

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Postgrados

**Presentación de caso clínico para educación médica:
Fenilcetonuria en paciente prematuro de 29 semanas de edad gestacional
masculino que se presenta con mala tolerancia a la alimentación, hipo
actividad y convulsiones.**

Polo Patricio Yugcha Jacho

**Fernando Esteban Aguinaga Romero
Dr. En Medicina – Especialista en Pediatría Fellowship in
Neonatal – Perinatal Medicine
Director de Trabajo de Titulación**

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito para la obtención del título de
Especialista en Neonatología

Quito, 16 de enero de 2019

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
Colegio de Postgrados
HOJA DE APROVACION DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Fenilcetonuria en paciente prematuro de 29 semanas de edad gestacional masculino que se presenta con mala tolerancia a la alimentación, hipo actividad y convulsiones.

Polo Patricio Yugcha Jacho

Firmas

Fabricio González Andrade, MD, Ph.D. en
Medicina y Genética
Director de Trabajo de titulación

Fernando Esteban Aguinaga Romero
Dr. en medicina – Especialista en Pediatría
Clínica Fellowship in Neonatal – Perinatal
Medicine
Director del programa de Neonatología

Luis Alfonso Eguiguren León
Fellowship in Pediatric Intensive Care
Decano del Colegio Académico
Decano del Colegio de Posgrado
Neonatología

Hugo Burgos, Ing. en Electrónica y
Sistemas de control, Ph.D. en estudios mediáticos,
Decano del Colegio de Posgrados

Quito, 16 de enero de 2019

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Polo Patricio Yugcha Jacho

Código: 000140419

Cédula de Identidad: 1711149318

Lugar y fecha: Quito, 16 de enero de 2019

DEDICATORIA

A mi familia esposa e hija, a mis padres y hermanos por el apoyo incondicional y su confianza. Y a todos los niños que he tenido la suerte de en base a mis conocimientos poder ayudarlos a superar tan difíciles enfermedades y que a la vez han sido un reto para mi conocer de ellas y así poder salvar más vidas de los más pequeños de mi patria.

AGRADECIMIENTOS

A todos los hospitales donde realice mi rotación de mi especialidad en los cuales pude enriquecerme de muchos conocimientos y sobre todo a la Universidad San Francisco que sin su gestión no hubiese logrado este objetivo tan anhelado de conseguir la especialidad en Neonatología que siempre fue mi sueño.

RESUMEN

La fenilcetonuria es una enfermedad metabólica congénita que fue descubierta en 1934 por Fölling definiéndola como una enfermedad que cursaba un gran daño cerebral y en la que estaba implicada la fenilalanina, aunque quien observó que este aminoácido no producía tirosina fue Jervis en 1947.

A partir de 1953, gracias a Bickel, es cuando se sabe que con una detección precoz y una dieta baja en proteínas el enfermo no tendría ningún tipo de problema, algo que hasta entonces era imposible porque la PKU llevaba al deterioro neurológico. Y fue Guthrie quien inventó una prueba para el diagnóstico precoz de la enfermedad para evitar los daños que conlleva el trastorno metabólico.

Esta enfermedad la padecen 1:10.000 recién nacidos, ya que es una enfermedad hereditaria que se produce por un fallo en un encima del hígado que no transforma la fenilalanina en tirosina.

El problema es que en la década de los 70 no se conoce lo suficientemente bien los problemas que podía acarrear esta enfermedad y tampoco se sabía cual era la dieta adecuada para que no surgieran esos problemas. Por lo que los que nacieron en esa etapa no empezaron la dieta a tiempo y eso les ha llevado a tener sobre todo complicaciones neuropsicológicas, porque como veremos más adelante es uno de los inconvenientes por no llevar la dieta.

El análisis de este caso se realizó de manera interactiva, enfocándose inicialmente en el estudio de un paciente con mala tolerancia a la alimentación, hipoactividad, convulsiones y mala evolución respiratoria con dependencia de ventilación mecánica y su confirmación mediante tamizaje neonatal positivo; posteriormente sus complicaciones crónicas llevaron al deceso del paciente en estudio.

Palabras clave: Fenilcetonuria, fenilalanina, tamizaje neonatal.

ABSTRACT

Phenylketonuria is a congenital metabolic disease that was discovered in 1934 by Fölling defining it as a disease that had a great brain damage and in which phenylalanine was involved, although who observed that this amino acid did not produce tyrosine was Jervis in 1947.

From 1953, thanks to Bickel, it is known that with early detection and a low protein diet the patient would not have any problem, something that until then was impossible because PKU led to neurological deterioration. And it was Guthrie who invented a test for the early diagnosis of the disease to avoid the damages that the metabolic disorder entails.

This disease is suffered by 1: 10,000 newborns, since it is a hereditary disease that is caused by a failure in an above the liver that does not transform phenylalanine into tyrosine.

The problem is that in the decade of the 70s the problems that this disease could cause are not well known and it was not known what the proper diet was so that these problems did not arise. So those who were born at that stage did not start the diet on time and that has led them to have especially neuropsychological complications, because as we will see later is one of the disadvantages for not carrying the diet.

The analysis of this case was carried out interactively, initially focusing on the study of a patient with poor tolerance to feeding, hypoactivity, seizures and poor respiratory evolution with mechanical ventilation dependence and confirmation by positive neonatal screening; later his chronic complications led to the death of the patient under study.

Key words: Phenylketonuria, phenylalanine, neonatal screening.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
CASO CLÍNICO DE EDUCACIÓN MÉDICA	10
1. Objetivos	10
2. Historia clínica y examen físico	11
A. Anamnesis.	11
B. Examen físico.	12
3. Lista de Problemas	13
Análisis.....	14
1) ¿Qué factores son de importancia dentro de la anamnesis de un paciente que se presenta con dificultad respiratoria, mala tolerancia a la alimentación, convulsiones u otra sintomatología que nos oriente de forma clínica en este caso ? ¿Se encuentran descritos en la historia clínica de la paciente?	14
2) ¿Es importante la evolución clínica del recién nacido en el modo de aparición de los signos y síntomas que nos orienten para el diagnóstico y manejo de un paciente? ¿En el paciente del caso el modo de aparición de la hipo actividad, convulsiones mala tolerancia oral nos guía a un diagnóstico?	15
3) ¿Es de relevancia clínica que la mala tolerancia a la alimentación sea persistente y constante?	16
4) ¿La mala tolerancia a la alimentación pueden guiar al diagnóstico?.....	16
5) ¿Qué importancia tiene la asociación de la hipo actividad y convulsiones con la sospecha de fenilcetonuria	17
6) ¿Cómo debe realizarse de manera adecuada la valoración neurológica de un paciente neonato?	18
7) ¿Qué datos del examen físico son de mayor importancia para un paciente que se presenta con fenilcetonuria?	24
8) ¿Cuáles son los hallazgos importantes que se encontraron en el examen físico y neurológico de la paciente?	25
5. Diagnóstico diferencial	26

Encefalopatía Hipóxica	
Isquémica.....	26
Meningitis	27
Convulsiones	
Neonatales.....	28
Mala tolerancia a la alimentación.....	30
6. Evolución	35
9) ¿Qué hallazgos son de importancia dentro de los resultados en exámenes de laboratorio e imagen que se realizaron el paciente?	36
10) ¿Cuáles exámenes de laboratorio se deben considerar dentro de la evaluación de un paciente que se presenta con una clínica que haga sospechar en fenilcetonuria?.....	37
Manejo inicial	38
Evolución	38
11) ¿Cuáles son los signos y síntomas que nos harían sospechar de una fenilcetonuria en esta edad?	39
12) ¿En qué casos se debe considerar realizar el tamizaje neonatal en pacientes prematuros ?.....	39
13) ¿Qué es la Fenilcetonuria ?	40
14) ¿Clínica de la Fenilcetonuria ?	44
15) ¿Cuál es la epidemiología local e internacional de FCU?	46
16) ¿Cuál es la fisiopatología de la infección por FCU?.....	46
17) ¿Cómo se realiza el diagnóstico de la Fenilcetonuria ?	47
18) ¿Cuáles son las complicaciones neurológicas causadas por la FCU?	51
19) ¿Cuál es el manejo de un paciente con FCU confirmada?	51
REFERENCIAS	67

CASO CLÍNICO DE EDUCACIÓN MÉDICA

1. Objetivos

Objetivo general.

- Analizar el caso de un paciente del Hospital de los Valles que nace prematuro de 29 semanas de edad gestacional y presenta una evolución muy irregular en lo referente al examen físico neurológico presentando, hipotonía hipoactivo, convulsiones, además de mala tolerancia a la alimentación, acidosis respiratoria, todo esto sumado a su prematurez y su mala evolución respiratoria que conllevo a permanecer en ventilación mecánica durante mucho tiempo; para realizar una presentación interactiva, en la cual se busca revisar el proceso adecuado de diagnóstico y manejo para un paciente prematuro hipotónico, hipoactivo con mala evolución respiratoria, mala tolerancia a la alimentación más complicaciones propias de la prematurez, con fin docente para los estudiantes de la USFQ.

Objetivos específicos.

- Elaboración una historia clínica adecuada y un examen físico completo en el área de UCI Neonatal
- Analizar el caso clínico, establecer un diagnóstico diferencial y llegar a un diagnóstico definitivo.
- Determinar la importancia del aporte que los exámenes de laboratorio realizados en el diagnóstico de la enfermedad de base, y si se requerían estudios adicionales.
- Identificar si una vez llegado al diagnóstico se llevó un manejo clínico adecuado para el caso analizado.

- Revisar la presentación clínica, diagnóstico y manejo del paciente con este diagnóstico confirmado de FCU, con fin docente para la utilización por parte de los estudiantes de la USFQ.

2. Historia clínica y examen físico

A. Anamnesis.

1. Datos del Paciente: Paciente prematuro de 29 semanas de edad gestacional masculino, hijo de madre de 30 años de edad nacida en México y residente en Ecuador odontóloga de ocupación producto de la primera gesta recibió maduración pulmonar, nace por parto céfalo vaginal por incremento de actividad uterina más polihidramnios, nace con un peso de 980g, talla 37 cm, PC de 26 cm, producto de primera gesta hijo de madre de 31 años padre de 28 años de edad, Apgar 7/8, recibe soporte ventilatorio mecánico, a los 3 días de vida se intenta pasar SOG que no es posible pasar a estómago y al mantenerse con apoyo ventilatorio más prematuridad es referida a Hospital de los Valles. Fecha de nacimiento: 20 junio de 2016, nacido en Quito en clínica particular.

2. Motivo de consulta: Sd dificultad respiratoria, Prematuro muy prematuro.

3. Enfermedad actual: Paciente prematuro muy prematuro que permanece desde su nacimiento en ventilación mecánica A/C, respiratorio recibió 1 dosis de surfactante pulmonar y que a los 3 días de vida persiste con distrés y se intenta colocar SOG la cual no se puede pasar a estómago, por lo que remiten a Hospital de los valles para valoración.

4. Antecedentes

- Antecedentes prenatales – madre de 30 años tipo de sangre A+, nacida en México y residente en Ecuador hace 6 meses, de ocupación odontóloga, casada.

- Antecedentes gineco-obstétricos – producto de la primera gesta, se realiza 9 controles prenatales, recibe hierro vitaminas, vacunas no. Amenaza de parto prematuro a las 27 semanas de edad gestacional.
- Antecedentes Natales – Nace por parto céfalo vaginal por actividad uterina en clínica particular, más polihidramnios mas RPM de 1 hora apgar 7-8, requiere apoyo de bolsa al nacimiento.
- Antecedentes post natales – permanece con distrés respiratorio que se incrementa por lo que se coloca 1 dosis de surfactante y se da soporte ventilatorio con ventilación mecánica modo asistido controlado. Se intenta colocar SOG la cual no pasa por lo que ante sospecha de malformación intestinal se decide referir a Hospital de los Valles
- Antecedentes familiares – Abuelo paterno Ca de páncreas.

B. Examen físico.

Signos vitales: Peso:980 g. Talla: 37cm PC: 26 cm. TA: 53/23, FC 151 lpm, FR: 40rpm,

T: 35,2°C, SatO²: 96%

Paciente es recibido intubado en ventilación con bolsa con tubo endotraqueal N° 2.5,

hipotérmico, con hipoglicemia de 30 mg/dl por lo que se pasa un bolo de dextrosa al 10% con control posterior de 97 mg/dl.

Paciente luce pletórico, piel con múltiples venopunturas.

Cabeza fontanela anterior normotensa.

Boca: mucosas orales secas SOG aparentemente en estómago, secreción salivar hialina-

Tórax: expansibilidad conservada saturación 96 %, Abdomen blando depresible RHA presentes

con vía umbilical venosa permeable.

Genitales masculinos.

Ano permeable.

Extremidades; pulsos distales presentes llenado capilar 2 segundos.

3. Lista de Problemas

Tabla 1. Lista de problemas

Paciente prematuro masculino de 29 semanas de edad gestacional.			
#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo
1	20/06/2016	Sd. Dificultad Respiratoria	P
2	20/06/2016	Prematuro muy prematuro	P
3	20/06/2016	Polihidramnios	P
4	20/06/2016	Estenosis esofágica	P
5	Hospitalización	Mal rotación intestinal, membrana esofágica	P
6	Hospitalización	Gastrostomía	P
7	Hospitalización	Mala tolerancia a la alimentación	P
8	Hospitalización	Broncoaspiraciones recurrentes	P
9	Hospitalización	Hipotonía, hipoactividad	P
10	Hospitalización	Convulsiones	P
11	Hospitalización	Fenilcetonuria confirmada	P
12	Hospitalización	Hipertensión pulmonar	P
13	Hospitalización	Displasia broncopulmonar	P
14	Hospitalización	Colestasis	P
15	Hospitalización	Neumonía nosocomial	P
16	Hospitalización	Hipotiroidismo	P
17	Hospitalización	Sepsis foco urinario	P
18	Hospitalización	Microcefalia	

4. Análisis

1) ***¿Qué factores son de importancia dentro de la anamnesis de un paciente que se presenta con dificultad respiratoria, mala tolerancia a la alimentación, convulsiones u otra sintomatología que nos oriente de forma clínica en este caso? ¿Se encuentran descritos en la historia clínica del paciente?***

Se debe recalcar que la anamnesis de la herramienta más importante para una correcta elaboración de un paciente siendo de esta manera que se llega a un correcto diagnóstico.

Tenemos un paciente prematuro muy prematuro de 29 semanas de edad gestacional que inicialmente presenta las complicaciones propias a su prematurez en este caso inicialmente catalogado como Sd. De dificultad respiratoria para lo cual requiere apoyo de bolsa y posteriormente ventilación mecánica respiratoria. Llama la atención la presencia de polihidramnios con además se relaciona con una difícil colocación de SOG la cual no pasa al estómago por lo que se refiere de la clínica particular en la que nace al Hospital de los Valles para su valoración.

Cabe recalcar que la dificultad respiratoria es la afección mas común de un recién nacido prematuro en relación con enfermedad de membrana hialina como patología mas frecuente sin embargo la cual ha disminuido en un buen porcentaje por el uso de surfactante el cual fue administrado en este paciente. Si es de tomar en cuenta que la SOG no pasa a estomago por lo que se sospecha de patología quirúrgica por lo que es referido para valoración quirúrgica inicial. Los datos iniciales de la historia clínica al nacimiento nos hacen relacionar que se trata de un cuadro que guarda alta relación con la prematurez y todas sus múltiples complicaciones clínico quirúrgicas. Según la evolución clínica podremos ir identificando las diferentes patologías que se van añadiendo al cuadro inicial y que a la final nos dará un diagnostico poco frecuente y menos aún la presencia de casos confirmados de FCU en prematuros extremos.

La anamnesis del caso contiene información sobre todos los elementos de importancia mencionados, por lo cual se puede concluir que es una anamnesis completa.

2) ¿Es importante la evolución clínica del recién nacido en el modo de aparición de los signos y síntomas que nos orienten para el diagnóstico y manejo de un paciente? ¿En el paciente del caso el modo de aparición de la mala tolerancia oral, la hipo actividad, convulsiones, microcefalia, nos guía a un diagnóstico?

Tenemos un paciente prematuro muy prematuro que inicialmente presenta un problema de dificultad respiratoria que posteriormente va presentando al parecer complicaciones propias de la prematurez como una mala evolución respiratoria, una mala tolerancia a la alimentación, la cual se presenta de manera muy frecuente en los recién nacidos prematuros, tal es el caso que muchas ocasiones es necesario implementar varias estrategias de alimentación para poder ayudar a una tolerancia a la alimentación de forma adecuada dentro de las cuales se mencionan: alimentación en bolos, a infusión continua, NPO, apoyo de nutrición parenteral, todo con el fin de evitar la desnutrición del neonato y mantener un aporte calórico adecuado. En este caso la mala tolerancia a la alimentación fue sostenida tanto así que a los 3 meses de vida no se conseguía aun mantener un aporte adecuado de la alimentación enteral.

La hipotonía la hipoactividad y las convulsiones si bien pueden deberse a problemas de la prematurez sobre todo con la recepción y reanimación al nacimiento sin embargo en este caso tenemos un APGAR 7 -8 al nacimiento nos orienta a descartar una afectación por lesión hipóxico isquémica, además de un ECO TFN normal. Debemos por lo tanto tomar muy en cuenta la presencia de hipotonía hipoactividad y convulsiones y relacionarlas con patologías metabólicas entre ellas la Hipoglicemia siendo la más frecuente sin embargo con los exámenes esta se descarta aunque si bien presento una hipoglicemia inicial posteriormente no presenta estos episodios, finalmente nos queda evaluar la posibilidad de enfermedades endócrinas que tendrían relación probable aunque no muy frecuente a esta edad y en prematuros.

Finalmente se evidencia en el transcurso de la enfermedad un mal crecimiento cefálico que nos orientará posteriormente en el diagnóstico.

3) *¿Es de relevancia clínica que la mala tolerancia a la alimentación sea persistente y constante?*

Hay que tomar muy en cuenta la mala tolerancia a la alimentación que en los recién nacidos prematuros por diferentes patologías puede presentarse como regurgitaciones vómitos, residuos alimentarios por varias ocasiones, mala ganancia de peso etc. Si bien los síntomas no son patognomónicos debe tomarse muy en cuenta ya que inicialmente puede deberse a procesos adaptativos, procesos infecciosos, procesos metabólicos y procesos mecánicos que en este caso se diagnosticó una membrana esofágica corregida con gastrostomía sin embargo, posteriormente luego de corregida esta afectación la presencia de vómitos, regurgitaciones se mantuvo hasta que se tuvo el diagnóstico definitivo de FCU tiempo en el que se inició alimentación con formula libre de fenilalanina, formula con la que se evidencio una mejor tolerancia una buena ganancia de peso.

4) *¿La mala tolerancia a la alimentación pueden guiar al diagnóstico?*

La mala tolerancia a la alimentación en muchos de los casos se relaciona con la prematurez tanto es así que mientras más prematuro extremo es el paciente más problemas en la alimentación existen. Estos problemas están relacionados con mala motilidad intestinal, sd de mala absorción, procesos de afectaciones pulmonares graves, procesos infecciosos, problemas mecánicos de resolución quirúrgica. Todas estas patologías propias de la prematurez pueden estar en relación y deben tomarse en cuenta inicialmente las más frecuentes para posteriormente evaluar que patologías metabólicas endócrinas y genéticas que pueden estar relacionadas y que si bien no son frecuentes deben siempre tomarse en cuenta.

5) *¿Qué importancia tiene la asociación de la hipo actividad y convulsiones con la sospecha de fenilcetonuria?*

En la fenilcetonuria, la causa del retardo mental y de las manifestaciones neurológicas está siendo estudiada; se plantea que puede estar relacionada con un efecto tóxico del aumento de fenilalanina y sus metabolitos secundarios (fenilpirúvico, fenil-láctico) en los líquidos corporales durante las primeras etapas de la vida. Por otro lado, algunos autores refieren que la escasa biodisponibilidad de tirosina para la síntesis de proteínas y neurotransmisores en el cerebro, es la causa de la afección neurológica. Por ejemplo, está descrito que la formación de mielina está retardada en este trastorno y que hay menor cantidad de cerebrósidos en el sistema nervioso de los enfermos.

A pesar de las consecuencias neurológicas evidentes, es importante iniciar inmediatamente la dieta restringida en fenilalanina para evitar que el daño neurológico progrese, además muchos pacientes, como los casos descritos, presentan regresión de algunos de los síntomas, registrando

mejoría clínica evidente del estado neurológico.

Sin embargo, no se dispone aún de bibliografía específica sobre la presentación clínica evidente en recién nacidos prematuros por lo que es de gran importancia tener en cuenta este caso que es confirmado para tener en cuenta su evolución clínica y de alguna manera emprender una guía sobre los síntomas a tener en cuenta en estos pacientes prematuros.

Potocnik U, Widhalm K. Long term follow-up of children with classical phenylketonuria after diet discontinuation: a review. J Am Coll Nutr. 1994

6) *¿Cómo debe realizarse de manera adecuada la valoración neurológica de un paciente neonato?*

Es importante en Neonatología tener en cuenta la evaluación neurológica básica de un recién nacido y mas aun en un prematuro para de esta forma tener en claro las posibilidades diagnósticas implicadas en la sintomatología evidenciada en este caso.

Exploración Neurológica del recién nacido.

5.1. Inspección. Orientada a detectar la presencia de estigmas malformativos

o cualquier anomalía fenotípica que nos indique la existencia de un síndrome neurológico genéticamente determinado.

Medición del perímetro cefálico, medida fundamental para poder detectar una macrocefalia que podría corresponder a una hidrocefalia, o una microcefalia grave. Ambos casos son poco frecuentes pero permanece la importancia de su medición para valorar futuros incrementos o detenciones del crecimiento cefálico que contribuirán a la elaboración del pronóstico.

Valoración de la actividad espontánea. La observación cuidadosa y dirigida de la actividad espontánea del niño aportará datos muy valiosos a la exploración, siendo éste el capítulo al que concedemos mayor importancia. Observaremos la postura en reposo, calidad y cantidad de movimiento (simetría, variación, presencia o ausencia de elementos patológicos...).

Es imprescindible la observación de las características mencionadas en las cuatro posiciones básicas (decúbito prono y supino, sedestación y bipedestación) incluyendo el paso de decúbito supino a sentado para valorar el control cefálico en dicha maniobra.

Decúbito supino. En decúbito supino observamos en reposo una actitud de giro cefálico (con predominio a la derecha), pudiendo mantener la cabeza en línea media unos segundos, las cuatro extremidades permanecen en semiflexión, las manos entreabiertas. Con la actividad

realizará el niño movimientos de extremidades superiores e inferiores, movimientos que si bien se caracterizan por su globalidad también los hacen por su variedad y posibilidad de individualidad y disociación. Empleamos el término disociación para indicar la posibilidad de realizar movimientos de signo opuesto en una extremidad respecto a la otra (flexión de una pierna con extensión de la otra) o en una misma extremidad de dos articulaciones entre sí (extensión

de rodilla con flexión dorsal del pie o cadera).

En el niño con disfunción neurológica podemos observar en reposo una actitud en reflejo tónico asimétrico (R.T.A.) con extensión de las extremidades correspondientes al giro cefálico y flexión de las contralaterales.

Una actitud en extensión de extremidades sustituyendo el esquema flexor habitual o bien por el contrario un tono flexor exagerado con puños cerrados, incluyendo pulgar son también indicativos de disfunción. En estos casos la movilidad espontánea estará también alterada ya sea en su calidad, con movimientos en extensión y rotación interna de extremidades superiores

y ausencia de disociación en inferiores, (pedaleo o mantenimiento en extensión-adducción de ambas extremidades) pudiéndose acompañarse de opistótonos, posición que deberá considerarse siempre como un grave trastorno del tono. (Dificultades respiratorias pueden condicionar, una actitud en extensión que no tendría el significado de mal pronóstico, de un opistótonos verdadero). Los movimientos de las manos, que adoptan ligera actitud atetósica(fisiológica) pueden sobrepasar los límites considerados normales y ser actitudes claramente distónicas. En otras ocasiones el hallazgo más llamativo es la ausencia o pobreza

de movimientos, unido muchas veces a una hipotonía, pudiendo conservarse el esquema flexor en este caso, con ausencia de movimientos antigravitatorios.

La asimetría de actitud o actividad orientaría a una lesión focal.

Decúbito prono. En decúbito prono observamos el inicio de enderezamiento cefálico, liberando las vías respiratorias mediante el giro lateral generalmente acompañado de una extensión cervical más o menos acusada y siempre poco sostenida. Los brazos permanecen en flexión a ambos lados del tórax, existiendo a nivel de extremidades inferiores una flexión de cadera

y rodilla que condicionan mayor o menor elevación de la pelvis según el grado de abducción acompañante. Podemos observar movimientos alternos de extremidades inferiores que provocaron un desplazamiento en muchos casos.

Exploraremos la respuesta de «paso del brazo», situando al niño con ambos brazos en extensión a lo largo del cuerpo y esperando la respuesta de llevar hacia delante el brazo hacia cuyo lado se gira la cabeza. Es muy útil para detectar asimetrías.

En los niños afectos de disfunción neurológica podemos hallar en esta posición ausencia de la reacción de enderezamiento con imposibilidad de liberar las vías respiratorias al colocar la cabeza en línea media o por el contrario un «falso enderezamiento» provocado por una hipertonía sostenida de los extensores cervicales. Si la extensión no se limita a la musculatura cervical y es generalizada, el niño no mantendrá la posición pues pasará a decúbito supino en un «falso volteo».

Cuando existe un trastorno neurológico persistirá el apoyo retrasado o se provocará un falso apoyo manual por el predominio extensor cuando predomina un cuadro distónico.

La relación flexores-extensores descrita está alterada en la mayoría de los niños con afectación neurológica, pudiéndose observar un predominio de extensores y/o ausencia de acción de los flexores, provocándose una cabeza más o menos péndula al tirar para sentar, estando ausente la flexión activa que realiza el recién nacido sano. En ocasiones la flexión se realiza al llegar a sentado pero de forma brusca, pasando de una extensión a una caída en flexión.

Observaremos la existencia de un fototropismo positivo ya sea por la actitud en reposo o comprobando el giro cefálico al cambiar la orientación del niño respecto al foco luminoso. Intentaremos captar su atención visual que consistirá en un breve seguimiento ocular en sentido horizontal. La distancia óptima para provocar esta fijación ocular será de unos 20 cm.

(distancia de los ojos del niño al rostro de la madre cuando ésta le sostiene en brazos). La fijación y seguimiento ocular evolucionan rápidamente y así como en algunos recién nacidos son difíciles de obtener, se hallarán perfectamente establecidos al mes de vida, acompañándose de la aparición de la sonrisa social y posibilidad de imitación de praxias bucales.

En cuanto a la atención auditiva podemos observar la reacción del niño a un sonido brusco, que provocará un cambio en su actividad (aumento o detención actividad motriz, llanto, cambio ritmo respiratorio...). Asimismo en condiciones adecuadas podemos observar cómo dirige su mirada hacia la voz susurrada. Valoraremos también la calidad del sueño, irritabilidad, facilidad con que se tranquiliza al hablarle, cogerle y mecerle.

Las alteraciones en el nivel de vigilancia pueden ser de diverso grado.

Podemos hallar una ausencia total de fijación de la mirada, con mirada vacía, carente de expresión, unido a una ausencia de modificación de la conducta del niño ante los estímulos externos, sin solicitar atención del medio. En otros casos existe una irritabilidad exagerada sin motivo aparente, sin modificarse ante nuestra voz ni contacto, acompañándose de una respuesta exagerada a estímulos auditivos y táctiles, reaccionando con una actitud tónica en extensión o provocándose la sinergia de Moro ante ellos.

En otras ocasiones el trastorno no es tan llamativo, existiendo una mayor dificultad en la obtención de las respuestas adecuadas, o ser éstas más débiles de lo esperado.

Exploración del tono y reflejos osteotendinosos (ROT). La observación de la actividad espontánea nos informa sobre el tono muscular activo, completaremos dicha información con la exploración del tono pasivo: resistencia a la movilización y extensibilidad y R.O.T., exploración básica cuando hemos detectado anomalías en la movilidad activa o hemos logrado una exploración en óptimas condiciones.

Cuando existe una disfunción neurológica podemos hallar un aumento de la resistencia a la movilización pasiva, raramente una limitación articular real. Esta resistencia se sitúa con mayor frecuencia a nivel proximal, con aumento de la flexión de hombro y cadera. En la experiencia de Dubowitz la limitación del ángulo popliteo se correlaciona positivamente con la presencia de hemorragia intraventricular. Si existe una depresión importante del r.n. podemos hallar un cuadro de hipotonía y laxitud con aumento de la extensibilidad. En estos casos la presencia de unos R.O.T. vivos nos conducirán a la sospecha de un trastorno de origen central.

Exploración sinergias y reflejos. En este apartado comprobaremos la existencia de la sinergia de Moro, reflejo tónico flexor palmar, marcha automática, incurvación del tronco y reacción

de extensión cruzada presentes todos ellos en el recién nacido normal y también en el portador de trastorno neurológico en la mayoría de los casos. Valoraremos su asimetría como posible indicador de alteración focal (debemos prestar atención a la posición de la cabeza que por influencia del R.T.A. puede provocar una reacción asimétrica sin significado de focalidad). La simetría de estos reflejos y sinergias no excluye sin embargo, la existencia de una herniparesia que puede manifestarse posteriormente.

Exploraremos asimismo, el reflejo de succión, observando a ser posible la toma del biberón.

La ausencia de la sinergia y reflejo de succión van acompañados de alteraciones de la vigilancia, actividad espontánea y tono muscular en la mayoría de los casos, indicando una grave alteración neurológica.

Los citados reflejos sufrirán una atenuación progresiva en las semanas siguientes, persistiendo sin embargo, al mes de vida.

Pares Craneales. Con las limitaciones propias de la ausencia de colaboración valoraremos la normalidad de su función.

Destacaremos tan sólo la frecuencia de trastornos de la succión y deglución en el niño afecto de cualquier alteración neurológica grave con gran frecuencia en las formas extrapiramidales de trastorno motor cerebral.

Cioni G: Observación de los movimientos generales en recién nacidos y lactantes: valor pronóstico y diagnóstico. Rev Neurol 2003; 37 (1): 30-35

7) *¿Qué datos del examen físico son de mayor importancia para un paciente que se presenta con fenilcetonuria?*

Los recién nacidos que tienen fenilcetonuria al principio no presentan ningún síntoma. Sin embargo, sin tratamiento, los bebés suelen manifestar signos de fenilcetonuria en pocos meses.

Los signos y síntomas de la fenilcetonuria pueden ser leves o graves y comprenden los siguientes:

- Olor similar al de la humedad en el aliento, la piel o la orina de tu hijo, provocado por demasiada fenilalanina en el cuerpo
- Problemas neurológicos que pueden incluir convulsiones
- Erupciones cutáneas (eccema)
- Piel clara y ojos azules, porque la fenilalanina no puede transformarse en melanina (el pigmento responsable del color de la piel y del cabello)
- Cabeza anormalmente pequeña (microcefalia)
- Hiperactividad
- Discapacidad intelectual
- Retraso en el desarrollo
- Problemas de comportamiento, emocionales y sociales
- Trastornos psiquiátricos
- . Microcefalia

La gravedad de la fenilcetonuria depende del tipo.

•**Fenilcetonuria clásica.** La forma más grave del trastorno se llama «fenilcetonuria clásica». La enzima necesaria para convertir la fenilalanina es inexistente o está disminuida en extremo, lo que produce niveles elevados de fenilalanina y un daño cerebral grave.

•**Formas menos graves de fenilcetonuria.** En las formas leves o moderadas, la enzima conserva alguna función, por lo tanto, los niveles de fenilalanina no son demasiado elevados, lo que produce un menor riesgo de daño cerebral significativo.

Sin embargo, la mayoría de los niños que tienen este trastorno aún requieren una dieta especial para la fenilcetonuria a fin de prevenir la discapacidad intelectual y otras complicaciones.

Los primeros síntomas de la Fenilcetonuria se manifiestan algunas semanas después del nacimiento, iniciándose con una elevación de la fenilalanina en el plasma hasta un nivel 30 veces superior al normal y por la excreción de ácido fenilpirúvico por la orina. Debe tratarse tempranamente para evitar la acumulación de este aminoácido en la sangre, y así un daño en el desarrollo del cerebro. Aquellos que modificaron sus conductas alimenticias a tiempo tendrán un desarrollo completamente normal.

Es muy importante tomar en cuenta que como se menciona la sintomatología se presenta semanas después del parto en un recién nacido a término; no se dispone de estudios o protocolos que indiquen la sintomatología que presentan los recién nacidos prematuros de ahí la importancia para poder determinar un protocolo de prevención y tratamiento oportuno a más de la observación y sospecha clínica.

8) ¿Cuáles son los hallazgos importantes que se encontraron en el examen físico y neurológico del paciente?

Tabla 1. Hallazgos importantes en el examen físico y neurológico del caso presentado

Hallazgos	Asociación clínica
Paciente con hipoactividad	Es la falta de vitalidad del RN al nacimiento. Está deprimido y no respira o respira débil mente, permanece cianótico, hipotónico, o la frecuencia cardíaca menos de 100 latidos por minuto. http://www.aeped.es/protocolos/neonatologia/sepsis-neonatol.pdf
Hipotonía	Su síntoma definitorio es la disminución significativa en tono muscular, Pero peros su gravedad se relaciona a falta de fuerzas. (Key words: neonatal hypotonia, floppy newborn, neonate). Rev Chil Pediatr 2008; 79 (2): 146-151
Convulsiones	Los recién nacidos pueden convulsionar por múltiples factores, como parto laborioso, hipoxia, acidosis/hipercapnia, hipoglucemia o hipocalcemia. Este tipo de sintomatología en el neonato es en sí un marcador de morbilidad neurológica y su control será factor pronóstico del desarrollo del niño. Campos CJ, Arruza GL, Villar VG, Moro SM. Convulsiones neonatales.
Microcefalia	En ausencia de un diagnóstico neonatal, la mayoría de pacientes presentan retraso progresivo en el desarrollo asociado a signos graves como retraso en el crecimiento, microcefalia , convulsiones, temblores, eccema, vómitos, olor a humedad y, posteriormente, trastornos motores y del comportamiento (hiperactividad). Pr Nenad BLAU - Última actualización: Abril 2012

5. Diagnóstico diferencial

Reuniendo los datos de la anamnesis y el examen físico, podemos establecer un grupo de opciones como posibilidades etiológicas del cuadro de la paciente.

Encefalopatía Hipóxico Isquémica

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) se define como el síndrome neurológico

que aparece en el recién nacido tras un episodio de hipoxia y/o isquemia acaecido durante el periodo perinatal.

El término de asfixia no es sinónimo al de encefalopatía hipóxico-isquémica ya que estando íntimamente relacionados, no se consideran similares. La asfixia es causa mientras la EHI es efecto y no siempre aquella va a provocar lesión encefálica. Los fenómenos hipoxicoisquémicos pueden causar trastornos de la función pulmonar, cardiovascular,

digestiva, renal, hematológica y metabólica constituyendo en su conjunto el síndrome postasfíxia.

Etiología

Alrededor del 40 % de neonatos asfícticos padecen diversos grados de EHI, originándose el 90% de las lesiones cerebrales antes o durante el parto. La incidencia de encefalopatía postasfíxia se sitúa alrededor de 6 x 1000 recién nacidos a término.

En el caso de nuestro paciente no se evidencia según la historia clínica un proceso asfíctico al nacimiento

Hil A, Volpe JJ.: Asfixia perinatal. Aspectos clínicos. Clínicas de Perinatología. 1989

Meningitis Neonatal

Los signos clínicos de la meningitis en el neonato son inespecíficos e indistinguibles de los de la sepsis neonatal.

Los más frecuentes son la hiper/hipotermia (hipotermia más frecuente en prematuros , hipertermia más frecuente en neonatos a término), la irritabilidad o letargia, y el rechazo del alimento o los vómitos (Palazzi; 2006). Otros signos frecuentes son hipotonía, temblor y crisis epilépticas. Poco frecuentes son el abombamiento de fontanela y la rigidez de nuca. Los síntomas suelen ser más sutiles en los neonatos prematuros, y en los que han recibido tratamiento antibiótico incompleto.

Nuestro paciente en estudio presenta un cuadro de hipotonía sostenida no tiene antecedentes de hidrorrea de más de 18h, no antecedentes de infección connatal, sin embargo posteriormente al permanecer constantemente en ventilación mecánica, presenta varios

episodios infección respiratoria o de neumonía asociada al ventilador con marcadores de infección positivos pero Punciones Lumbares negativas.

Alistair G. S. Philip. (2003). Neonatal Meningitis in the New Millenium. NeoReviews. 4; e73-e80.
de Louvois J, Halket S, Harvey D (2009). Neonatal meningitis in England and Wales: sequelae at 5 years of age. Eur J Pediatr; 164:730.

Convulsiones Neonatales

Las convulsiones en el período neonatal(CN) constituyen la expresión clínica por excelencia de la disfunción del Sistema Nervioso Central. Se manifiestan por una alteración en la función neurológica ya sea motora, de la conducta, autonómica o por una combinación de ellas. No siempre es fácil identificarlas y pueden pasar fácilmente desapercibidas especialmente en el recién nacido pretérmino. En contraste con los niños mayores los recién nacidos no suelen tener convulsiones bien definidas y presentan patrones muy poco organizados y difíciles de reconocer. Ello está en relación con el desarrollo anatómico, bioquímico y fisiológico del sistema nervioso central durante la época perinatal.

Hay que tener presente que algunas crisis especialmente la epilepsia de inicio precoz pueden iniciarse algo mas tarde de los 30 días sin embargo también las incluiremos en este grupo.

CLASIFICACIÓN

Las CN se dividen en:

1. Ocasionales. Un cuadro agudo de crisis debidas a una agresión puntual sobre el SNC.

(el 10-20% evolucionaran posteriormente a una epilepsia secundaria en el lactante o niño mayor). Son las más frecuentes y pueden ser debidas a múltiples causas, siendo la principal la

encefalopatía hipóxico-isquémica. La segunda en orden de frecuencia es la infecciosa, seguida de los trastornos metabólicos y las hemorragias.

2. Verdaderas Epilepsias. Con convulsiones recidivantes, una clínica bien definida y una etiología desconocida en la mayoría de ellos. Bajo este nombre se incluyen una serie de trastornos convulsivos crónicos de la infancia que debutan en el periodo neonatal. Se clasifican en:

- CN Idiopáticas Benignas:

- Convulsiones Idiopáticas Benignas

- Convulsiones Familiares Benignas

- Epilepsias neonatales sintomáticas:

- Epilepsia Mioclónica Precoz

- Encefalopatía Epiléptica Infantil Precoz

- Epilepsias específicas sintomáticas (representadas por las epilepsias de los errores del metabolismo, malformaciones del SNC, hemorragias y accidentes vasculares cerebrales.

- Estados de mal epilético

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de las CN, debido a las características neuroanatómicas y fisiológicas del cerebro neonatal, rara vez son en forma de crisis generalizadas y si en forma de movimientos oculares, bucolinguales o apneas. Volpe propuso una nueva clasificación de las formas clínicas de presentación de las CN que ha sido ampliamente aceptada y las divide en convulsiones:

- Sutiles (son una de las formas mas frecuentes de presentación a la vez que de mas difícil identificación. Suelen aparecer en el recién nacido pretérmino)
- Tónicas
- Clónicas
- Mioclónicas

Levene MI, Traura JQ. Causes of neonatal convulsions. Arch Dis Child. 1986, 61:78-79.

Mala tolerancia a la alimentación

Alimentación en Prematuros: Para los niños mayores de 34 semanas de edad gestacional y los neonatos de término lo ideal es el uso de leche materna de su propia madre, fresca, refrigerada o congelada. La leche humana de mujeres que tuvieron un parto con menos de 34 semanas de gestación se adapta bastante bien a las necesidades de su hijo prematuro, a excepción de su contenido de calcio y fósforo, que es bajo después de la segunda semana de haber nacido el prematuro y debe complementarse para evitar el llamado raquitismo u osteopenia del niño prematuro, lo que se realiza suplementando la leche con fortificantes de la leche humana que aumentan el aporte calórico total, las proteínas, el calcio, sodio, fósforo y zinc. Se utilizan desde que se administran 100 ml/kg/día de leche materna, inicialmente se administra al 2% o 2 sobres en 100ml. y desde la 4ª semana se usa al 4% o 4 sobres en 100 ml. Se va controlando estrictamente la evolución nutricional. Además, existen distintos tipos de leches artificiales que tratan de simular las características de la leche humana y que además se complementan con algunos elementos que pudieran estar en menor cantidad en la leche humana. Por ejemplo, las grasas o lípidos están representados por triglicéridos de cadena media, lo que facilita su absorción y los carbohidratos están constituidos por mezclas de

lactosa y polímeros de glucosa, además de tener una mayor cantidad de calcio, fósforo y sodio.

El recién nacido de bajo peso de nacimiento que no tenga factores de riesgo puede alimentarse desde el primer día de vida. En general, se puede alimentar precozmente (2 a 4 horas de vida) a prematuros sanos de más de 1.500 gramos de peso de nacimiento. A niños más pequeños, aún en ausencia de enfermedad es preferible dejarlos en ayuno por 12 a 24 horas, lo cual variará según edad gestacional, peso de nacimiento, succión, distress respiratorio, tránsito o distensión intestinal. Si el prematuro tiene factores de riesgo diferir por 48 horas o más según el caso. Los factores de riesgo son: extremo bajo peso de nacimiento (menor de 1.000 gr), distress respiratorio, asfixia severa, cardiopatía congénita, poliglobulia sintomática (exceso de glóbulos rojos), desnutrición intrauterina severa, compromiso hemodinámico no controlado, mielomeningocele con paraparesia significativa, sospecha de enterocolitis necrotizante. En estos casos de riesgo se debe mantener sin alimentación por 48 horas o más según evaluación médica. De no presentarse problemas respiratorios y existiendo tránsito intestinal se inicia la alimentación enteral cuidadosamente, con leche de la propia madre idealmente o fórmula láctea para prematuros, en pequeños volúmenes (12 - 20 ml /Kg/día) para ir probando tolerancia gástrica. Se va aumentando en 20 ml /Kg/día posteriormente con estricto control de tolerancia: distensión abdominal, residuo gástrico, regurgitación, vómitos. Si el volumen es menor de 30 ml administrar cada 3 horas por 7-8 veces al día. Si es mayor de 30 ml cada 4 horas por 6 veces al día. Se aumenta hasta 150 ml/kg/día. Lo ideal es alcanzar la cantidad de 150 ml/kg/día entre el 10º y 15º día de vida. Después de los 10 a 15 días de vida puede aumentarse el volumen gradualmente hasta 200 – 220 ml/kg/día, según necesidad, tolerancia y ausencia de contraindicaciones. En caso de niños con retardo de crecimiento severo en períodos de crecimiento recuperacional, pueden necesitarse volúmenes mayores.

Vía enteral se puede usar: leche materna extraída de su propia madre; leche materna donada pasteurizada o fórmula láctea para prematuro.

Cuando suspender la alimentación

Residuos biliosos, hemáticos o porráceos en cualquier volumen (>1ml).

- Residuo alimentario mayor a 25-30 % de alimentación, recibiendo más de 10 ml por vez.
- Vómitos
- Deposiciones con sangre o enterocólicas.
- Sospecha de Enterocolitis necrotizante.
- Niño enfermo con alimentación con chupón o pecho que rechaza inesperadamente la alimentación.

- Métodos de alimentación

- Alimentación en bolo o intermitente: administración intermitente de leche (cada 2 o 3 horas) en cantidades crecientes a través de una sonda orogástrica la cual se usa en neonatos incapaces de succionar. De no poderse utilizar volúmenes crecientes de alimentación por las condiciones generales o intestinales del prematuro se utiliza el estímulo enteral mínimo con volúmenes pequeños de alimentación, lo cual favorece la producción de enzimas en tubo digestivo y de hormonas de acción local y sistémica, mejorando la posibilidad de tolerancia a la alimentación completa cuando ésta pueda administrarse.
- Alimentación continua:

- A través de una sonda colocada permanentemente en el estómago a través de la vía nasofaríngea o de la boca para evitar obstrucción nasal. Se ha demostrado que la alimentación continua no ofrece ventajas sobre la intermitente.

Se administra leche en bolo lento cada 3 horas, por sonda nasogástrica si es posible, o por sonda orogástrica si hay dificultad respiratoria o es menor de 1200 g.

- Se puede indicar uso de alimentación enteral continua en los casos de persistente mala tolerancia al aumento de volumen, en caso de displasia broncopulmonar severa o cardiopatía con insuficiencia cardíaca congestiva.

- Se debe estimular succión durante el período de alimentación.

- Si tiene 34 o más semanas de edad gestacional se evalúa alimentación por succión.

- Cuidados durante la alimentación: Se debe medir el residuo gástrico, el cual se acepta no debe ser mayor al 15 -20 %de la cantidad de leche administrada. Si este volumen es mayor, la siguiente administración de leche deberá ser en una cantidad a la que se reste el volumen residual. De persistir residuo gástrico aumentado o aparecer distensión abdominal se deja al prematuro en período de ayuno, pensando en la posibilidad de una patología intestinal de estos neonatos conocida como enterocolitis necrotizante.

- Evaluar, al menos cada 3 días, la evolución de su curva de peso y semanalmente la Talla y Circunferencia craneana (perímetro cefálico), parámetros que se van comparando con la curva de referencia utilizada (Curvas de crecimiento intrauterina o postnatal).

- La alimentación en niños menores de 32 semanas de gestación debe hacerse con sonda orogástrica porque su reflejo de succión es débil. Los mayores de 33-34 semanas tienen un buen reflejo de succión y deglución e incluso pueden tomar la fórmula con biberón.

Nutrición parenteral total

En forma simple significa administrar nutrientes por vía endovenosa por no estar disponible la vía enteral

. Se administran todos los nutrientes (proteínas, lípidos, carbohidratos, calcio, fósforo, microelementos, vitaminas) en las cantidades y proporciones adecuadas que un neonato necesita diariamente según recomendaciones. Todos los nutrientes mencionados diluidos en soluciones de glucosa se administran a través de vía endovenosa, que requiere en algunas circunstancias ser de gran calibre según la osmolaridad de la mezcla. Algunas soluciones de baja concentración pueden ser administradas a través de acceso venoso periférico (nutrición parenteral periférica).

Aibarra. Manual de Enfermería en Neonatología. (Internet); (18-01-2014).

Los bebés prematuros tienen muchas particularidades en lo referente a cuando iniciar la alimentación existen pautas y protocolos establecidos para el inicio de la alimentación sobre todo en prematuros de menos de 100g sin embargo todos estos pacientes tienen alta probabilidad de no presentar una adecuada tolerancia a la alimentación por varios motivos no siendo ninguno específico así tenemos problemas de inmadurez intestinal, enterocolitis necrotizante, mala absorción intestinal, trastornos de motilidad intestinal, procesos infecciosos, procesos obstructivos mecánicos que requieren solución quirúrgica, trastornos metabólicos y endocrinos más raros pero que no deben dejar de tomarse en cuenta.

Los indicadores de un problema alimenticio son:

- vómitos frecuentes después del biberón o alimentos sólidos
- falta de ganancia de peso

- náuseas, regurgitaciones.

En nuestro paciente se evidencio una mala tolerancia a la alimentación que si bien fue afectado su inicio por los motivos de su permanencia en ventilación mecánica, posesos quirúrgicos, procesos infecciosos que se fueron añadiendo pese a eso se intentó varias veces alimentarlo sin conseguir una buena tolerancia ni ganancia de peso adecuada.

6. Evolución

Se recibe el paciente prematuro en otra casa de salud con los signos y síntomas descritos previamente y al evidenciarse un empeoramiento en el score de dificultad respiratoria mas una imposibilidad de pasar la SOG se sospecha un cuadro quirúrgico añadido por lo que se transfiere a Hospital de los Valles donde se recibe al paciente como se menciona en la historia clínica.

GSA: ph: 7,25 PCO2: 56 , HCO3: 21,6 EB. -3, acidosis respiratoria por lo que se mantiene en apoyo de ventilación mecánica.

Biometría Hemática : Leucocitos: 8620, Neutrófilos; 60%, Linfocitos: 30% , Hcto; 43.8, Hb14.8, plaquetas:153000 Tipo de sangre A + coombs negativo

Se realiza además una RX con contraste donde se evidencia un mal paso del contraste a nivel del esófago por lo que se interconsulta a cirugía quien llega al DG de una Membrana esofágica y realiza una gastrostomía.

9) *¿Qué hallazgos son de importancia dentro de los resultados en exámenes de laboratorio e imagen que se realizaron a la paciente?*

Dentro de los exámenes de laboratorios que presenta el paciente son de mucha relevancia la presencia de Acidosis respiratoria la cual se mantiene durante varias semanas, se la corrige con los modos ventilatorios sin embargo tiende a presentarse por varias ocasiones, por lo que incluso el paciente llegó a ser manejado con Ventilación de Alta Frecuencia (VAFO).

ECO cardiograma reporta un diagnóstico posteriormente de *hipertensión pulmonar mas un CIA mas persistencia de conducto arterioso* con un valor de presión de la arteria pulmonar de 44 mm hg. Para lo cual recibe tratamiento a base de sildenafil.

En el caso de nuestro estudio se concluyó que la Hipertensión Pulmonar fue causa de la mala oxigenación mantenida durante todo el tiempo que se mantuvo en ventilación mecánica invasiva difícil de manejar en este caso ahondándose mas el problema con hipertensión pulmonar.

Continuando con la mala evolución del paciente se añaden la hipotonía y las convulsiones que si bien se pensó inicialmente que se asocian a un proceso infeccioso el cual fue manejado de forma correcta y se descartó además un proceso infeccioso central, pues esto sumado a la hipoactividad hipotonía y mala tolerancia a la alimentación mala ganancia de peso se solicitó un examen de Screening Metabólico el cual reporta un resultado positivo para Fenilcetonuria que si bien no hay muchos casos confirmados a esta edad pues fue de mucha importancia la sospecha clínica ya que este paciente tuvo muchos problemas propios de la prematurez que enmascaran la sintomatología de la fenilcetonuria que pese a no ser específica ni dar signos claros en recién nacidos y lactantes pues es de resaltar la suspicacia médica con la que se solicita si bien no de entrada el screening metabólico pero se lo llega a solicitar y es a partir

de los 3 meses de vida aproximadamente donde se tiene el diagnóstico confirmado Screening metabólico: con valor de fenilalanina de 1352.6 $\mu\text{mol/l}$ encasillándola en una FCU clásica.

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | Arbeitsbereich Screening neonatal und Stoffwechsel-Diagnostik | Zentrum für Diagnostik

Prof. Dr. R. Santer | Martinstr. 52 | 20249 Hamburg | Tel: +49(0)40 7410-56717 | Fax: +49(0)40 7410-57318 | E-Mail: info@ukh.de | www.ukh.de

SHOT ON MI 8 LITE

Hospital De Los Valles | Número de Hospital : 1409

Befundbericht Neugeborenen-Screening | 28.09.2016

Patient: Valencia Caldera, Esteban | Número de Lab.: 21420093
 Geburtsdatum: 14.09.2016 (M) 17:30 | Dia de ingreso (lab.): 24.09.2016 11:15
 Toma de muestra: 19.09.2016 10:45 | Geburtenbuchnr.:
 Dia de proceso: 28.09.2016 | Fallnummer: S01180433
 Status: Informa final

Apresiasi(a) Colega, procesadas las muestras enviadas por Usted (sangre seca en papel filtro) se obtuvieron los siguientes resultados:

Parámetro	Resultado	Valores de referencia	2. Resultado	2. Valores de referencia
TSH (Hipotiroidismo)	0.7	0 - 15 $\mu\text{mol/l}$		
17 α -OHP (Síndrome Adrenogenital, SAG)	10.5	0 - 30 nmol/l		
Bilirrubina	9.4	3.3 - 100 $\mu\text{g/lb}$	4.2	1.5 - 44.8 mUspot
Galactosa-1-P-uridiltransferasa	6.7	3.5 - 100 $\mu\text{g/lb}$		
MGMS	abnormal			
Fenilalanina	1352.6	11 - 20 - 139 $\mu\text{mol/l}$		

Resultado llamativo.
Se solicita enviar tarjeta de control.

Comentario: In the dried blood spot we found a significantly elevated concentration of phenylalanine. This indicates a determination in plasma. We recommend a fast control in another dried blood spot and the determination in plasma. Furthermore the concentration of ornithine and of the activity of dihydropteridine-reductase should be measured in dried blood. The child should be hospitalized to perform a BH4-test. Following that, therapy should be started immediately.

Prof. Dr. med. R. Santer | Dr. rer. nat. Z. Lukacs | Dr. med. C. Schnabel
 Ärztlicher Leiter | Laborleiter | Fachärztin für Laboratoriumsmedizin, OÄ

I. A. E. M.
 INSTITUTO ANDINO DE ENFERMEDADES METABÓLICAS
 Calle 18 EDRIFICIO METROCTIV y Mansión de Jesús.
 Quito, Ecuador. Teléfono: 2447417

PACIENTE: [REDACTED]

Apresiasi Colega:

En la muestra de sangre seca encontramos una concentración significativamente elevada de fenilalanina. Esto indica una fenilcetonuria o una deficiencia de BH4. Se recomienda un control rápido en otra muestra de sangre seca y la determinación en plasma. Además, la concentración de ornitina y de la actividad de dihidropteridina-reductasa la cual se debe medir en sangre seca. El niño debe ser hospitalizado para realizar la prueba BH4. Después de eso, la terapia debe iniciarse inmediatamente.

Si usted tiene alguna pregunta no dude en contactarse con nosotros en cualquier momento.

Prof. Dr. C. Wagener | Dr. rer. nat. Z. Lukacs | Prof. Dr. med. R. Santer

Atentamente,
 Instituto Andino de Enfermedades Metabólicas
 SHOT ON MI 8 LITE

10) ¿Cuáles exámenes de laboratorio se deben considerar dentro de la evaluación de un paciente que se presenta con una clínica que haga sospechar en fenilcetonuria?

La FCU clásica se diagnostica generalmente a través de programas de cribado neonatal detectando hiperfenilalaninemia (HPA). La detección es estándar en los países industrializados. La FCU se diagnostica con concentraciones de Phe en plasma superiores a 120 micromol/l en el estado no tratado. En ausencia de detección precoz a través del cribado, la sospecha se basa en los signos clínicos y los síntomas. El diagnóstico se confirma determinando los niveles de Phe en sangre o plasma.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye otras formas de HPA como la HPA por déficit de tetrahidrobiopterina (BH4), formas leves de PKU y tirosinemias. Los recién nacidos con niveles altos de Phe pueden presentar déficit de BH4 o PKU. Un patrón anormal de pterinas en manchas de sangre seca u orina o una actividad reducida de dihidropteridina reductasa en manchas de sangre seca indican déficit de BH4. Debe realizarse una prueba de carga de BH4 para determinar si los pacientes son sensibles o no a la BH4.

Diagnóstico prenatal

Puede realizarse el diagnóstico prenatal mediante una prueba molecular del gen PAH si se han identificado las mutaciones causantes de la enfermedad en un miembro afecto de la familia.

Consejo genético

El patrón de herencia es autosómico recesivo y se recomienda un examen de portador a los familiares en situación de riesgo.

Manejo Inicial

Evolución

11) *¿Cuáles son los signos y síntomas que nos harían sospechar de una fenilcetonuria en esta edad ?.*

No existen muchos estudios sobre la resntacion clínica de la FCU sobre todo en prematuros, primero por lo inespecíficos de los síntomas de esta patología sobre todo en fases iniciales, además de que la clínica tan variada y propia de la prematurez nos hace pensar en patologías mas frecuentes que si bien se fueron resolviendo en el transcurso de la enfermedad pues la presenriad de hipotonía, hipo actividad y convulsiones no de origen infeccioso, la microcefalia, la mala ganancia de peso, mala tolerancia a la alimentación, nos hicieron pensar en otras posibles causas sobre todo metabólicas es por lo que se solicita el screengin metabólico por la alta sospecha clínica se lo solicitó llevándonos a obtener un diagnostico confirmado de Fenilcetonuria en un paciente prematuro.

12) *¿En qué casos se debe considerar realizar el tamizaje neonatal en pacientes prematuros ?.*

Para que la efectividad del tamizaje neonatal sea máxima en la prevención de enfermedades, debe ser realizado durante las primeras dos semanas de vida del neonato (preferentemente entre cuatro y siete días de vida extrauterina); pero si esto no es posible, es todavía útil hasta los dos o tres meses de edad. En la tabla I se propone la edad en la cual se debe realizar el tamiz neonatal.

Tabla III. Propuesta para llevar a cabo estudio de tamiz neonatal		
Enfermedad	Edad al estudio	Material de estudio Método
Hipotiroidismo congénito	4-7 días	Sangre seca ELISA & RIA (TSH & T4)
Hiperplasia adrenal congénita	4-7 días disco 3 mm x 1	ELISA (17OHP & CORTI.)
Toxoplasmosis congénita	5-10 días	EIA Ac IgG
Neuroblastoma	6 meses	HPLC
Galactosemia	4-7 días	MFM
Fenilcetonuria	4-7 días	GUTHRIE HPLC
Enf. orina "jarabe de maple"	4-7 días	GUTHRIE HPLC

Abreviaturas: ELISA = Prueba de inmunoensayo enzimático. EIA = Inmunoensayo enzimático. HPLC = Cromatografía líquida de alta resolución. MFM = Microfluorometría. RIA= Radioinmunoanálisis.

13) Que es la Fenilcetonuria ?

La fenilcetonuria tiene como rasgo principal la herencia genética autosómica recesiva, es decir, los padres son portadores de los genes defectuosos y al ser traspasados de ambos progenitores la enfermedad se expresa en los descendientes.

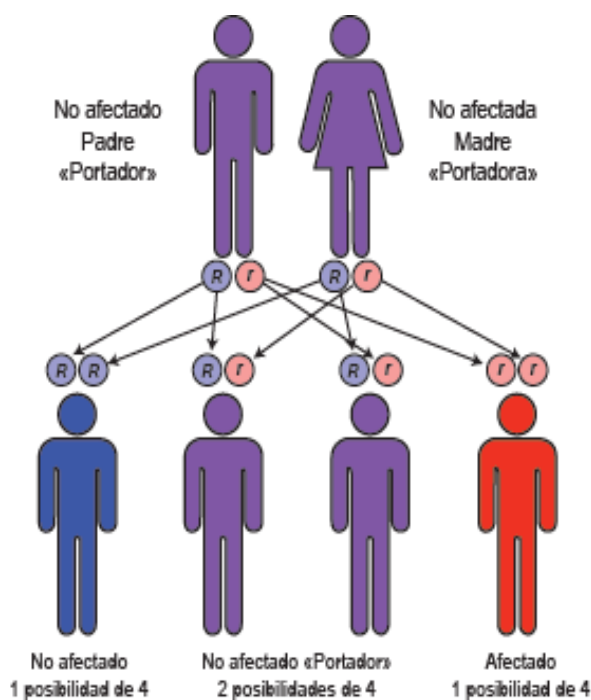


Figura 1. Modelo de herencia autosómico recesivo para la fenilcetonuria

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

La causa de la enfermedad es la carencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (FAOH) o de la dihidropterina reductasa (DHPR). La fenilalanina hidroxilasa cataliza la hidroxilación de fenilalanina en tirosina, pero esta reacción solo es posible acoplada a la acción de la dihidropterina reductasa. Por ello, el defecto o falta de alguna de ellas determina un incremento de la concentración sanguínea de fenilalanina al impedirse su transformación en tirosina. También se aumenta la transaminación de la fenilalanina como vía metabólica alternativa, y asimismo se acumulan los metabolitos fenilpiruvato, fenilactato y fenilacetato. El defecto en la síntesis de FAOH se debe a una anomalía génica localizada en el cromosoma 12, y el de la DHPR en el cromosoma 4. Existen también formas de la enfermedad con déficits parciales.

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.¹⁰

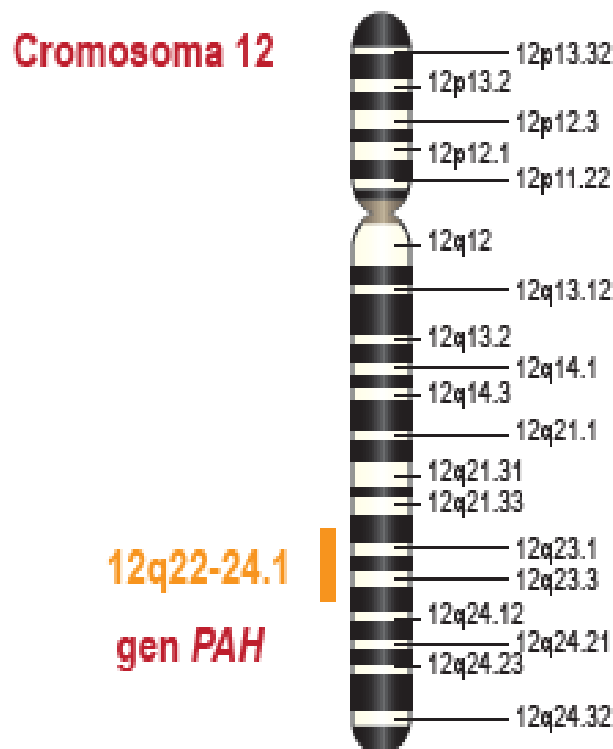


Figura 2. Localización del gen PAH en el cromosoma 12⁷

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

El fenilpiruvato es un metabolito neurotóxico que afecta gravemente al cerebro durante el crecimiento y el desarrollo. Los efectos de su acumulación causan oligofrenia fenilpirúvica, caracterizada por un cociente intelectual inferior a 20. Los primeros meses de vida los niños que padecen esta enfermedad parecen estar sanos. Entre los tres y los seis meses pierden el interés por el entorno, y al año se evidencia un retraso importante en su desarrollo. Los síntomas suelen ser retraso psicomotor, cuadros psicóticos de tipo autista, convulsiones, síndrome de West, convulsiones generalizadas y un eczema facial muy rebelde. Por lo general su desarrollo físico es bueno, tienden a tener el cabello más claro que sus hermanos, piel clara, y presentan un olor característico a paja mojada.

La técnica de Guthrie es la prueba que se utiliza para determinar esta enfermedad. Consiste en la detección de la fenilalanina mediante la inhibición que el metabolito β -2-tienialanina, derivado de la fenilalanina, produce sobre el crecimiento del *Bacillus subtilis* (cepa ATCC 60.51). El test de cribado tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 99%.

La fenilcetonuria es el más frecuente de los trastornos metabólicos hereditarios que resulta en una alteración de la fenilalanina hidroxilasa, encargada de convertir la fenilalanina a tirosina en el hígado conjuntamente con su cofactor la tetrahidrobiopterina (BH₄) también utilizada por otros sistemas enzimáticos. La eliminación de fenilpirúvico por orina, puesta de manifiesto por su efecto reductor capaz de pasar las disoluciones de las sales férricas (marrón) a ferrosas (verde), fue la prueba que permitió en 1934 definir la enfermedad en niños afectados de retraso mental no filiado hasta entonces. El déficit de esta enzima da lugar a un acúmulo patológico de fenilalanina que da lugar a alteraciones estructurales del sistema nervioso central, con interferencia en el proceso de maduración cerebral, en la migración de los neuroblastos y en la estratificación del córtex condicionando la aparición de un retraso

psicomotor y un deterioro intelectual severos e irreversibles en poco tiempo. Estos trastornos pueden prevenirse si se instaura una dieta pobre en fenilalanina.

Pero este tratamiento dietético ha de iniciarse en los primeros días de vida y antes de que aparezcan los síntomas clínicos.

Los programas de screening en el recién nacido y el tratamiento dietético ha modificado drásticamente su pronóstico. Su herencia es de tipo autosómica recesiva y su frecuencia oscila entre 1/4000-40.000 nacidos vivos. El gen responsable de la enfermedad se ha localizado en el cromosoma 12 (12q24.1).

Diferentes estudios han servido de base a las diferentes guías de tratamiento donde se especifican las concentraciones óptimas de fenilalanina en cada edad;

En los programas de cribado la detección se lleva a cabo por medición de fenilalanina mediante técnicas de:

Fluorimetría.

Cromatografía en capa fina.

Enzimáticas.

Los niveles máximos de fenilalanina en sangre quedan de la siguiente forma:

Menores de 5 años: 360mcMol/L = 6mg/dl.

5-10 años: 480 mcMol/L = 8 mg/dl.

Mas de 10 años: 700mcMol/L = 11.7mg/dl.

El punto de corte está establecido en >2 mg/dl.

En ocasiones estos resultados se expresan como mg/dl, es útil saber que 60mcMol/L equivalen a 1mg/dl.

14) Clínica de la Fenilcetonuria

Los primeros síntomas de la Fenilcetonuria se manifiestan algunas semanas después del nacimiento, iniciándose con una elevación de la fenilalanina en el plasma hasta un nivel 30 veces superior al normal y por la excreción de ácido fenilpirúvico por la orina. Debe tratarse tempranamente para evitar la acumulación de este aminoácido en la sangre, y así un daño en el desarrollo del cerebro. Aquellos que modificaron sus conductas alimenticias a tiempo tendrán un desarrollo completamente normal.

Lo importante es que se detecte al nacer o en los primeros meses de vida. El portador de esta anomalía no detectado tempranamente, que nace tras un embarazo normal y sin complicaciones, se desarrolla durante los primeros meses casi siempre sin mostrar anomalía alguna. Sin embargo, Partington encontró, casi en la mitad de los lactantes, la existencia de vómitos en los primeros meses de vida, y en un tercio de ellos una irritabilidad inusual. En una proporción similar de casos, a los padres ya les había llamado la atención un desagradable olor del cuerpo del niño. Una parte de ellos mostró dermatosis eczematiformes durante el primer trimestre y 7 de 36 ya habían tenido ataques convulsivos en el primer año de vida. A los 9 meses llama la atención el retraso en el desarrollo psicomotor.

Datos físicos

Es importante aclarar que el fenilcetonúrico detectado al nacer no presenta ninguna anomalía ni rasgo distintivo, a excepción de una alimentación diferente. Pero aquellos fenilcetonúricos no tratados pueden presentar cierta tendencia a la baja estatura, y también se han descrito

casos con tallas superiores a las frecuentes. La dentición suele retrasarse hasta después del undécimo mes.

La gran mayoría de los fenilcetonúricos muestran una piel clara, ojos azules y color claro del pelo. Alrededor del 10% poseen cabellos oscuros. La pobreza de pigmentos llama más la atención en los pueblos de cabellos oscuros. La piel de los portadores, además de ser clara, es muy suave, aterciopelada y muy sensible.

Tabla 3. Signos y síntomas de la FCU según edad del paciente	
Signos iniciales en los lactantes	Signos en pacientes no identificados, a partir del año de edad
- En los primeros meses, casi no muestran ninguna anormalidad	<u>Signos neurológicos:</u>
	Espasticidad en el 30% de pacientes
	Microcefalia
- Vómito en el 50% de los casos	Hiperreflexia
- Irritabilidad en el 30% de los casos	Crisis convulsivas en el 25%
- Desagradable olor del cuerpo del niño	EEG anormal
- Dermatitis eczematiformes	Gliososis en la sustancia blanca
- Ataques convulsivos (1:36 pacientes)	Disminución en el volumen de encéfalo
- A partir de los 9 meses retardo del desarrollo	Pérdida de fibras mielinizadas
Psicomotor	<u>Problemas psicológicos y conductuales</u>
- Dentición retardada	Irritabilidad, hiperactividad
- Piel clara, aterciopelada y muy sensible	Retardo mental
- Cabello y ojos claros	Conductas agresivas
- Peso y talla en niveles bajos para la edad	Conducta autista
	Poca capacidad de aprendizaje
	Automutilación

15)Epidemiología de la FCU

Se estima que uno de cada 10.000 nacimientos puede presentar la enfermedad. Gracias a las pruebas de diagnóstico en neonatos es fácilmente detectable mediante los exámenes metabólicos habituales.

Los datos sobre la frecuencia de la fenilcetonuria en la población total de Europa y Norteamérica son exactamente iguales entre 2-6 casos por cada 100.000 habitantes. Donde es considerada más frecuente esta enfermedad es en los países del norte de Europa, donde son más corrientes los matrimonios entre vecinos y familiares

El gen patológico es, al parecer, considerablemente más raro en las razas de color y los judíos que en los indoeuropeo. También es posible que el pequeño número de casos publicados sea debido a la falta de control rutinario de la orina. En China no se ha dado hasta ahora ningún caso de enfermedad de este tipo. También entre los europeos del sur, los indios de América del Norte y los gitanos la enfermedad aparece en muy pocas ocasiones. En Alemania viven actualmente unos 2.000 enfermos de este tipo

16) Cual es la Fisiopatología de la FCU?

La FCU siendo una patología de origen genético 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.

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 (nonsense).

De las mutaciones de sentido erróneo (missense), 12 aparentemente son el resultado de la desaminación y metilación posterior de dinucleótidos CpG altamente mutagénicos.

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 μ mol/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

17) Diagnóstico de la FCU

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

Pruebas de tamizaje

Prueba de Guthrie: el crecimiento de *Bacillus subtilis* es inhibido por la β -fenilalanina 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. 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:

1	Insuficiente	La cantidad de la muestra es insuficiente. La gota es muy pequeña y no se puede ponchar.
2	Tiempo de secado insuficiente	La muestra no tuvo el tiempo suficiente de secado. La muestra está rayada, desgastada, diluida o contaminada.
3	Sobresaturada	Dos gotas de sangre se unen o se coloca más de una gota en el mismo círculo.
4	Coagulada	La gota de sangre se coagula antes de llegar al papel filtro.
5	Inconsistencia de tiempo	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.
--	--	----------

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

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 tetrahydrobiopterina (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.

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.

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. Las concentraciones 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.

En el momento del nacimiento, la prueba de ADN no es necesaria; sin embargo, si un recién nacido es positivo para FCU, 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 FCU y la prueba estándar de sangre del recién nacido no muestra la condición. La prueba definitiva indicará o descartará FCU.

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.

18) ¿Cuáles son las complicaciones neurológicas causadas por la FCU?

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. También pueden presentar cardiopatías y retraso mental.

19) ¿Cuál es el manejo para un paciente con FCU confirmada?

Aspectos generales del tratamiento

A los RN con FCU se les puede administrar leche materna para darle toda la cantidad de fenilalanina que necesita y sea capaz de tolerar.

El tratamiento nutricional inicial debe basarse en los niveles de fenilalanina en sangre:

- FCE <6 mg/dL en sangre al diagnóstico: leche materna exclusiva y controles de PHE semanal.

-PHE de 6-10 mg/dL 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.

-PHE >10 mg/dL en sangre: suspender la leche materna o sucedáneo de leche materna y administrar leche libre de PHE, con controles semanales de PHE.

Es necesario suplementar minerales y vitaminas, vitamina D, hierro, zinc, calcio.

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.

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.

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.

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.

Se debe tener cuidado para evitar largos períodos con bajas concentraciones de PHE en sangre, que puede ser perjudicial para el desarrollo del cerebro.

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.

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.

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 $\mu\text{mol/L}$.

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.

El consenso general es que, cuanto más cerca está la concentración de PHE del valor recomendado normal, hay un mejor estado general del individuo.

Generalmente los afectados por FCU 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.

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.

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.

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.

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.

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. Se debe administrar por vía oral ≤ 20 mg/kg al día dividido en varias dosis.

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 in vivo 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.^{57, 58}

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 FCU 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.

La fenilcetonuria (FCU) es la primera enfermedad metabólica congénita que demostrado desde hace más de 60 años que el manejo nutricional previene la aparición de sintomatología.

El diagnóstico neonatal de FCU, seguida por la institución de una dieta baja en fenilalanina, ha sido un éxito notable en la prevención del devastador daño cerebral asociado a FCU sin tratamiento.

La dieta restringe la ingesta de fenilalanina (PHE) a la cantidad mínima requerida, para promover anabolismo proteico.

La eficacia del tratamiento incrementó a partir de que la dieta baja en fenilalanina se inició en las primeras semanas de vida.

Se debe iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible, no más allá de los 10 días.

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.

Se debe prescribir dieta baja en fenilalanina con suplementación de tirosina y proteína requerida para anabolismo.

La cantidad de fenilalanina que normalmente se convierte en tirosina (Tyr) representa hasta el 90% de ingesta de fenilalanina.

La evolución del paciente con FCU 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.

No hay datos que indiquen que el tratamiento en adolescentes y adultos con FCU 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.

Puede aparecer disfunción neuropsicológica y neurofisiológica en pacientes mayores, a consecuencia del abandono del control metabólico.

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 $\mu\text{mol/L}$ y de cerca al 80% cuando la PHE es de 2,000 $\mu\text{mol/L}$.⁶²

Se debe iniciar la dieta desde la primera semana de vida y continuarla de por vida, para evitar daño neurológico y alteración del desarrollo.

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.

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.

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.

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.

El manejo del paciente con FCU debe realizarse por un equipo multidisciplinario conformado por profesionales de la salud: genetista, pediatra, epidemiólogo, nutriólogo,

psicólogo, enfermera y trabajo social.

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.

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 nutricional completa.

El tratamiento nutricional habitual debe mantener niveles sanguíneos de PHE entre 120 a 360 $\mu\text{mol/L}$. Sin embargo, hay algunas variaciones de valores determinados de fenilalanina, entre instituciones y entre países.

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.

Disminuir lo más rápidamente posible la fenilalanina sanguínea a valores de 120 a 360 $\mu\text{mol/L}$ (2 a 6 mg/dL), al iniciar el tratamiento de un paciente diagnosticado con fenilcetonuria.

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 ml/kg/día .

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.

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 g/kg/día .

El aporte de tirosina debe ser de 100 a 120 mg/día.

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 mg/kg/día (con un intervalo de confianza del 95%).

Prescribir la dieta individualizada a los pacientes con fenilcetonuria con las recomendaciones de la DRI.

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.

Aportar en la dieta la relación adecuada de todos los aminoácidos, con especial atención en la relación de fenilalanina y tirosina.

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

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

Los pacientes afectados por FCU 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.

Se debe vigilar de manera periódica la adherencia a la terapia nutricional, las manifestaciones clínicas de desarrollo adecuado y la presencia de deficiencias nutricionales.

Las dietas deben ser suplementadas con fórmulas que contengan aminoácidos libres de fenilalanina y cantidades adecuadas de nitrógeno, vitaminas, minerales y otros micronutrientes.

Tratar las deficiencias específicas de vitaminas y minerales que se hayan detectado con el análisis de la encuesta dietética o los datos clínicos.

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 μ mol/L).

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.

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 μ mol/L).

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 deber ser continuada de por vida.

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 $\mu\text{mol/L}$) hasta la edad de 15 a 18 años y por debajo de 20 mg/dL (120 $\mu\text{mol/L}$) en edades posteriores.

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.

Mantener los niveles de fenilalanina sanguíneos en los siguientes rangos:	
Edad	$\mu\text{mol/L}$
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 FCU

Se recomienda determinar la fenilalanina sanguínea con la siguiente frecuencia:	
Edad	Frecuencia
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.

La ingesta baja de ácidos grasos poliinsaturados (LCPUFA) de cadena larga en las dietas de FCU 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.

Evaluación metabólica nutricional

Falla de tratamiento

Se evaluó el impacto del abandono del tratamiento a la edad de 8 años de 125 pacientes con FCU 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.

Se recomienda evaluación nutricional:

Resultados primarios

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

Resultados secundarios

Medidas de conducta alimentaria

Medidas de calidad de vida

Muerte

Es necesario medir en los niños con FCU la composición corporal. Esto puede mejorar la adecuación nutricional para preservar en niveles óptimos la masa magra.

Con el aumento de la obesidad infantil, es importante identificar aquellos que son mayores en los riesgos de las comorbilidades de la obesidad.

Las curvas de crecimiento se deben considerar como un estándar en lugar de una referencia ya que describe la expectativa de niños sanos.

Se les debe advertir a los pacientes con FCU que el riesgo de abandonar el manejo nutricional puede causarle efectos neuropsicológicos adversos.

Los pacientes con FCU 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

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

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.

ESQUEMA DE LECHE HUMANA SIN FENILALANINA

Edad	Sustituto lácteo sin fenilalanina	Grupo etáreo
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 preescolares y escolares
6 años a 13 años /11 meses/	>30 g prot/100 g	

29 días		
---------	--	--

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 FCU 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)

REFERENCIAS

1. Potocnik U, Widhalm K. Long term follow-up of children with classical phenylketonuria after diet discontinuation: a review. *J Am Coll Nutr.* 1994; 13: 2326.
2. Yannicelli S, Ryan A. Improvements in behavior and physical manifestations in previously untreated adults with phenylketonuria using a phenylalanine-restricted diet: a national survey. *J Inherit Metab Dis.* 1995; 18: 131-4.
3. Louis J, Elsas LJ, Acosta P. Apoyo nutricional en la enfermedad metabólica hereditaria. En: Shils ME, Olson JA, editores. *Nutrición en salud y enfermedad.* Philadelphia: Mc Graw Hill; 2002. p. 1151-214.
4. Andre - Thomas et Seint – Anne Dargassies.: *Etudes neurologiques sur le nouveau né et le jeune nourrisson.* Ed.: Mason, Paris, 1952.
5. Bierman van Eendenburg, A. D. Jurgens-van der Zee, A.A. Olinga H.H. Huisjes, B.C.I. Touwen.: Predictive Value of Neonatal Neurological Examination: a Follow-up Study et Months. *Develop Med. Child Neurol.* 23:296, 305, 1981.
6. Bobath. K.: A neurophysiological Basis for the treatment of Cerebral Palsy. *Clin. Develop. Med.* 7, 1980.
7. Brazelton. T.B.: Neonatal Behavioral Assessment Scale. *Clin. Develop. Med.* 50, 1973.
8. Bugie C., Lorente I.: Desarrollo psicomotor durante el primer año de vida. *Rev. Logop. Fonoand,* vol. I. 4: 235, 242), 1982.
9. Cioni G: Observación de los movimientos generales en recién nacidos y lactantes: valor pronóstico y diagnóstico. *Rev Neurol* 2003; 37 (1): 30-35

10. Capute AJ, Shapiro BK. The motor quotient: a method for the early detection of motor delay. *Am J Dis Child* 1985;139:940-2.
11. Perlman JM. White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopmental outcome. *Early Hum Dev* 1998; 53: 99-120.
12. Prechtl HFR, Einspieler C, Cioni G, Bos A, Ferrari F, Sontheimer D: An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. *Lancet* 1997; 349: 1361-63
13. Hil A, Volpe JJ.: Asfixia perinatal. Aspectos clínicos. *Clínicas de Perinatología*. 1989; 2: 437-496.
14. Hill A.: Valoración del feto. *Clínicas de Perinatología*. 1989; 2: 449-495.
15. Schuman A.J.: Reanimación neonatal: lo que usted debe saber. *Contemporary Pediatrics*. 1992; 2: 191-202.
16. Sola A, Urman J.: Cuidados intensivos neonatales. Científica Interamericana. 1988.
17. 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
18. Gutierrez M y Barrera L. Errores Innatos del Metabolismo. Pontificia Universidad Javeriana. 2011, CD Interactivo
19. 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

20. <http://www.pkunews.org/about/question.htm>
21. 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
22. Gregory, DM, Sovetts, D., Clow, CL, Scriver, CR Plasma valores de aminoácidos libres en los niños y adolescentes normales. *Metabolismo* 35: 1986: 967-69
23. 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
24. 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.
25. Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria, Guía de práctica clínica
26. Koch, R., Trefz, F. y Waisbren, S. (2010). Psychosocial issues and outcomes in maternal PKU. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2010:209, S68-S74.
27. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/867/diagnosis/criteria.html>
28. Hennermann JB, Loui A, Weber A, Mönch E. Hyperphenylalaninemia in a premature infant with heterozygosity for phenylketonuria. *J Perinat Med.* 2004; 32: 383–5
29. Chace DH, Sherwin JE, Hillman SL, Lorey F, Cunningham GC. Use of phenylalanine-totyrosine 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

30. 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

31. 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

32. 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

33. Güttler F, Guldberg P. Mutation analysis anticipates dietary requirements in

phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2000;159 Suppl 2:S150–3

34. 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