	<u>8403</u>
<u>#1</u>	Search	"phenylketonurias"[All Fields]	10:50:33	<u>5410</u>

## METODOS DE LA REVISION

Existen distintos métodos por los cuales se realiza una revisión, entre las cuales tenemos la revisión por pares, las listas de evaluación de la calidad metodológica de los estudios, como son CONSORT que se aplica a ensayos clínicos aleatorizados o STROBE que se aplica para estudios observacionales.

En este estudio se realiza una revisión definida por los autores, en los cuales las variables puntos de interés fueron elegidos por conveniencia, citándose a continuación:

1. **Autores:** Se anota el autor principal y sus colaboradores.
2. **Año de Realización:** Referente a la fecha de realización y duración del estudio.
3. **Año de Publicación:** Se identifica el año en el que fue aceptada la publicación y la fecha de publicación.
4. **País:** Área geográfica donde se realiza.
5. **Diseño del estudio:** Se clasificaron en longitudinales, transversales, casos clínicos o series de casos y artículos de revisión.
6. **Características de los pacientes:** Analiza grupo, edad (niños 0 a 18 años), sexo y características sociodemográficas.
7. **Tamaño de la muestra:** Número de pacientes estudiados.
8. **Etiológica sugerida:** Determina la mutación génica
9. **Padecimiento asociados:** Evaluar las alteraciones neurológicas, malformaciones o afectaciones a otros órganos descritas en el artículo, agrupándolas en:
  - a. **Alteraciones Neurológicas:** retraso mental (RM) leve, moderado, severo, profundo, microcefalia, crecimiento intrauterino retardado, retraso motor, crisis convulsivas.
  - b. **Alteraciones Dermatológicas:** hipopigmentación cutánea, eczema.
  - c. **Alteraciones Psiquiátricas:** Imitabilidad, TDAH, tendencias destructivas, auto mutilaciones, impulsividad, ataques incontrolables de agresividad y aislamiento social, autismo.
10. **Diagnóstico:** Se describen clasificaciones utilizadas en base a las cifras de FA en sangre.
11. **Pruebas diagnóstico:** Se numeran el tipo de pruebas bioquímicas utilizadas para establecer el diagnóstico.
12. **Intervenciones:** Enlista el tipo de intervenciones terapéuticas o diagnósticas.
13. **Tratamiento sugerido:** Se analizan los tratamientos propuestos.
14. **Grado de evidencia:** Se identifica el grado de evidencia y de recomendación de cada artículo en relación a la clasificación propuesta por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (19). (Cuadro 4)

<b>Cuadro 4. ESTUDIOS SOBRE TRATAMIENTO, PREVENCIÓN, ETIOLOGÍA Y COMPLICACIONES</b>		
<b>Centre for Evidence Based Medicine, Oxford</b>		
<b>Tipo de Estudio</b>	<b>Grado de recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección	A	1 a
ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)		1 b
Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación		1 c
Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección		2 a
Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento)	B	2 b
Investigación de resultados en salud		2 c
Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección		3 a
Estudios de casos y controles individuales		3 b
Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad	C	4
Nota: *Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D		

## **CALIDAD METODOLOGICA**

Los diferentes diseños en los estudios de investigación hace que estos tengan sesgos o errores sistemáticos que limitan su validez interna y su comparación, sin embargo se ha establecido clasificaciones y jerarquías en los artículos científicos.

A pesar de que no se ha realizado un consenso internacional sobre la clasificación y calidad metodológica de las diferentes publicaciones, existe una propuesta por el centro de medicina basada en evidencia de Oxford que evalúa la calidad metodológica de la literatura científica, y estratifica los estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones, en grados de recomendación ( 1-4) y nivel de evidencia (A-D).(Cuadro 4).

Evaluar un conjunto de artículos de la literatura en función a un objetivo de estudio específico, permite valorar las diferencias cualitativas y cuantitativas de su estructura metodológica y da oportunidad de indicar la validez (interna y externa) de cada uno de los estudios y el conjunto de estudios (heterogeneidad intra e inter estudio). Cuando la heterogeneidad entre los estudios es muy pequeña, la toma de decisiones del profesional

de la salud tendrá un nivel de incertidumbre menor y el paciente será beneficiado dentro de su proceso de atención clínica. El escenario más difícil, es cuando la información es heterogénea y dificulta la toma de decisiones clínicas. La revisión sistemática permite evaluar la calidad metodológica de la literatura de manera eficiente.

Este documento no es una revisión sistemática, ni tampoco una revisión narrativa, representa un modelo híbrido o revisión cualitativa de la literatura que aplica la metodología de la revisión sistemática de la literatura y además ofrece información clínica de una serie de casos de pacientes con PKU.

## RESULTADOS

### RESULTADOS: SINTESIS Y DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

Se dividieron los artículos en función del diseño del estudio: Estudios transversales, casos clínicos, revisión narrativa y artículos de revisión.

#### a) Estudio Transversal

**Autor:** El autor es Miroslaw Bik-Multanowski, Jacek J. Pietrzyk

**Años de realización y duración del trabajo:** Se realiza del 2006 al 2007, con seguimiento de pacientes durante 1 año (de 2006 a 2007)

**Año de publicación del trabajo:** se publicó el trabajo en el 2007.

**País:** Se realiza en Polonia

**Diseño del estudio:** Estudio Transversal

**Característica de los pacientes y tamaño de la muestra:** Se identifica a una población total de 104 pacientes con PKU. Se excluyen pacientes con otros errores congénitos del metabolismo. No se realiza diferenciación entre niños y adultos. En la distribución conforme a edad son pacientes 8 a 29 años de procedencia urbana, de condiciones socio económicas baja y media en centros de tercer nivel de atención.

**Etiología sugerida:** Pacientes con diagnóstico de PKU.

**Asociaciones más frecuentes:** Se compara los valores de FA por espectroscopia a través de IRM en pacientes con PKU y población sana, se encuentra que los pacientes con PKU tienen un pico espectroscópico de FA menor a 1.2mmol, mientras que en su población control no se identifica este aminoácido.

**Clasificación utilizada:** No se identifica ninguna clasificación en el desarrollo del estudio.

**Pruebas diagnósticas:** Se realiza la medición de niveles de fenilalanina a nivel cerebral por medio de un scanner de espectroscopia de resonancia magnética estándar 1.5 Tesla, con un equipo Siemens (SPECT) examinando 25 cm<sup>3</sup> de volumen cerebral con técnica PRESS, supresión de la señal de agua y tiempo de relajación y tiempo eco de 1500/30m/s.

**Intervenciones:** Se realiza 10 controles de niveles de fenilalanina por espectroscopia y adicionalmente concentraciones de fenilalanina a nivel sanguíneo y su relación con rango individual.

**Tratamiento sugerido:** No se identifica ninguno



**Grado de evidencia:** Este artículo se clasifica con un nivel de evidencia 4 y nivel de recomendación clínica C.

## **b) Estudio de casos clínicos**

**Autor:** El autor del artículo revisado es Kalbiye Yalaz, Lale Vanli; Engin Yilmaz; Aysegul Tokatli; Banu Anlar

**Años de realización y duración del trabajo:** Se realiza del 1992 al 1996, con seguimiento de pacientes durante 4 a 10 años (de 1996 a 2006)

**Año de publicación del trabajo:** se publicó el trabajo en el 2006.

**País:** Se realiza en Turquía

**Diseño del estudio:** Casos clínicos

**Característica de los pacientes y tamaño de la muestra:** Se identificaron a un total de población de 146 pacientes. La edad de los pacientes fue de 1 a 48 meses de edad no hacen identificación del género, de nivel socioeconómico medio y bajo, con una procedencia urbana y rural, en un centro de tercer nivel.

**Etiología sugerida:** Pacientes con diagnóstico de PKU.

**Asociaciones más frecuentes:** Se identifica retraso mental, hiperactividad y comportamiento estereotipado como las alteraciones más frecuentes. El RM se presenta en el 67% en el grupo que cumple el tratamiento dietético y en el 100% en el que no cumple el tratamiento dietético. Ningún paciente tratado después de los 12 meses de vida presentó un coeficiente intelectual normal. Estadísticamente, la diferencia en los coeficientes intelectuales fue significativa entre los pacientes tratados en los primeros 2 meses ( $P < .0005$ ). Entre los pacientes de 5 a 9 años de edad, que recibieron tratamiento temprano su coeficiente intelectual es mayor a 69, con alteraciones viso espaciales identificadas en la prueba de Stanford-Binet.

El retraso motor, la hipotonía y la hiporreflexia se observaron en 33 casos (22%), incluso en los tratados antes de 2 meses (21%). La hipertonia se observó en 12 (8%) casos y temblor de acción en las manos en 16 niños (11%). Microcefalia se observó en menos del 50% de los pacientes. El genotipo para las tres mutaciones más comunes se realizó en 123 pacientes y mostró homocigotos IVS10nt-11g una en 18 casos (14,6%), L48S en 4 casos (3,2%), y R261Q en 3 casos (2,4%). Heterogeneidad se observó en 27 casos (22%).

**Clasificación utilizada:** Se dividieron a los pacientes en cinco grupos de acuerdo con la edad en que inició el tratamiento: 0 a 2 meses, de 2 a 12 meses, 12 a 48 meses, plazo máximo de 48 meses, y la ausencia de tratamiento. Se compararon las características clínicas entre los grupos de tratamiento utilizando el chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher.

**Pruebas diagnósticas:** Se identifican en este estudio como método de valoración la utilización de pruebas psicométricas como la de Stanford-Binet, la prueba de Inteligencia

de Wechsler-Revisada (WISC-R), o prueba de Bayley de desarrollo infantil y de la niñez y la prueba de Valoración de Autismo.

Además en el departamento de biología médica de la Universidad de Hacettepe-Turquía se realizó el análisis de mutaciones encontrando como las más frecuentes: IVS10nt546, L48S, y R261Q.

**Intervenciones:** Todos los pacientes entraron en un programa de tratamiento dietético libre de fenilalanina y se realizó un seguimiento de 4 a 10 años.

**Tratamiento sugerido:** No se identifica ninguno

**Grado de evidencia:** Este artículo se clasifica con un nivel de evidencia 4 y nivel de recomendación clínica C.

### **c) Estudio de casos clínicos**

**Autor:** El autor del artículo revisado es Colombo C., Troncoso L, Raimann E, Perales C, Barros T, Cornejo V.

**Años de realización y duración del trabajo:** Se realiza del 1973 a 1985, sin seguimiento de pacientes.

**Año de publicación del trabajo:** se publicó el trabajo en el 1988

**País:** Se realiza en Chile

**Diseño del estudio:** Casos clínicos

**Característica de los pacientes y tamaño de la muestra:** Se identificaron a un total de 44 pacientes pediátricos. La edad de los pacientes fue de 0 meses a 11 años, no mencionan la proporción entre sexo, tampoco el nivel socioeconómico ni de su procedencia, son valorados en un centro de tercer nivel.

**Etiología sugerida:** Pacientes con diagnóstico de PKU.

**Asociaciones más frecuentes:** Se identifica en el grupo de pacientes estudiados las siguientes alteraciones el promedio de edad al confirmar PKU fue de 3 años 11 meses (rango 11 meses a 12 años). Las madres notan retraso del desarrollo psicomotor a los 8 meses de edad. El 13% con consanguinidad, en 4,5% antecedentes de trastorno del aprendizaje y en el 2,2% retraso mental con síndrome de Down, Síndrome de Turner y sordomudez.

El motivo de consulta fue en el 90% por retraso psicomotor, asociado a convulsiones 9%, retraso mental 4,5%, retraso del lenguaje 4,5%, no se obtuvo información en 4,% de los casos. En el examen físico todos los niños presentaron una piel muy blanca, 64% cabello claro, 32% ojos claros, 34% eczemas, el olor a humedad 86%, hiperactividad 68%, irritabilidad 68%: 43% hipotonía con hiperreflexia y 94% retraso psicomotor.

**Clasificación utilizada:** No se identifican en este estudio.

**Pruebas diagnósticas:** Se identificó como método de valoración la utilización de pruebas de evaluación de desarrollo utilizando la escala Binet-Kuhlman y Gessell, demostrando retraso del desarrollo psicomotor leve y moderado en el 11,8% coeficiente intelectual limítrofe 5,8%; retraso mental leve 26,5%, retraso mental moderado 14,7% retraso mental severo 32,4%.

**Intervenciones:** Todos los pacientes fueron positivos a las reacciones de cloruro ferrico y 2-4 dinitrofenilhidrazina, y la cromatografía en papel de aminoácidos demostró concentraciones elevadas de fenilalanina mayores de 20 mg% en todos los pacientes. Se demostró que se logra una inteligencia dentro de límites normales solo en aquellos niños que inician un tratamiento nutricional antes de los 3 meses de vida. Idealmente este debe hacerse en los primeros días de vida ya que los niveles elevados de fenilalanina son neurotóxicos para el sistema nervioso en desarrollo.

**Tratamiento sugerido:** No se identifica ninguno

**Grado de evidencia:** Este artículo se clasifica con un nivel de evidencia 4 y nivel de recomendación clínica C.

#### **d) Estudio de revisión narrativa**

**Autor:** El autor del artículo revisado es Schweitzer Krantz, S; Burgard, P

**Años de realización y duración del trabajo:** Se realiza del 1993 al 2000.

**Año de publicación del trabajo:** se publicó el trabajo en el 2000.

**País:** Se realiza en República Checa, Dinamarca, Francia, Alemania, Gran Bretaña, Hungría, Irlanda, Polonia, la República Checa y los Estados Unidos.

**Diseño del estudio:** Revisión Narrativa

**Característica de los pacientes y tamaño de la muestra:** No identifican un grupo poblacional, determinan que las políticas de tratamiento varían no sólo entre diferentes países de todo el mundo, sino también dentro de un país.

**Etiología sugerida:** Pacientes con diagnóstico de PKU.

**Asociaciones más frecuentes:** El objetivo de iniciar la restricción de FA en la dieta del recién nacido con PKU o HFA es evitar el daño cerebral irreversible. En el Reino Unido recomienda iniciar la dieta entre los primeros 20 días de vida, en Alemania entre las primeras 8 semanas, y la República Checa, Francia, Hungría, Polonia, Eslovaquia y Estados Unidos las 3 primeras semanas de vida.

En República Checa, Hungría, Polonia y Eslovaquia la restricción de fenilalanina se inicia cuando las concentraciones de fenilalanina en plasma son mayores de 6,6 a 10 mg/dl. En otro país como Alemania con valores de fenilalanina superiores a 10mg/dl son indicación de restricción de fenilalanina en la dieta.

**Clasificación utilizada:** Existen marcadas diferencias entre los niveles de FA medidos en plasma para clasificar a un paciente con HFA o PKU y así como la duración del tratamiento nutricional sugerido, entre diferentes países como República Checa,

Dinamarca, Francia, Alemania, Gran Bretaña, Hungría, Irlanda, Polonia, la República Checa y los Estados Unidos. Además existen diferencias en la descripción de la monitorización y la frecuencia con que se realizan los niveles de FA a nivel plasmático entre República Checa, Eslovaquia, Francia, Gran Bretaña, Alemania y Polonia

**Pruebas diagnósticas:** No se identifican en este estudio.

**Intervenciones:** Falta de unificación de criterios internacionales para inicio de restricción de FA en la dieta, clasificación de PKU, control y seguimiento de las concentraciones de FA durante el tratamiento dietético y su duración. Nuestros esfuerzos deben centrarse en la formulación unificación de criterios para PKU a nivel mundial.

**Tratamiento sugerido:** No se identifica ninguno

**Grado de evidencia:** Este artículo se clasifica con un nivel de evidencia 4 y nivel de recomendación clínica C.

#### e) Estudio de Revisión Narrativa

**Autor:** El autor del artículo revisado es Ramírez-Farías C, Pérez M, Ibarra, Vela M.

**Años de realización y duración del trabajo:** Se realiza en el 2006 - 2007

**Año de publicación del trabajo:** se publicó el trabajo en el 2008.

**País:** Se realiza en México

**Diseño del estudio:** Revisión Narrativa

**Característica de los estudios y tamaño de la muestra:** Revisa las clasificaciones existentes para HFA y hace una propuesta para tipificar a los pacientes mexicanos. Encontramos que el principal criterio de discernimiento para la clasificación de los casos fue el valor sérico de FA, así como el cociente FATTIR, la tolerancia dietética de FA y la actividad enzimática. Existe gran variedad de opiniones sobre los valores bioquímicos para clasificar las HFA, y también existen diversas nomenclaturas para referirse a los grados o severidades de las HFA.

**Etiología sugerida:** Pacientes con diagnóstico de PKU.

**Asociaciones más frecuentes:** Realizaron una revisión de la literatura acerca de las clasificaciones y puntos de corte para HFA y FCU mediante la consulta de MEDLINE (vía PubMed) utilizando las palabras *hiperfenilalaninemia (Hyperphenylalaninemia)* o *fenilcetonuria (phenylketonuria)* o "clasificación y hiperfenilalaninemias" ("*hyperphenylalaninemias AND classification*") o "clasificación y fenilcetonuria" ("*classification AND phenylketonuria*") o *puntos de corte y fenilcetonuria (cut off level AND Phenylketonuria)* o *puntos de corte y hiperfenilalaninemia (cut off level AND Hyperphenylalaninemia)* con límites en inglés y español de enero de 1980 a 2007. Adicionalmente, se hizo una búsqueda manual de algunas referencias de artículos y revisiones recientes (de los últimos 2 años) para complementar la búsqueda electrónica, así como la revisión de capítulos de libros de consulta relacionados con EIM.

**Clasificación utilizada:** Encontramos que existe gran disparidad en la nomenclatura de esta enfermedad, por ejemplo HFA, HFA benigna, HFA persistente, atípica, media y moderada, HFA forma no-FCU, FCU moderada, FCU leve, FCU clásica, entre otras. Hallamos 28 clasificaciones para HFA y 23 para FCU.

El principal criterio para clasificar a esta enfermedad fue la concentración sanguínea basal de FA, sin embargo encontramos que no existe un criterio unificado para las unidades en las que se expresa la concentración de dicho aminoácido, y algunos autores utilizan miligramos por decilitro (mg/dl) y otros utilizan indistintamente las micromolas por litro ( $\mu\text{mol/L}$ ) o micromolar ( $\mu\text{M}$ ). Además de este parámetro, el nivel sérico de tirosina (TIR) y su cociente, fueron los criterios más frecuentemente utilizados para tipificar la enfermedad, sin embargo también hay diferencias en los valores normales del cociente FA/TIR, puesto que algunos autores consideran patológico un cociente de 1.5 y otros hasta de 3.0.

Prácticamente en todos los artículos encontrados, los autores realizan estudio de biopterinas para asegurar que la HFA se deba a defectos en la fenil alanin hidroxilasa y no a otra de las enzimas de la misma ruta metabólica.

**Pruebas diagnosticas:** No se identifican en este estudio

**Intervenciones:**

Llama la atención que incluso dentro de un mismo país, como Estados Unidos de América, se utilizan clasificaciones distintas. Por ejemplo, el estado de Arizona considera HFA clínicamente significativa en los niños que tienen FA mayor a 2mg/dl (120  $\mu\text{M}$ ), mientras que otros como Florida, Mississippi, Texas, West Virginia y Tennessee, la consideran con concentraciones mayores a 10 mg/dl (600 $\mu\text{M}$ ) Para la clasificación de PKU, la mayoría utiliza como criterio la FA sérica mayor de 20 mg/dl (1200  $\mu\text{M}$ ), pero otros utilizan valores menores o prefieren dejar el diagnóstico a criterio clínico del médico especialista

Los individuos con concentraciones séricas de FA entre 2 y 4 mg/dl se clasifican como HFA benigna; aquellos entre 4 y 10 mg/dl son HFA leve; entre 10 y 16.6 mg/dl son casos de PKU moderada y aquellos con concentraciones mayores de 16.6 mg/dl deben considerarse como PKU clásica. (Cuadro 9)

El objetivo terapéutico ideal es mantener a todos los enfermos de HFA, independientemente del tipo, en niveles de FA menores a 4 mg/dl.

El número de clasificaciones que encontramos sobre el tema fue grande, para la HFA hay disparidad de opiniones puesto que algunos autores consideran como valor normal de FA una concentración sanguínea de 2mg/dl, mientras que otros consideran normal hasta 10mg/dl. La controversia disminuye cuando se trata de los casos de PKU clásica, puesto que prácticamente todos los autores coinciden en considerar característicos valores por arriba de 20 mg/dl. (Cuadro 8)

**Tratamiento sugerido:** No se identifica ninguno

**Grado de evidencia:** Este artículo se clasifica con un nivel de evidencia 4 y nivel de recomendación clínica C.

## **f) Estudio de Revisión Narrativa**

**Autor:** El autor del artículo revisado es González M, Copilo V, Hernández M.

**Años de realización y duración del trabajo:** Se realiza en el 2000.

**Año de publicación del trabajo:** se publicó el trabajo en el 2001.

**País:** Se realiza en Cuba

**Diseño del estudio:** Revisión Narrativa

**Característica de los pacientes y tamaño de la muestra:** Se identifican 55 pacientes en edad pediátrica de 0 meses a 15 años de edad. No identifica género poblacional ni condición socio-económica, atendidos en un centro de segundo nivel.

**Etiología sugerida:** Pacientes con diagnóstico de PKU.

**Asociaciones más frecuentes:** No las describen

**Clasificación utilizada:** No se identifica ninguna

**Pruebas diagnósticas:** La determinación de los niveles plasmáticos de fenilalanina se los realizó a través de reactivos de UMTEST.

**Intervenciones:** En los pacientes con PKU los niveles de fenilalanina en el 98% presentaron valores inferiores a 125,5 y 123,9 por mmol/L. La especificidad del UMTEST en PKU fue del 100%.

**Tratamiento sugerido:** No se identifica ninguno

**Grado de evidencia:** Este artículo se clasifica con un nivel de evidencia 4 y nivel de recomendación clínica C.

## **DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA BUSQUEDA DE LA BIBLIOGRAFIA**

La información disponible en la literatura respecto a las manifestaciones neurológicas y su evolución en pacientes con HFA o PKU es escueta, los artículos tienen metodología diversa, se encuentran en diferentes idiomas, en revistas locales de poco impacto, además de que algunos de ellos sólo están disponibles si se compran, todo lo anterior limitó la posibilidad de compararlos y estratificarlos, por lo que no se encontraron recomendaciones suficientes basadas en la evidencia.

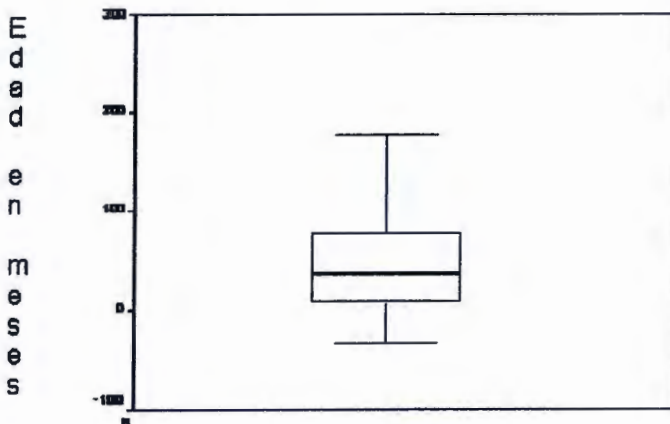
## RESULTADOS DE LA SERIE DE CASOS ESTUDIADOS

A continuación se describen los resultados del análisis de la serie de casos. Comprende 23 variables de estudio para 21 pacientes pediátricos con PKU/HFA. Compara las características clínicas de: **GRUPO 1** o HFA con concentraciones de FA (< 16mg/dl) representado por 13 pacientes y **GRUPO 2** o PKU clásica con concentraciones de FA ( $\geq 16.6$  mg/dl) y con 8 pacientes. Las frecuencias simples y el análisis divariado se pueden observar en las Tabla 1.

En el grupo de HFA, 6/13 (60%) fueron masculino y 7/13 (64%) femenino, y en el grupo de PKU 4/8 (40%) varones y 4/8 mujeres (36%).

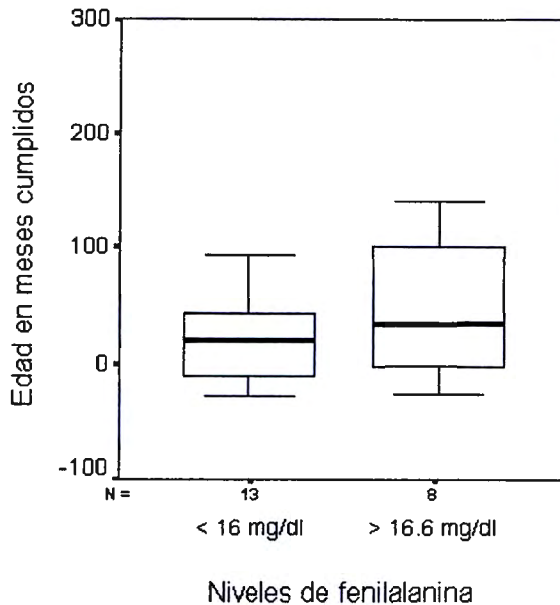
En cuanto a la edad promedio al diagnóstico ambos grupos se comportaron de manera similar ya que para el grupo de HFA la media fue menor de 1 mes de vida (DE = 4.71; IC95% = 2.69 a 8.39); y para el grupo de PKU menor de 1 mes de vida (DE = 5.08, IC95%=5.88 a 14.37). ( Figura 2 y 3)

**Figura 2. Distribución de la edad en meses cumplidos en el total de los 21 niños con HFA y PKU**





**Figura 3. Distribución de la edad en meses cumplidos en 21 niños con HFA (< 16mg/dl) y PKU (≥ 16.6 mg/dl)**



En el grupo I 5/13 (38%) tuvieron familiares con PKU y el grupo II 2/8 (25%) y 1 familiar con retraso mental de causa no especificada. En el grupo I 1/13 (8%) presenta endogamia y la consanguinidad se identificó en 2/13 (15%) en el grupo I y 1/8 (12%) en el II.

A 7/13 (54%) pacientes del grupo I y 7/8 (87%) del grupo II se les realizó el diagnóstico por prueba cuantitativa de papel filtro para FA y en 3/13 (23%) y 1/8 (12%) respectivamente se realizó la determinación cuantitativa de aminoácidos en plasma.

4/13 (31%) en el grupo I y 1/8 (12%) en el II se realizó el diagnóstico en los primeros 3 días de vida al momento del diagnóstico.

En el grupo I el síntoma clínico de mayor proporción fue el retraso psicomotor 6/13 (46%) ningún síntoma 4/13 (31%) seguido de olor característico, hipopigmentación, trastorno generalizado del desarrollo 1/13 (8%) respectivamente y en el grupo II 2/8 (25%) con retraso psicomotor y olor característico.

En el grupo de HFA 3/13 (23%) presentaron crisis convulsivas y en el grupo PKU 2/8 (25%).

En relación al tipo de crisis convulsivas en el grupo I las tónico clónicas generalizadas fueron las de mayor proporción 2/13 (15%) y en el grupo II 1/8 (12%) crisis parciales y espasmos infantil.

En el grupo I el tratamiento anticonvulsivante de mayor proporción 2/13 (15%) fue con vigabatrina y en el grupo II 1/8 (12%) con fenobarbital y vigabagtrina respectivamente.

Se realizó evaluación psicológica a 2/13 (15%) del grupo I y a 5/8 (62%) del II.

Para evaluación del perfil de desarrollo se utilizó la prueba de Gesell en ambos grupos 4/13 (31%) para el grupo I y 4/8 (50%) para el II.

Se realizó electroencefalograma en 4/13 (31%) pacientes con HFA y en 2 (15%) fue a normal y en el grupo PKU se realizó 6/8 (75%) y en 4 (50%) fue anormal.

La TAC cerebral se realizó en 2/13 (15%) en el grupo I y 1 (8%) fue anormal con atrofia , y en el grupo II en 4/8 (50%) y en 3 (37%) fue anormal por atrofia.

En 11/13 (85%) pacientes del grupo I se detectaron cifras de FA 4-10 mg/dl y en el grupo PKU 8/8 (100%) fueron mayores a 16.6 mg/dl.

El seguimiento clínico semestral se logró en 11/13 (85%) en el grupo I en 8/8 (100%) el grupo II .

La adherencia al tratamiento dietético fue apropiado en 8/13 (85%) en el grupo I y en el 5/8 (62%) en el grupo II.

En el grupo I la mutación genética de mayor proporción 6/13 (46%) fue la "X 7,11 y 12" y en el grupo II la misma en 5/8 (62%).

**Tabla 1. Descripción de las características clínicas de la serie de casos con Hiperfenilalaninemia y Fenilcetonuria del Instituto Nacional de Pediatría**

Variables de Interés	Hiperfenilalaninemia ( $< 16\text{mg/dl}$ )		Fenilcetonuria ( $\geq 16.6\text{ mg/dl}$ )	
	Numero de Sujetos	Proporción	Numero de Sujetos	Proporción
<b>Sexo</b>				
Masculino	6	60.0	4	40.0
Femenino	7	63.6	4	36.4
<b>Método de Diagnostico</b>				
Prueba cuantitativa papel filtro Aminoácidos en plasma	10	58.8	7	41.2
	3	75.0	1	25.0
<b>Antecedentes Familiares<sup>1</sup></b>				
Fenilcetonuria	5	71.4	2	28.6
Retraso Mental	0	0.0	1	100.0
<b>Endogamia<sup>2</sup></b>				
No	2	50.0	2	50.0
Si	1	100.0	0	0.0
<b>Consanguinidad<sup>3</sup></b>				
No	2	50.0	2	50.0
Si	2	66.7	1	33.3
<b>Edad al diagnóstico</b>				
72 horas de vida	4	80.0	1	20.0
Menor de 1 mes	4	57.1	3	42.9
1 mes a 3 meses	2	66.7	1	33.3
4 meses a 7 meses	0	0.0	2	100.0
Mayor a 8 meses	3	75.0	1	25.0
<b>Síntomas Clínicos</b>				
Ninguno	4	30.7	1	12.5
Olor característicos	1	7.7	2	25.0
RCTU *	0	0.0	1	12.5
Defectos congénitos	0	0.0	1	12.5
RPM **	6	46.2	2	25.0
Hipopigmentación	1	7.7	0	0.0
T. Generalizado del desarrollo	1	7.7	1	12.5
<b>Crisis Convulsivas</b>				
No	10	76.9	6	75.0
Si	3	23.1	2	25.0
<b>Tipo de crisis convulsivas</b>				
Parciales	1	7.7	1	12.5
TCG ***	2	15.4	0	0.0
Espasmos	0	0.0	1	12.5
No presentan crisis	10	76.9	6	75.0

**Tabla 1. Descripción de las características clínicas de la serie de casos con Hiperfenilalaninemia y Fenilcetonuria del Instituto Nacional de Pediatría (continuación)**

Variables de Interés	Hiperfenilalaninemia ( $< 16\text{mg/dl}$ )		Fenilcetonuria ( $\geq 16.6\text{ mg/dl}$ )	
	Numero de Sujetos	Proporción	Numero de Sujetos	Proporción
<b>Tratamiento anticonvulsivante inicial</b>				
FNB <sup>+</sup>	0	0.0	1	12.5
AVP <sup>++</sup>	1	7.7	0	0.0
CLB <sup>+++</sup>	1	7.7	0	0.0
VGB <sup>****</sup>	1	7.7	1	12.5
No amerito	10	76.9	6	75.0
<b>Consulta Psicológica</b>				
No	11	78.6	3	24.6
Si	2	28.6	5	71.5
<b>Prueba de Perfil de Desarrollo</b>				
No identificado	13	81.0	4	19.0
Gesell	0	0.0	4	100.0
<b>Electroencefalograma<sup>6</sup></b>				
Normal	2	66.7	1	33.3
Encefálico	1	20.0	4	80.0
Paroxístico	1	50.0	1	50.0
<b>Tomografía Axial Computarizada Cerebral<sup>7</sup></b>				
Normal	1	50.0	1	50.0
Anormal con atrofia	1	25.0	3	75.0
<b>Niveles de Fenilalanina (mg/dl)</b>				
4-10	11	100.0	0	0.0
10-16,6	2	100.0	0	0.0
$> 16,6$	0	0.0	8	100.0
<b>Seguimiento Clínico</b>				
Semestralmente	11	57.9	8	42.1
Anualmente	2	100.0	0	0.0

**Tabla 1. Descripción de las características clínicas de la serie de casos con Hiperfenilalaninemia y Fenilcetonuria del Instituto Nacional de Pediatría (continuación)**

Variables de Interés	Hiperfenilalaninemia ( $< 16\text{mg/dl}$ )		Fenilcetonuria ( $\geq 16.6\text{ mg/dl}$ )	
	Numero de Sujetos	Proporción	Numero de Sujetos	Proporción
<b>Seguimiento al tratamiento dietético</b>				
Apropiado	8	61.5	5	38.5
Inadecuado	5	62.5	3	37.5
<b>Mutación Genética<sup>7</sup></b>				
X 7,11 y 12	6	28.6	5	23.8
X 11 V388	2	9.5	1	4.8
X 12 IVS 12	1	4.8	2	9.5
<sup>1</sup> Sujetos sin información = 13	<sup>4</sup> Sujetos sin información = 11			
<sup>2</sup> Sujetos sin información = 16	<sup>5</sup> Sujetos sin información = 4			
<sup>3</sup> Sujetos sin información = 14				
<sup>*</sup> RCIU: Retraso en el crecimiento intrauterino	<sup>+</sup> FNB: Fenobarbital	<sup>+++</sup> VGB: Vigabatrina		
<sup>**</sup> RPM: Retraso psicomotor	<sup>++</sup> AVP: Ácido Valproico			
<sup>***</sup> TCG: Tónico -clónicas generalizadas	<sup>+++</sup> CLB: Clobazam			

## DISCUSION

Bajo la definición de enfermedades raras o de baja prevalencia se agrupan un conjunto de enfermedades heterogéneas, sobre las que se tiene un conocimiento incompleto, que afectan a un número de personas desconocido y que plantean un desafío en términos de salud pública debido a la ausencia de información sobre su magnitud, evaluación y tendencias, al hecho de presentar muchas de ellas, un curso crónico e invalidante, que precisan intervenciones multidisciplinarias, y al impacto negativo que producen sobre las personas afectadas y a sus familias. (31)

La definición de enfermedad rara esta basada en la prevalencia, fijada en la Unión Europea en un número de afectados menor a 5 por cada 10,000 habitantes. Otros países, como Estados Unidos o Japón, lo hacen con criterios diferentes. (32)

La fenilcetonuria (PKU) es uno de los principales errores congénitos del metabolismo (ECM) atendidos en la consulta en genética y neurología pediátrica; la incidencia estimada en Turquía es 1:2.500 recién nacidos -según Ozguc M-, en Chile y México es de 1:10.000 recién nacidos vivos -según Colombos y Ramírez respectivamente- y en Cuba es de 1:50.000 en recién nacidos vivos de acuerdo a González y cols. (5-7,15-17)

Es importante hacer mención sobre la validez de estas proporciones; por un lado, nuestros datos proceden de expedientes clínicos y de un diseño de transversal, por lo cual no es posible se estime la tasa de incidencia. Por el otro, pese a que el Instituto es un centro hospitalario de tercer nivel o de referencia nacional, la población ahí atendida no es representativa de la población nacional. Aún no se cuenta con una estadística nacional y regional sobre estos padecimientos, que nos sirvan como referente para comparar dichas proporciones. Por tanto, asumimos que existe un subregistro de las mismas.

En cuanto al método de diagnóstico óptimo, es ampliamente aceptado y recomendado realizar el tamiz neonatal después de 72 horas de vida a todos los recién nacidos (29)

La prevalencia hospitalaria de fenilcetonuria es de 38% y de hiperfenilalaninemia es de 62%

La literatura a nivel mundial, no sugiere ni sostiene diferencias de presentación en relación al género y hasta el momento la relación observada es 1:1 (17)

En esta serie de 21 pacientes existe una diferencia de aproximadamente 20% en las proporciones entre niños y niñas en pacientes del grupo I con Hiperfenilalaninemia respecto a los del grupo II que presentan fenilcetonuria, esta diferencia probablemente se relacione con el tamaño de la cohorte.

Esta enfermedad se caracteriza por tener una herencia autosómica recesiva. En este tipo de herencia, los padres de los individuos afectados tienen que ser, necesariamente, portadores ambos del gen mutante.(4) Por lo tanto los portadores, tendrán el 25% de probabilidades de tener un hijo afectado, un 25% de que sea absolutamente normal y un 50% de que sea portador igual que los padres. Aunque si hay datos relacionados sobre los antecedentes familiares en algún familiar, no se especifica sobre los hermanos. (4,5).

Al analizar el patrón familiar en la serie; pudimos identificar que el 74% de los hermanos en ambos grupos tenían también fenilcetonuria a diferencia de lo informado por Colombo

y colaboradores en el estudio realizado en Chile quien encuentra este antecedente en un 14%, lo que implica la presencia mayoritariamente de padres portadores de esta enfermedad (16).

Aun cuando en el total de expedientes revisados no se encontró registro de endogamia en la comunidad de procedencia, de los expedientes que si tenían el dato, se identifico un caso con este problema. La literatura consultada, no hace referencia sobre este hallazgo, aunque este fenómeno es uno de los perpetuadores y expansores de las enfermedades genéticas en grupos poblacionales específicos. (27).

También se identificaron 3 casos de consanguinidad y cuya proporción es un 30% mayor al reportado por el estudio en Chile realizado por Colombo y cols (13%). (16)

Estos datos, nos hacen reflexionar sobre la importancia de la inclusión y registro de datos sociodemográficos en el interrogatorio y en el expediente clínicos, lo cual nos permitirá favorecer hipótesis en los factores etiológicos de la enfermedad y también sobre los patrones de relación entre las personas de una misma comunidad.

La ausencia de síntomas, el cuadro clínico inespecífico y su baja prevalencia determinan retraso al realizar el diagnóstico. En 10/13 (77%) pacientes del grupo I y 7/8 (87%) del grupo II se realizó el diagnóstico en los primeros 8 meses de vida, 4 pacientes del grupo I y 1 paciente del grupo II en las primeras 72 horas de vida. Nuestro estudio indica una edad menor en el inicio de manifestaciones clínica en relación al estudio de Colombo y cols, los cuales reportan el promedio de edad al confirmar PKU fue de 3 años 11 meses. (16).

En relación a los síntomas clínicos, en el grupo I 6/13 (46%) presentaron retraso psicomotor no presentaron síntomas 4/13 (30%), hipopigmentación, olor característico y trastornos generalizado del desarrollo 1/13 (8%) respectivamente, en el grupo II los de mayor proporción son retraso psicomotor y olor característico 2/8 (25%) individualmente y concuerdan con los datos informados por Fejerman y cols en Argentina (9), quienes refieren en su serie de 34 pacientes, retraso mental en un 33%, trastorno generalizado del desarrollo en el 23%, trastorno autista en el 29% y déficit de atención e hiperactividad en un 21%; en Turquía por Kalbiye y cols (20) en 146 pacientes, el retraso psicomotor, la hipotonía y la hiporreflexia se observaron en el 22%, incluso en los tratados antes de 2 meses en un 21%, la hipertonia en 8%, temblor de acción en las manos en el 11%, microcefalia en menos del 50%; en Chile por Colombo y cols (16) un 90% con retraso psicomotor, hipopigmentación en el 64%, cabello claro en el 32%, eccemas en el 34%, convulsiones en el 9%, retraso mental en el 4.5%, retraso del lenguaje en el 4.5% e hipotonía con hiperreflexia en el 43%.

Lo anterior sugiere que a pesar de un inicio temprano de tratamiento dietético un porcentaje variable de pacientes desarrolla manifestaciones clínicas con afección al sistema nervioso central, y que cuando el diagnóstico y el tratamiento se instalan de manera tardía los pacientes presentan en forma universal alteraciones en el desarrollo que producen retraso mental grave y trastornos en el espectro autista, lo anterior resalta la importancia de un diagnóstico y tratamiento muy temprano.

En esta serie las crisis convulsiones se presentaron en 3/13 (23%) en el grupo I y en 2/8 (25%) en el grupo II lo que equivale al 9% de la población total, las variedades informadas fueron parciales, generalizadas tónico clónicas y espasmos infantiles, esta proporción que es menor a la informada en un estudio realizado en España por Campistol y cols, en 12 pacientes quienes refieren que el espasmo infantil y las crisis parciales se presentan en el 12% de su población. (8)

Entre los tratamientos farmacológicos utilizados, la vigabatrina (VGB) es el anticonvulsivante que más frecuentemente se utilizó en esta población; la revisión sistemática realizada por Beávis y colaboradores (33) apoya ampliamente el uso de fármacos antiepilépticos (FAE) para reducir la frecuencia de crisis epilépticas en personas con epilepsia refractaria y discapacidad intelectual. Las pruebas indican que los efectos secundarios son similares a los observados en la población en general y que los efectos secundarios conductuales y sistémicos que determinan la suspensión de un fármaco antiepiléptico aunque frecuentes pocas veces determinan la suspensión del tratamiento.

Un área de preocupación clave es la de la exacerbación de los trastornos conductuales en este grupo de pacientes. La mayoría de los estudios no son útiles debido a la falta de medidas no confiables en esta área. Sin embargo, cuando se mide, se observa un pequeño impacto obvio sobre la conducta en términos de trastorno de la conducta.(33)

La consulta psicológica se realizó en el 33% de esta población ( 2/13 en el grupo I y 4/8 en el grupo II), la única prueba aplicada para evaluar desarrollo en el grupo II fue Gesell, sin tenerse resultado en su expediente.

Este grupo de pacientes requiere de valoraciones neuropsicológicas repetidas al menos en forma anual, que incluyan interrogatorio de desarrollo de habilidades, conducta, perfil de sueño, alcances académicos, manejo de emociones, seguimiento de marcadores biológicos, y la aplicación de pruebas neuropsicológicas que se seleccionarán según la edad del paciente y las circunstancias clínicas u hospitalarias.

En un estudio, en Turquía por Kalbiye y cols (20), con 146 pacientes el retraso mental se presentó en 67% en el grupo que cumple el tratamiento dietético y el 100% en el que no cumple el tratamiento dietético. Ningún paciente tratado después de 12 meses presentó un coeficiente intelectual normal; la diferencia en los coeficientes intelectuales fue significativamente diferente entre los pacientes tratados menores de 2 meses ( $P < .0005$ ). Entre los pacientes de 5 a 9 años de edad, que recibieron tratamiento temprano su coeficiente intelectual es mayor a 69 puntos según la prueba de Stanford-Binet, con alteraciones principalmente en áreas viso-espaciales.

En otro estudio, en Chile por Colombo y cols (16), con 44 pacientes utilizaron la escala de Gessell, y encontraron retraso del desarrollo psicomotor leve y moderado en el 11,8% y con la prueba de Binet-Kuhlman coeficiente intelectual limítrofe 5,8%; retraso mental leve 26,5%, retraso mental moderado 14,7% retraso mental severo 32,4%.

Como parte de la evaluación neurocognitiva de estos pacientes es deseable realizar electroencefalograma, tomografía computarizada, resonancia magnética cerebral con espectroscopía y potenciales somatosensoriales. Sin embargo por razones de costo, contexto institucional y buenas prácticas clínicas no siempre es posible realizar todos los estudios en conjunto.

En relación a la Clasificación clínico-bioquímica es importante señalar que no existe una sola clasificación consensada a nivel internacional; actualmente entre las hay 28 para HFA y 23 para PKU ubicadas en diferentes años y países. (30)

Entre los autores que destacan son Fernández y colaboradores (2005, España), Sociedad Española de errores innatos (2004, España), Clark y colaboradores (2003. EUA), Scriver y colaboradores (2001. EUA), De Mira y Lanfer (2000, Brasil),Smith y Philip (2000,



Alemania), Cornejo y Raimann (1999, Chile), Rivero y colaboradores (1998, España), Weglage y colaboradores (1997, Alemania), Gutler y Guldber (1996, Reino Unido), y Blau y Bladkovic (1996, Reino Unido).

Los criterios en los que se basan las clasificaciones se encuentran:

- I) Concentraciones de fenilalanina en sangre, con rangos que van de 4 mg/dl hasta > 20 mg/dl;
- II) El criterio de clasificación clínica fundado en estadios nominales diferenciales, los cuales nuestro equipo los agrupa de la siguiente manera:

1. Conglomerado 1:

- a. FCU leve/HFA media
- b. HFA moderada
- c. HFA formas no-FCU
- d. HFA Atípica
- e. Hiperfenilalaninemia persistente
- f. FCU moderada

2. Conglomerado 2:

- a. Hiperfenilalaninemia (HFA)
- b. Hiperfenilalaninemia hereditaria primaria
- c. HFA- benigna
- d. no FCU-HFA
- e. FCU leve

3. Conglomerado 3:

- a. Deficiencias de la Biopterina
- b. Deficiencias de la Tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>)
- c. HFA-no FCU o PKU atípica

Aun cuando recientemente se ha publicado un artículo de revisión narrativa (narrative review o review) en la revista *Acta Pediátrica de México*, sugiriendo una "clasificación clínico bioquímica para pacientes mexicanos" (30), es muy importante ser cautos con estas recomendaciones clínicas; porque por un lado las autoras solo utilizan como parámetro de clasificación los niveles de fenilalanina y no refieren las manifestaciones clínicas y por el otro la literatura disponible, sugiere que además de las concentraciones de fenilalanina, debe de analizarse la actividad enzimática de la tirosina y la relación entre fenilalanina y tirosina.

También la metodología de dicho artículo es pobre en comparación con una verdadera "revisión sistemática" (18); de acuerdo al grupo de medicina basada en la evidencia de la Universidad de Oxford el nivel de evidencia y recomendación clínica es 4 C respectivamente, es decir bajo. Así mismo, dicho artículo no analiza cuantitativamente el impacto de las medidas de asociación o efecto correspondientes, los índices de validez (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, curvas ROC) y la mala clasificación diferencial o no diferencial que su propuesta tiene en relación a las clasificaciones existentes, y entre las clasificaciones existentes.

En relación al seguimiento clínico-bioquímico, ideal debería trimestral sin embargo, de acuerdo al volumen de pacientes que llegan al servicio y las interconsultas que requieren estos pacientes no es posible hacerlo y se prolonga hasta los seis meses, y en otros casos anualmente, siendo esto último el escenario menos el óptimo.

En un estudio realizado por Schweitzer y cols (25), efectuado en República Checa, Dinamarca, Francia, Alemania, Gran Bretaña, Hungría, Irlanda, Polonia, la República Checa y los Estados Unidos describen que en el Reino Unido se recomienda iniciar la dieta entre los primeros 20 días de vida, en Alemania en las primeras 8 semanas, y la República Checa, Francia, Hungría, Polonia, Eslovaquia y Estados Unidos en las 3 primeras semanas de vida y dar un seguimiento longitudinal.

En República Checa, Hungría, Polonia y Eslovaquia la restricción de fenilalanina se inicia cuando las concentraciones de fenilalanina en plasma son mayores de 6,6 a 10 mg/dl. En otro país como Alemania con valores de fenilalanina superiores a 10mg/dl son indicación de restricción de fenilalanina en la dieta. Existen marcadas diferencias entre los niveles de FA recomendadas en plasma y la duración del tratamiento de PKU entre diferentes países.

Hay muchos factores que determinan falta de apego al manejo dietético en nuestra insitución, el cual tiene como objetivo fundamental reducir las concentraciones séricas de fenilalanina a un nivel menor a 4mg/dl, dentro de los que destacamos a factores culturales, sociales, económicos, de comprensión de una patología compleja, de manejo crónico a largo plazo. Dicha falta de apego, no es responsabilidad inicialmente del paciente, por lo menos mientras sea menor de edad, sino de los padres o tutores del niño(a) y está plasmada a nivel mundial, ya que es una constante en tratamientos a largo plazo en enfermedades crónicas e incapacitantes.

La vigilancia permanente durante el seguimiento en estos pacientes y en sus familiares, la información continua sobre esta patología, los grupos de autoayuda, el manejo trabajo social y el desarrollo de "talleres dietéticos y cocina" son estrategias que el servicio debe valorar como intervenciones, para contribuir para reducir los altos niveles de fenilalanina y por ende el gradiente daño cerebral.

En nuestro estudio las mutaciones presentes en los grupos I y II: son X 7,11 y 12; X 11 V388; X 12 IVS 12. En el grupo I 6/13 (46%) y en el grupo II 5/8 (62%) la mutación mas frecuente fue la "X 7,11 y 12". Dichas mutaciones son concordantes con las encontradas en la serie Colombo y cols en Chile (16). Al comparar nuestro resultado con el país de mayor incidencia de fenilcetonuria en el mundo, Turquía, por Kalbiye y cols (20), en 146 pacientes el genotipo para las tres mutaciones más comunes para homocigotos fueron diferentes VIS10nt-11g (14.6%), L48S (3.2%), y R261Q (2.4%), esto seguramente tiene una relación con factores de tipo étnico y de mestizaje, en la cual los mexicanos y chilenos comparten genética indo americana y española. (20)

Actualmente, los avances en la investigación genética permiten subrayar la relación entre las mutaciones genéticas, grupos étnicos y diversas enfermedades, contribuyendo a la mejor comprensión de la historia natural de la enfermedad.

Estas enfermedades presentan un problema médico nuevo, pues es necesario aprender a reconocer la excepción que suponen, progresar en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, compartir la información y la experiencia y organizar redes de apoyo que sería una de las tareas claves que podrían desempeñar los centros de referencia y que constituyen una demanda clara de los sujetos y familias afectados. (31)

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

### Implicaciones para la práctica clínica.

La PKU ofrece varias implicaciones para la práctica clínica, divididas a continuación por sus aspectos clínicos.

En la atención clínica que se brinda a un paciente es necesario tomar en cuenta la frecuencia de algunas enfermedades para poder diagnosticarlas, sin embargo aun no sabemos la incidencia exacta del PKU en población abierta y en población hospitalaria. Es indispensable que la secretaria de salud establezca un programa de tamizaje universal multicéntrico iniciando con la prueba de papel filtro en la etapa neonatal, además de insistir en realizar una historia clínica de desarrollo y la exploración física tempranas que permita identificar las desviaciones en el desarrollo que obliguen establecer diagnósticos tempranos y oportunos.

En el análisis de la literatura no encontramos un consenso de criterios de clasificación de PKU entre expertos clínicos. Se han elaborado trabajos en donde involucran la expresión de genes y estos se han extendido hacia los familiares de los pacientes con PKU en búsqueda del patrón de herencia, habiendo consensado un patrón de herencia autosómico recesivo. En la práctica clínica es importante el estudio del paciente y su familia para realizar una búsqueda de familiares afectados en primer y segundo grado. A través del análisis de la literatura encontramos que es posible detectar síntomas en la piel, cabello, ojos o en otros órganos de sujetos relacionados con el paciente con PKU, y así dar atención médica oportuna a los familiares afectados.

Las alteraciones neurológicas más frecuentes encontradas en la literatura están relacionadas íntimamente con retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia, retraso en el desarrollo psicomotor, trastornos del aprendizaje, crisis convulsivas, trastorno del lenguaje y la de mayor gravedad es el retraso mental irreversible. En el examen físico todos los niños presentan una piel muy blanca, cabello claro, ojos claros, eccemas, olor a humedad o a orina de ratón, en el examen neurológico hiperactividad, inatención, irritabilidad, hipotonía, hiperreflexia, retraso psicomotor o retraso mental.

Las alteraciones neuropsiquiátricas, más frecuentes son irritabilidad, TDAH, tendencias destructivas, auto mutilaciones, impulsividad, ataques incontrolables de agresividad y aislamiento social, autismo, trastornos del sueño y un coeficiente intelectual inferior a los hermanos.

La realización de estudios de imagen como la espectroscopia con resonancia magnética cerebral nos permite valorar los niveles de fenilalanina a nivel del parénquima cerebral cuando la señal de intensidad de fenilalanina en el cerebro excede de 1,2 mmol/l. Con valores superiores a los indicados la detección de la señal y su intensidad es proporcional a la concentración en sangre.

No se ha elaborado una guía de práctica clínica para la utilización de apoyos diagnósticos para la identificación de alguna alteración en otro órgano o sistema, por lo que es imperante la realización de un estudio que nos permita saber cuál será el mejor algoritmo a seguir en los pacientes con PKU.

Se identificó en los artículos revisados la realización de pruebas para la evaluación psicométrica con las escalas de Binet-Kuhlman, Gessell, WAIS, Wechsler para demostrar

retraso del desarrollo psicomotor, coeficiente intelectual límite y retraso mental leve, moderado, severo y profundo.

En cuanto al tratamiento no existe un trabajo protocolizado sobre la atención de estos pacientes, ni el pronóstico de los pacientes con algún tipo de tratamiento, solo se encuentran resultados anecdóticos en casos clínicos. Las medidas de prevención se enfatizan en la importancia de hacer un diagnóstico y tratamiento temprano, de modo de prevenir la aparición de retraso mental.

**Implicaciones para la investigación**

La incidencia y prevalencia en la población es muy variada a nivel mundial y depende probablemente de factores étnicos, es indispensable la realización de estudios de tamizaje neonatal para asegurar un diagnóstico oportuno y un tratamiento temprano con el objetivo único de prevenir o disminuir el retraso mental y los trastornos graves del desarrollo en esta población

Encontramos que existe gran disparidad en la nomenclatura de esta enfermedad, por ejemplo HFA, HFA benigna, HFA persistente, atípica, media y moderada, HFA forma no-FCU, FCU moderada, FCU leve, FCU clásica, entre otras.

Hallamos 28 clasificaciones para HFA y 23 para FCU.

De acuerdo a los autores las direcciones futuras de investigación deben estar enfocadas a plantear la necesidad de desarrollar un programa de búsqueda masiva para la detección de PKU en el período neonatal a nivel mundial.

### **Implicaciones para la toma de decisiones políticas**

La literatura existente sobre PKU en su mayoría son casos clínicos y revisiones narrativas que tienen poca validez metodológica y un nivel bajo de evidencia, por lo que es necesario promover la investigación clínica y poblacional. Debemos tomar en cuenta el contexto económico y social en donde se realizaron los estudios revisados, puesto que en su mayoría son realizados en países desarrollados, a excepción de Turquía, EEUU, Alemania, Francia por lo que la necesidad de investigación en países en vías de desarrollo se justifica, entre otras razones para conocer la frecuencia, distribución y presentación clínica de este tipo de padecimientos.

La necesidad del seguimiento protocolizado multidisciplinario de los pacientes con este tipo de padecimientos en el Instituto Nacional de Pediatría es importante debido a que es un centro de referencia de un tercer nivel y esta obligado a realizar investigación clínica que ofrezca conocimientos nuevos y guías terapéuticas útiles para la población mexicana.

Los resultados de los estudios clínicos que se realicen en el Instituto Nacional de Pediatría deben darse a conocer en el medio del primer nivel de atención para así poder brindar un diagnóstico oportuno de los padecimientos poco frecuentes y darles una referencia adecuada y oportuna a un tercer nivel de atención. Es necesario también que en Instituto Nacional de Pediatría se permita realizar protocolos de atención clínica con un marco teórico sustentado en la literatura, y para esto poder tener un acceso ilimitado a la literatura mundial, puesto que es una limitante para cualquier trabajo de investigación no contar con el apoyo total de la literatura.

## RECOMENDACIONES

- Crear líneas futuras de investigación en la práctica clínica en relación al grupo de enfermedades producidas por errores innatos del metabolismo..
- Realizar una guía clínica que unifique los criterios de actuación a nivel institucional multidisciplinaria sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con hiperfenilalaninemia y fenilcetonuria.
- Reforzar las competencias de los profesionales de la salud en hiperfenilalaninemias y fenilcetonuria en cuanto a su diagnóstico y tratamiento, de forma que se agilice el diagnóstico y se garantice la aplicación de los avances terapéuticos que presenten evidencias sólidas para el beneficio de los pacientes.
- Crear una base de datos médicos electrónicos, llevando el registro, anamnesis, examen físico y exámenes complementarios computarizados de cada paciente con el fin de mejorar la calidad de atención y hacer un excelente seguimiento de su evolución.
- Fomentar actividades docentes, con cursos de medicina basada en la evidencia, de estadística y epidemiología en el postgrado y subespecialidades que incluyan temas de errores innatos del metabolismo y por lo tanto de fenilcetonuria y su repercusión clínica en pacientes en edad pediátrica.
- Promover en investigaciones futuras, estudios prospectivos sobre las manifestaciones neurológicas en pacientes con hiperfenilalaninemia y fenilcetonuria y su evolución clínica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gilles L, Raymond D, Edwin H. Neurology of hereditary metabolic diseases of children 2 Ed. Editorial Mc Graw-Hill 1999:3:86-9
2. Koch RK. Issues in newborn screening for phenylketonuria Am Fam Physician 1999;60:1462-6
3. Yalaz K, Vanli L, Yilmaz E, Tokatli A, Anlar B. Phenylketonuria in pediatric neurology practice: a series of 146 cases. J Child Neurol. 2006 Nov;21(11):987-90
4. Brenton DP, Pietz J. Care in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia: The relevance of neurological abnormalities Eur J Pediatr 2000;159 (2):S114-S120
5. Ozguc M, Ozalp I, Coskum T, et al. Mutation analysis in Turkish phenylketonuria patients J Med Genet 1993;30:129-30
6. Waisbren S, Noel K, Fahrbach K. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. Molecular Genetics and Metabolism 2007;63-70
7. C.A. O'Neill, R.C. Eisensmith, D.T. Croke, Naughten, S.F. Molecular análisis of PKU in Ireland. Acta Paediatr. Suppl. 407;1994:43-44
8. Campistol J, Alvarez L, Riverola A, Castillo P, Giner P. Hiperfenilalaninemia y Fenilcetonuria. Interés diagnóstico precoz y seguimiento de la enfermedad en un centro referencial. An Esp Ped 1997;34(1):51-6
9. Fejerman N, Szlago M, Pavlovsky, Chamoles N. Temas de Neuropediatría. Patología neurometabólica: formas de presentación psiquiátrica. Editorial Panamericana 2005;105-114
10. Scriver C, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8<sup>th</sup> edition New York, MacGraw Hill; 2001: 1667-1724.
11. Clarke J TR, Pranash K, Chakraborty PK, McInnes RR. Metabolic Disorders, En: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (eds.): Rudolph's Pediatrics. 21st edition, 2003: 609-612.
12. Cornejo V, Raimann E. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos: Hiperfenilalaninemia, en Colombo M, Cornejo V, Raimann E. Errores Innatos en el metabolismo del niño. 1<sup>a</sup> edición, Santiago de Chile; 1999: 59-65.
13. Smith I, Philip L. The hyperphenylalaninemia, En Fernandez J. Saudubray JM, Van den Berghe G (eds): Inborn Metabolic Diseases, diagnosis and treatment, 3<sup>rd</sup> edition, Springer-Verlag, Germany; 2000: 171-183.
14. Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Funderes B, Güttler F, Harms E. Intellectual, Neurologic, and Neuropsychologic Outcome in Untreated Subjects with Nonphenylketonuria Hyperphenylalaninemia. Pediatr Research 1997; 42(3):378-384, September. On Behalf of the German Collaborative Study on Phenylketonuria.
15. Sociedad Española de Errores Innatos (2004) <http://www.eimaep.org/pdfs/protocolo-pku.pdf>
16. Fernández C, Manjón G, González JM, Echarri MP, Baldellou A. Recambio mineral óseo y densitometría ósea en pacientes sometidos a dieta de riesgo: hiperfenilalaninemia y galactosemia. Anales de Pediatría. 2005;65(3): 224-229
17. Rivero A, Chueca M, García de Juan JF, Elso J, Olivera JE, Grijalva A, Palacios M, García S. Programa de detección precoz de la hiperfenilalaninemia; 11 años de andadura. Anales del sistema sanitario de Navarra. 1998; 21:33.
18. Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford. Levels of Evidence and Grades of Recommendation [Internet]. Oxford : Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford. Disponible en [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

19. De Mira NVM, Lanfer U. Importancia do diagnóstico e tratamento da fenilcetonuria. *Revista de Saúde Pública* 2000 34(1): 86-96.
20. Kalbiye Y, Vanli L, Yilmaz E, Tokatli A, Anlar B. Phenylketonuria in Pediatric Neurology Practice: A series of 146 cases. *J Child Neurol.* 2006;21 (11):987-990.
21. Holtzman NA, Kronmal RA, Van Doornick W, Azen C, Koch R. Effect of age at loss of dietary control on intellectual performance and behavior of children with phenylketonuria. *N Engl J Med* 1986; 314: 593-598.
22. Waisbren S., Noel K., Fahrbach K., Cella C., Frame D., Dorenbaum A., Levy H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literatura review and meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2007, doi:10.1016/j.ymgme.2007.05.006.
23. Michals K., Azen C, Acosta P, Koch R, Matalon R. Blood phenylalanine levels and intelligence of 10-year-old children with PKU in the National Collaborative Study. *J Am Diet Assoc* 1988; 88: 1226-1229.
24. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement; phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000, *Pediatrics* 2001; 108: 972-982.
25. Schweitzer-Krantz S, Burgard P. Survey of national guidelines for the treatment of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000; 159(2): S70-S73.
26. Dhunt JL, Farriaux JP, Lebrun T, Saily JC. *Etude coût/bénéfice du dépistage néonatal dela phénylcétonurie et de l'hypotyroïdie.* *Pediatric* 1988; 43: 345-348.
27. Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas Humberto, Robles C. Tamiz Neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Salud Pública de México* 1994; 36: 249-256.
28. Fenichel G. *Clinical Pediatric Neurology.* 2006;5:126-127
29. Vela M, Jiménez G, Cicerón, Velásquez A, Guía para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. Programa de Actualización Continua (PAC). México DF. Academia Mexicana de Pediatría. 1998
30. Ramírez-Farías C, Pérez-Andrade ME, Ibarra-González I, Vela-Amieva M: Controversias en la clasificación de las hiperamonemias. Propuesta de unificación. *Acta Pediátrica de México* 2007;28(6): 262-70
31. Plan de atención a personas afectadas por enfermedades raras 2008-2012.
32. Boletín oficial de las cortes generales. Senado VIII. Legislatura. Boletín General. Serie I. Número 659.23 de febrero de 2007. España
33. Beavis J, Kerr M, Marson AG. Intervenciones farmacológicas para la epilepsia en personas con discapacidad intelectual (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)