



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

ALTERACIONES BUCODENTALES EN LA  
FENILCETONURIA.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

STEFANNY ORTIZ GARCÍA

TUTOR: Mtro. OCTAVIO GODÍNEZ NERI

ASESORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

***Dedicado a:***

*Mis padres, que sin ellos no hubiera sido posible la consumación de este logro y a quienes agradezco por siempre apoyar mis decisiones, por brindarme todas las facilidades para poder tener una profesión tan bella como es la de Cirujana dentista, por ser mis ejemplos de vida y los pilares de mi existir.*

*A mis hermanos, abuelos, tíos y demás familiares por brindarme su tiempo, apoyo, amor y cariño durante la carrera.*

*A mis amigos, agradezco a todos los que me brindaron su ayuda en algún momento de la carrera, gracias por su amistad.*

*A mis pacientes, quienes me llenaron de experiencias y conocimientos.*

*A mis profesores, agradezco su ayuda y enseñanzas para mi formación como profesionista, principalmente, gracias a mí tutor el Maestro Octavio Godínez Neri y mi asesora la Especialista Luz del Carmen González García, por su dedicación, tiempo y enseñanzas para la elaboración de esta tesina.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México, máxima casa de estudios y a la Facultad de Odontología.*

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>1. ANTECEDENTES.....</b>	<b>6</b>
<b>2. LA FENILCETONURIA: CONCEPTO GENERAL Y DEFINICIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>3. CUADRO CLÍNICO.....</b>	<b>10</b>
3.1. Manifestaciones generales.....	10
3.2. Las alteraciones bucodentales del paciente con fenilcetonuria.....	12
3.3. Las alteraciones bucodentales del paciente fenilcetonúrico con un diagnóstico extemporáneo.....	12
<b>4. SU ETIOLOGÍA.....</b>	<b>12</b>
4.1. Genética.....	12
4.2. La fenilalanina.....	15
4.2.1. Aspectos generales.....	16
4.3. Etiopatogenia de la fenilcetonuria.....	17
<b>5. EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>21</b>
<b>6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....</b>	<b>23</b>
6.1. Tamizaje neonatal.....	24
6.2. Procedimiento.....	26
6.3. Otras pruebas de laboratorio.....	27
6.4. La fenilcetonuria y el embarazo.....	29
6.5. Tamizaje en México.....	30
<b>7. TRATAMIENTO.....</b>	<b>32</b>
7.1. Fundamento de la dieta.....	32
7.2. Seguimiento del paciente con fenilcetonuria.....	32
7.3. Efectos por restricción excesiva.....	36
<b>8. APLICACIÓN ODONTOLÓGICA.....</b>	<b>36</b>
8.1. Pacientes con diagnóstico temprano de fenilcetonuria.....	37
8.2. Farmacoterapia.....	37
8.3. Alternativas farmacológicas.....	39
8.4. Pacientes con diagnóstico extemporáneo de fenilcetonuria.....	40
8.4.1. Situación del paciente con fenilcetonuria en la consulta dental.....	42
8.5. La Prevención y los tratamientos dentales.....	42
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>45</b>
<b>LISTA DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>47</b>

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial el retraso mental tiene una prevalencia aproximada de 1-3%, en Latinoamérica y puede ser cuatro veces mayor por su asociación a factores como la desnutrición, las complicaciones obstétricas y perinatales, la intoxicación por plomo, las infecciones del sistema nervioso central y la pobreza.

El retraso mental de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI) en el 2012, dice que por cada 100 personas con discapacidad intelectual 16 de ellas, la adquirieron por herencia, durante el embarazo o al momento de nacer. En México cada año nacen cerca de 2,500,000 niños, de esos niños existen cerca de 100 niños afectados por fenilcetonuria.

Considerando estas estadísticas, podemos decir que por cada 64 personas que tienen retraso mental una padece fenilcetonuria.

Al momento del nacimiento el cerebro humano no ha madurado totalmente y el desarrollo de sus funciones es un proceso de maduración extrauterina. Son muchos los factores que influyen en el desarrollo de éste, entre ellos están los factores genéticos, metabólicos, neurológicos, hormonales, ambientales y la alimentación. La fenilcetonuria es un desorden donde se incluyen condiciones clínicas que van desde las genéticas, las nutricionales, las metabólicas, las neurológicas y las sociales. Elementos importantes que pueden perjudicar el desarrollo del cerebro humano, de ahí mi interés para estructurar este trabajo.

La fenilalanina es un aminoácido esencial que tiene gran importancia en nuestro organismo para el desarrollo y crecimiento del mismo, sin embargo

éste aminoácido en exceso actúa como un potente inhibidor de la síntesis de mielina; el encéfalo crece y se desarrolla como consecuencia de la producción de mielina. En la fenilcetonuria existen cantidades elevadas de fenilalanina en la sangre ya que el paciente carece de la enzima fenilalanina hidroxilasa, que hace la conversión de fenilalanina en tirosina, la cual es precursora de las hormonas tiroideas, de la melanina y de las catecolaminas.

Por lo tanto si no se diagnóstica a tiempo, el paciente cursa con un retraso mental que puede ser grave, mediano o leve, dependiendo del tiempo que transcurra desde el nacimiento hasta que se inicia la terapéutica, que consiste en una dieta con bajas concentraciones de fenilalanina, El tamizaje neonatal ampliado ya aprobado y elaborado en México es una prueba que ayuda al diagnóstico de la fenilcetonuria y que es importante que se exija para todos los recién nacidos en todas las maternidades.

Es muy importante que el cirujano dentista se incorpore al equipo de profesionales de la salud involucrados en la detección, el cuidado y la atención de los pacientes fenilcetonúricos.

La farmacoterapia es una práctica de todos los días en el área médica y es importante tener el conocimiento de la existencia de medicamentos que contienen fenilalanina, ya que de pasar por alto este dato se puede afectar la condición de estos pacientes.

El cirujano dentista tiene un papel importante para mejorar la calidad de vida en los pacientes fenilcetonúricos asociado a las alteraciones bucodentales y a la educación oral; así también las manifestaciones bucales de ésta enfermedad constituyen un elemento clave para el diagnóstico de la enfermedad en una segunda instancia; cuando el niño ya asiste a la consulta odontológica.

## 1. ANTECEDENTES.

La fenilcetonuria no es conocida hasta 1934, en que el doctor Ivar Asbjörn Fölling realiza la descripción de este trastorno, al cual denomina “*Imbecillitas Phenylpyruvica*”, también conocida como enfermedad de Fölling, en la que está implicado un aminoácido que se origina como producto del metabolismo de las proteínas; denominada *Fenilalanina*.<sup>1</sup>



Figura No. 1. Ivar Arböjrn Fölling<sup>2</sup>

El doctor Ivar Asbjörn Fölling, nacido el 23 de agosto de 1888, en Kvam, hoy Steinkjer, Nord-Trøndelag, en Noruega, fue una persona emprendedora y con gran interés en los trastornos bioquímicos raros, él se tituló en 1916 en la carrera de química y en 1922 en la carrera de medicina en Oslo, luego logra una beca para viajar a Estados Unidos y estudiar enfermedades metabólicas en varias universidades importantes, y cuando regresa a Noruega es contratado como profesor de “Medicina nutricional”, y comienza a dedicarse a la docencia y a la investigación.<sup>3</sup>

El doctor Egleand compañero de Fölling en el trabajo, recomienda con él a dos pacientes con retraso mental, los cuales eran hermanos, un varón de cuatro años de edad (Dag) y una niña de seis años y medio (Liv), ambos, presentaban características similares, como cabello muy claro, ojos claros, daño cerebral grave y un olor en su orina y sudor muy raros que se describen como olor a ratón muerto.<sup>3, 4</sup>

Inesperadamente Fölling descubre, que al mezclar la orina de los niños con cloruro férrico, ésta se torna de un color verde oscuro y poco tiempo después pierde el color. Cuando la orina no contiene cetonas, al añadir el cloruro férrico la mezcla es de color café rojizo, si están presentes las cetonas, la mezcla se torna púrpura o rojo vinoso. Por ello él comienza a sospechar que hay algún medicamento o sustancia artificial que los niños consumen. Él sigue estudiando la orina durante meses pidiendo a la madre de los niños que no les proporcionen ninguna de las sustancias ya mencionadas.<sup>2</sup>

Fölling aísla de la orina la sustancia que causa el efecto encontrando, y de la cual existían altos niveles de ácido fenilpirúvico. Con la colaboración de los biólogos Karl Closs y Sverre Dick Henriksen, encuentran una cepa bacteriana (*Proteus vulgaris*) que convierte la fenilalanina en ácido fenilpirúvico. Con estos trabajos, Fölling y Closs pueden identificar la acumulación de ácido fenilpirúvico y ácido fenilacético en la orina y la sangre de los pacientes con fenilcetonuria.

Durante un tiempo elabora estudios y reúne 400 muestras de orina de pacientes con retraso mental, donde encuentra 8 casos similares tanto en la orina como en las características de los pacientes.<sup>3, 4</sup>

En 1937, el doctor George Jervis llama "*Oligofrenia Fenilpirúvica*", a la fenilcetonuria, y Lionel Penrose y Juda Hirsch Quastel sugieren que se denomine a esta enfermedad, Fenilcetonuria, nombre con el que se le conoce hoy en día, y veinte años después comienza a difundirse el conocimiento de este padecimiento con las siglas de "*PKU*" en las revistas médicas.<sup>4</sup>

En 1935 Fölling trabajando con Lous Mohr (genetista) y Laars Ruud (estudiante de medicina), encuentran datos genealógicos importantes y proponen que la fenilcetonuria es heredada de forma autosómica recesiva.<sup>3</sup>

En 1947, Jervis observa que cuando se administra fenilalanina a individuos sanos, en éstos se produce un aumento de otra sustancia denominada Tirosina. Pero cuando administra fenilalanina a individuos Fenilcetonúricos, no presentan tal elevación.<sup>3</sup>

Tras varios años de investigación, el doctor George Jervis concluye finalmente que en la enfermedad, conocida como Fenilcetonuria, se produce una falla en la transformación de la fenilalanina a tirosina.

Los avances en el tratamiento de la enfermedad no se inician hasta 1953, cuando Horst Bickel, médico alemán, publica sus primeros trabajos, en los que demuestra la efectividad de una dieta especial restringida en fenilalanina. Dicho tratamiento lo lleva a cabo en una niña de dos años.<sup>3-5</sup>

En 1960, Robert Guthrie crea el método de inhibición bacteriana para medir la fenilalanina en la sangre, debido a que tiene un hijo, John, quién padece de retraso mental irreversible y fue diagnosticado de fenilcetonuria hasta los 15 meses de edad. Por esta situación decide realizar una prueba en la que se pueda evitar que los niños tengan este daño irreversible. Esta prueba consiste en tomar algunas gotas de sangre que se obtienen del talón del paciente, las cuales se impregnan en un papel filtro, esto permite su traslado seguro al laboratorio. En un cultivo de *Bacillus subtilis* en agar con un inhibidor que es la  $\beta$ -2-tienilalanina, que inhibe el crecimiento de la bacteria, se coloca la sangre del paciente, si existe crecimiento de dicho bacilo en el cultivo el paciente es positivo a fenilcetonuria, ya que 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.<sup>6,7,8</sup>

En 1961 coordina el primer tamiz neonatal para la detección de Fenilcetonuria en los recién nacidos y al tener buen éxito se instaura en todo el mundo.<sup>3,9</sup>

En la década de los 70's, se descubre que no todos los pacientes con defecto de la fenilalanina hidroxilasa corresponden a fenilcetonuria clásica, que la fenilcetonuria puede manifestarse también como un trastorno de la síntesis del cofactor tetrahidrobiopterina o BH4 que participa en la reacción de hidroxilación de la fenilalanina a tirosina.

En 1983, Lie Chen Woo aísla e identifica, por primera vez el gene que interviene en las instrucciones para la síntesis de la enzima fenilalanina hidroxilasa, cuya deficiencia es la responsable de la enfermedad.<sup>10, 2</sup> En el mismo año el gene humano que codifica para fenilalanina hidroxilasa es mapeado y clonado y se identifican las primeras mutaciones.<sup>5</sup>

## **2. LA FENILCETONURIA**

### **CONCEPTO GENERAL Y DEFINICIÓN**

La fenilcetonuria, es un trastorno bioquímico que se encuentra dentro de las hiperfenilalaninemias, es un trastorno genético congénito del metabolismo en el que hay ausencia, o menor actividad de una enzima, la fenilalanina hidroxilasa hepática, la cual es responsable de convertir la fenilalanina en tirosina.

Cuando los niveles de fenilalanina aumentan demasiado, este aminoácido puede lesionar las neuronas del cerebro y causar retraso mental y

complicaciones neuropsiquiátricas graves que determinan una gran discapacidad intelectual .<sup>4, 11,</sup>

La fenilcetonuria es una enfermedad donde se entremezclan aspectos nutricionales, clínicos, dietéticos, económicos, sociales y legales, los cuales pueden influir en la respuesta del tratamiento, en la evolución y el pronóstico del paciente.

A la fenilcetonuria también se le conoce como:

- ❖ Enfermedad de Fölling
- ❖ Fenilcetonuria (PKU)
- ❖ Fenilcetonuria embriofetopatía
- ❖ Enfermedad por deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa
- ❖ Oligofrenia fenilpirúvica <sup>10</sup>

### **3. CUADRO CLÍNICO.**

#### **3.1. Manifestaciones generales.**

El paciente aparentemente nace sano, por lo regular es un poco más rubio, con la piel y los ojos más claros, en los primeros dos meses de vida no hay muchos signos o síntomas aunque la fenilalanina plasmática comienza a elevarse desde la primera ingesta de leche materna 46 mg /100ml.

Aproximadamente a los tres o cuatro meses de vida los pacientes comienzan a tener algunas manifestaciones neurológicas, los pacientes a veces son irritables (en un 30% de los casos) pueden ser agresivos e hiperactivos, o pueden ser muy tranquilos, que es lo más frecuente. Presentan vómitos y rechazan el alimento, por éste motivo pueden llegar a ser mal diagnosticados

con piloroestenosis, y de esta manera retrasar el diagnóstico y el tratamiento idóneo.

Presentan eccema en la piel o piel seca, y comienza a ser más notoria la hiperpigmentación de la piel, los cabellos y los ojos, durante estos primeros meses de vida una característica importante es el olor de los pacientes que se compara con el olor del moho o el olor a ratón muerto, por la presencia de cuerpos cetónicos en el cuerpo.<sup>4, 10</sup>

Entre los cuatro o seis primeros meses de vida los pacientes suelen presentar crisis convulsivas, ya que hay una formación defectuosa de mielina por el aumento de la fenilalanina en el plasma. También aumenta la excitabilidad de las neuronas, y puede o no haber microcefalia de 2 cm. El paciente puede presentar con menor frecuencia agorafobia, depresión, hipertensión o coreoatetosis, o bien tener nistagmus (movimiento de sacudida involuntario de los ojos) y síndrome de West en el que se representan espasmos epilépticos, retraso del desarrollo psicomotor, hipsarritmia (no existe sincronía en las ondas del electroencefalograma).<sup>7, 11</sup>

De acuerdo al manual de VANDELA (Valoración Neuroconductual del Desarrollo del Lactante), al mes al poner al bebé sentado puede sostener su cabeza tres segundos aunque aún la bambolee<sup>12</sup>, los pacientes con fenilcetonuria no la sostienen este es un trastorno en la postura y en la conducta motora gruesa. Hasta los seis meses de vida es muy notorio el retraso en la maduración de los reflejos y el comportamiento, ya que el paciente tiene dificultades para deglutir y hay problemas en la postura y en la marcha.<sup>4, 11</sup>

Después de los seis meses si el paciente no ha sido diagnosticado comienza a tener, elevados niveles de fenilalanina en su organismo, retraso mental por

la excesiva fenilalanina y el estado del paciente puede confundirse con el de los pacientes autistas o con los pacientes con retraso mental por otras causas. Existe la disminución del IQ (coeficiente intelectual) hasta 50 puntos cuando el paciente cumple un año de edad.<sup>4</sup>

### **3.1. Las alteraciones bucodentales del paciente con fenilcetonuria.**

- ✚ Hay prognatismo
- ✚ Hay retardo en la erupción dentaria
- ✚ Hay hipoplasia del esmalte, por lo cual muy probablemente después existan erosiones y mayor susceptibilidad a la caries.

### **3.2. Las alteraciones bucodentales del paciente fenilcetonúrico con un diagnóstico extemporáneo.**

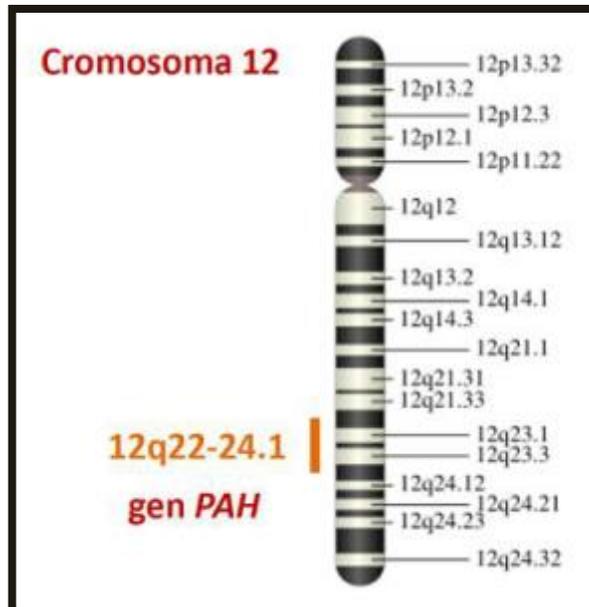
- ✚ Se presentan diastemas en los dientes superiores.
- ✚ Hay alteraciones en la forma, la estructura y el número de los dientes.
- ✚ Se presenta sialorrea.
- ✚ Hay dificultad para deglutir.
- ✚ Hay presencia de pérdida ósea en las crestas alveolares.
- ✚ Posteriormente, aunado a una deficiencia en la higiene bucal, se desarrolla la placa dentobacteriana, hay cálculo dental, y caries.<sup>4</sup>

## **4. SU ETIOLOGÍA.**

### **4.1. Genética.**

La fenilcetonuria es un padecimiento genético en el que la fenilalanina hidroxilasa hepática se encuentra inactiva o disminuida, como un defecto congénito autosómico recesivo, por mutaciones en ambos alelos del gene de la fenilalanina hidroxilasa que está ubicada en el cromosoma 12, que afecta

el brazo largo del cromosoma, en la fracción 22- 24,1 de acuerdo a la línea de herencia mendeliana.<sup>4, 13</sup>



*Figura 2. Localización del gen PAH en el cromosoma 12<sup>10</sup>*

El modelo mendeliano de esta enfermedad explica, que se pueden presentar las siguientes probabilidades:

- Que los padres transmitan el gene a sus hijos haciendo que nazcan con fenilcetonuria en un 25%.
- Hay un 50% de probabilidad de que, el niño tenga o herede el gene anormal de uno de sus padres y el gene normal del otro, convirtiéndolo en solo portador.
- Y un 25% de probabilidad que ambos padres transmitan al niño el gene normal y que éste no tenga la enfermedad, ni sea portador.

Los heterocigotos portadores son asintomáticos y no tienen deficiencia de fenilalanina hidroxilasa.<sup>10</sup>

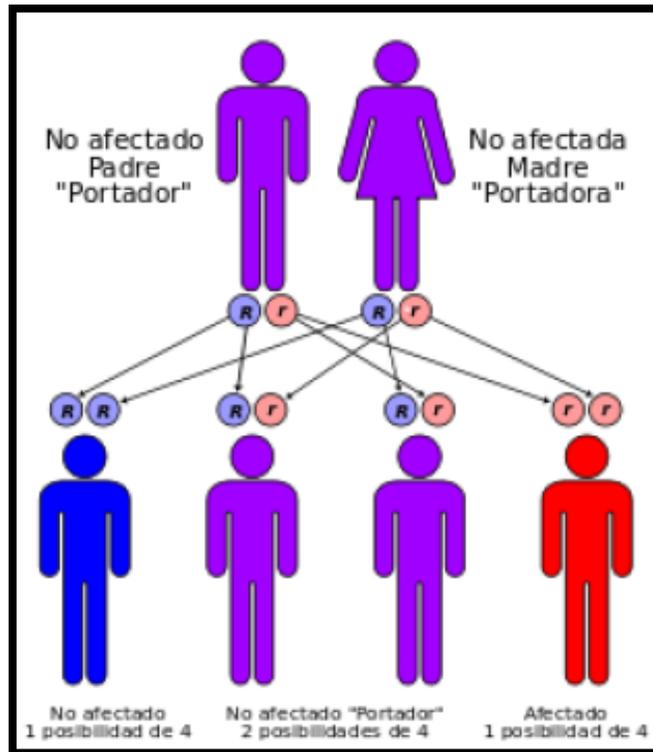


Figura 3. Modelo de herencia autosómico recesivo de la Fenilcetonuria.<sup>10</sup>

Si uno de los progenitores está afectado y el otro es portador, los hijos tienen un 50% de probabilidad de ser heterocigotos sanos y un 50% de posibilidades de ser afectados. Estas probabilidades son iguales en todos los embarazos.

También se ha reportado que podría presentarse una mutación *denovo* a nivel del cromosoma 12q 23.2-24.2, en el sitio de localización del gene de la fenilalanina hidroxilasa.<sup>14</sup>

Se han observado hoy en día más de 500 mutaciones del gene de fenilalanina hidroxilasa, la mayoría de éstas mutan aminoácidos individuales en la fenilalanina hidroxilasa. La variabilidad genética en la Fenilcetonuria clásica se debe a la heterogeneidad de los alelos mutantes, la mayoría de las veces de la madre.

Si la persona es heterocigota, puede vivir de 20 a 30 años con una dieta normal, pero con el tiempo se desarrolla una o más de las complicaciones que se observan en los pacientes que no siguen la dieta, por lo que es necesario corregirla.<sup>15</sup>

## **4.2. La Fenilalanina.**

La fenilalanina es un aminoácido esencial que se encuentra en su forma *alfa*, es eléctricamente neutro, apolar y es un aminoácido precursor de las hormonas tiroideas, de la melanina y de las catecolaminas, y es un constituyente importante de los neuropéptidos cerebrales. También y dependiendo de su concentración en la sangre puede bloquear enzimas como las encefalinasas en el SNC.

La Fenilalanina la encontramos en los alimentos ricos en proteínas de origen animal, en la leche, el queso, principalmente, en las carnes de pollo, pescado, res y puerco; en el huevo, en las leguminosas altas en proteína, en los alimentos que están hechos a base de harina de trigo como el pan, las galletas y las sopas de pastas. También se agrega en la industria alimenticia, como en la elaboración de los saborizantes artificiales que contienen el *aspartame*.

La fenilalanina también es efectiva como tratamiento para el dolor lumbar, los dolores menstruales, los dolores musculares, la artritis reumatoide y la osteoartritis. Se utiliza en el dolor grave de pacientes con cáncer prostático metastásico.<sup>16</sup>

#### 4.2.1. Aspectos generales:

- Ruta metabólica de la fenilalanina.

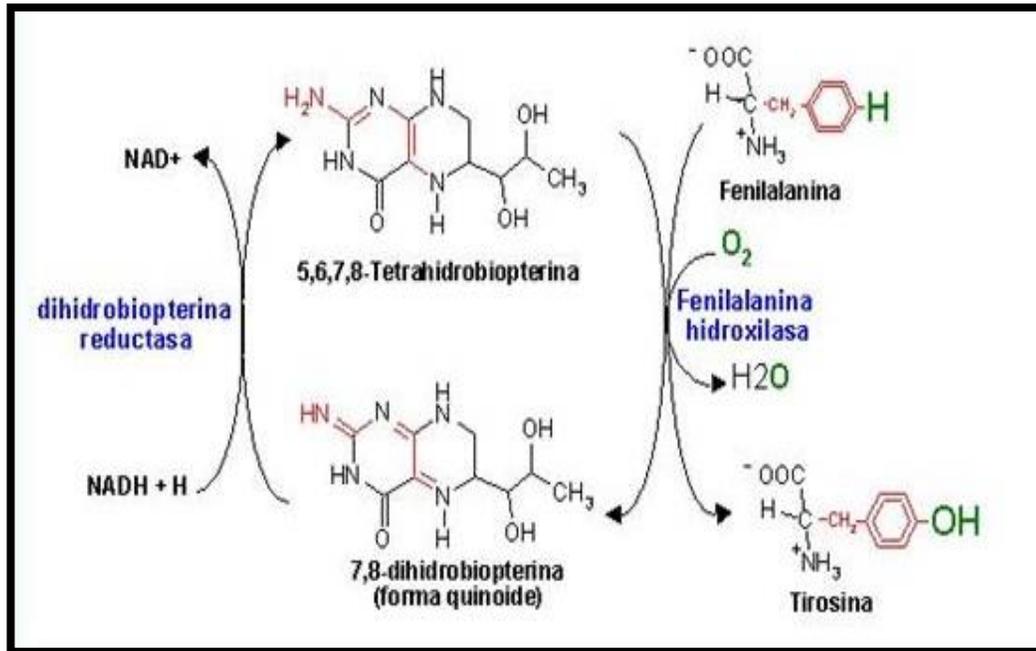


Figura. No. 4. Conversión de la fenilalanina a Tirosina.<sup>17</sup>

El único papel metabólico de la fenilalanina, es como precursor de la tirosina, éste aminoácido lo obtenemos en la dieta, y por una oxidación de la fenilalanina la cuál es llevada a cabo por la fenilalanina hidroxilasa, que se encuentra en el hígado, y que cataliza una reacción entre la fenilalanina, oxígeno y la tetrahidrobiopterina para formar tirosina, agua y la forma quinóidea de la dihidrobiopterina; esta enzima es una oxigenasa de opción mixta (un átomo de oxígeno se transfiere al sustrato y el segundo átomo se reduce y se transforma en agua).<sup>18</sup>

### 4.3. Etiopatogenia de la fenilcetonuria:

En la Fenilcetonuria existe un déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa, ésta enzima contiene dos fracciones una lábil que es la que está en el hígado y otra que se encuentra distribuida en los demás tejidos de los animales, en este trastorno la fracción que está fallando es la lábil por tanto no hay hidroxilación del aminoácido, y la fenilalanina en exceso por desaminación junto con el piruvato, se convierte en ácido *fenilpirúvico*, estos se acumulan en la sangre y en otros tejidos y se excretan por la orina, éste ácido se reduce a ácido *feniláctico* o por descarboxilación en ácido *fenilacético* y por conjugación en *fenilacetilglutamina* y el exceso de los mismos causa una lesión cerebral por su interferencia en el metabolismo normal del cerebro.<sup>19,20</sup>

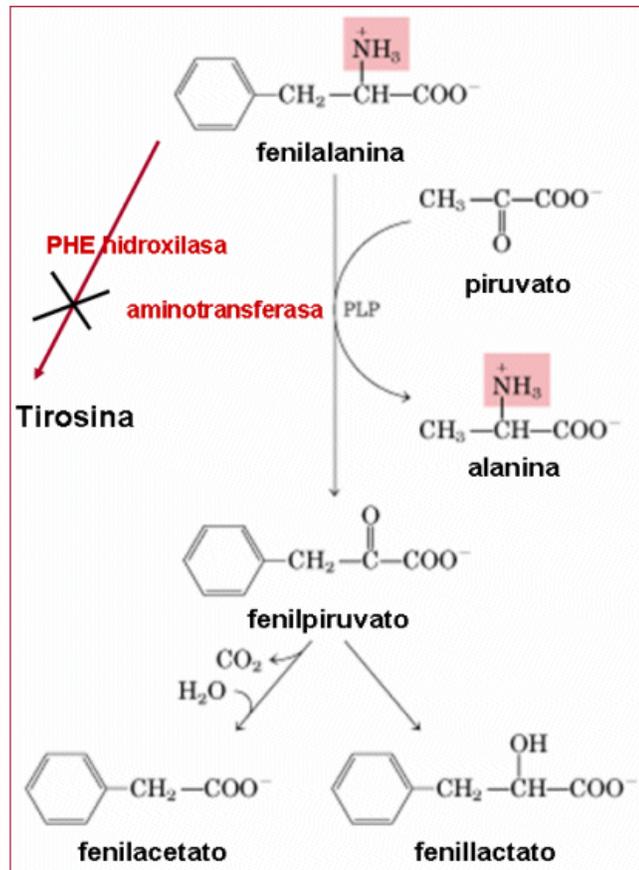


Figura No 5. Bioquímica de la Fenilcetonuria.<sup>21</sup>

Al no haber una conversión a tirosina no existe este aminoácido en el plasma de los enfermos con fenilcetonuria, el cual es precursor de las catecolaminas, de la melanina y la tiroxina.

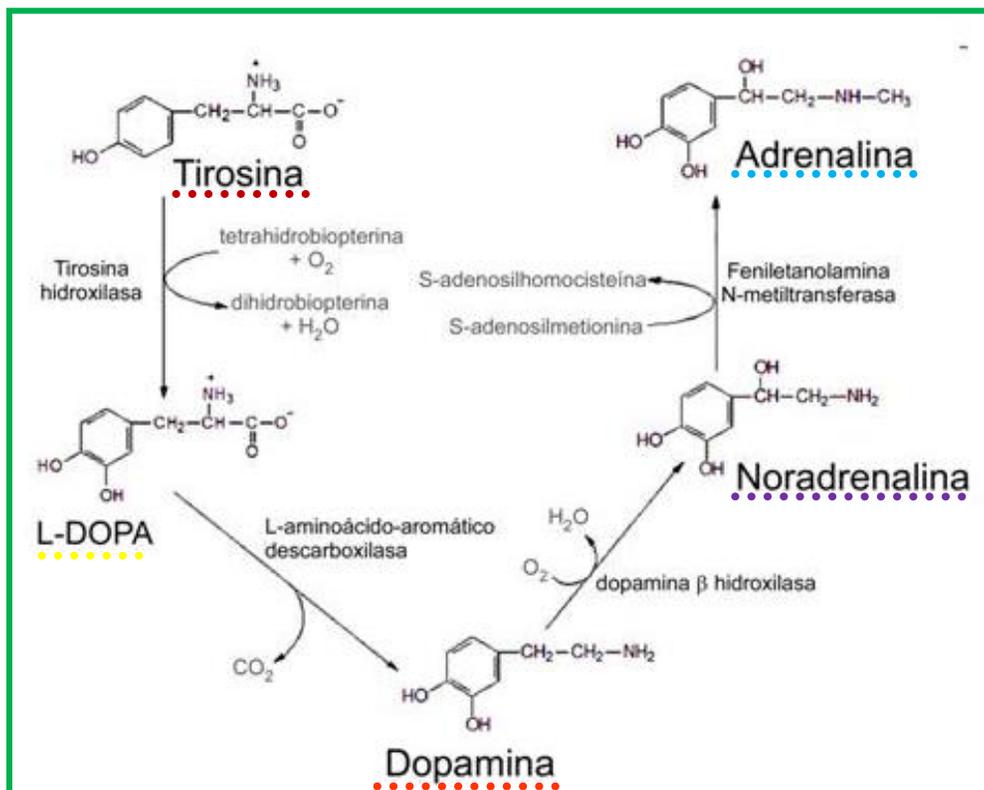


Figura no. 6. La tirosina precursora de la síntesis de las Catecolaminas.<sup>22</sup>

A partir de la enzima tirosina hidroxilasa se obtiene la dihidroxifenilalanina (DOPA), la descarboxilación de ésta por la Dopa descarboxilasa da lugar a la dopamina que es un neurotransmisor.

En la médula suprarrenal se convierte la dopamina en noradrenalina por hidroxilación de la enzima dopamina β-hidroxilasa, y ésta misma se convierte en adrenalina por la enzima feniletanolamina N- metiltransferasa.

La melanina es un pigmento que se halla en la piel, en los ojos y el cabello de los seres vivos. La forma más común es la eumelanina, un polímero negro-marrón de ácidos carboxílicos de dihidroxindol y sus formas reducidas.<sup>23</sup>

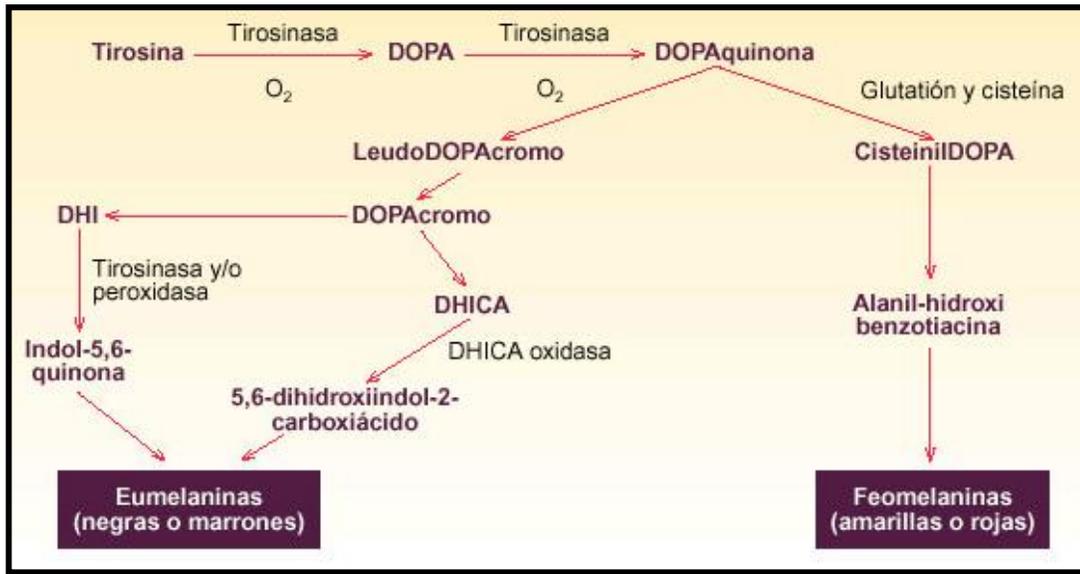


Figura no. 7. Síntesis de la Melanina<sup>6</sup>

La tirosina también tiene un papel importante como precursor de tiroxina y su forma celular activa: la triyodotironina, su síntesis es a partir de la captación de yodo, el que ingerimos en la dieta se dirige a la glándula tiroides, ahí entra a los tirocitos en su forma ionizada, por la membrana basal con ayuda de la proteína *Natrium-Ioide Symporter*; el yodo sale del tirocito por la membrana apical con la ayuda de la pendrina, y entonces es oxidado por la enzima tiroperoxidasa, la cual ayuda a incorporar el yodo a la tirosina para formar 3-monoyodotirosina y diyodotirosina, permitiendo así la unión de dos diyodotirosinas para formar la hormona tiroxina.

La hormona triyodotironina se forma por la unión de una molécula de 3-monoyodotirosina con una molécula de diyodotirosina, por la tiroperoxidasa. Cuando se sintetizan las hormonas van al torrente sanguíneo.<sup>23</sup>

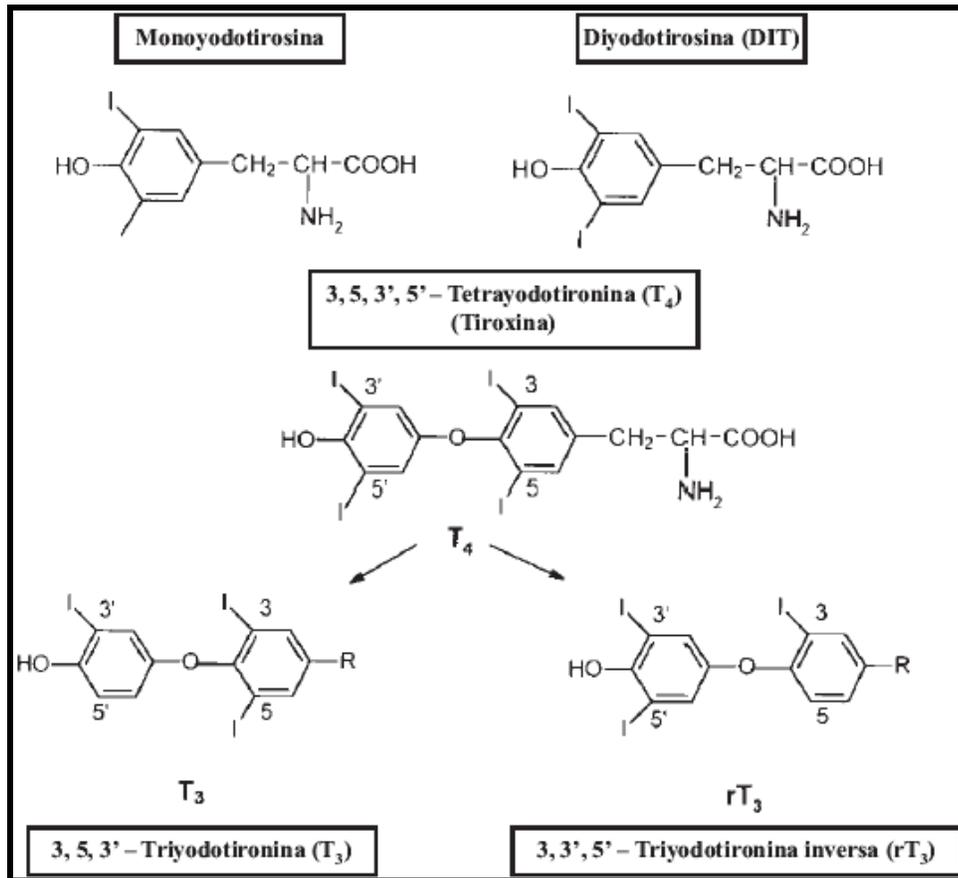


Figura. No. 8. Las hormonas tiroideas.<sup>6</sup>

La fenilalanina tiene un papel importante en el organismo, en el siguiente esquema se muestran concretamente las funciones que desempeña en su papel como precursor, y otros defectos metabólicos con los que está asociada.

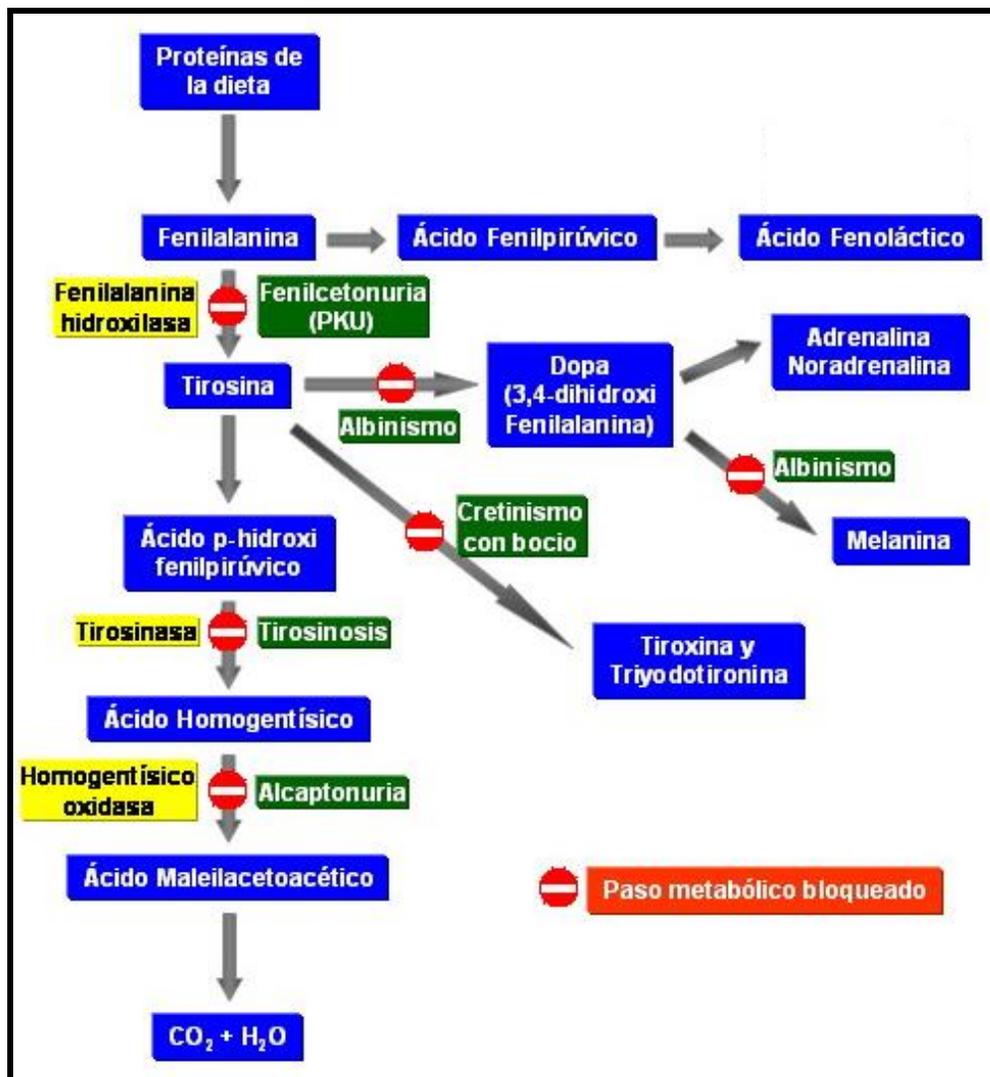


Figura no. 9. Parte del metabolismo de la fenilalanina.<sup>24</sup>

## 5. EPIDEMIOLOGÍA.

De acuerdo a un estudio realizado por el Instituto Nacional de Pediatría en el año del 2012, señala que la muestra por incidencia global de fenilcetonuria en América Latina sobre un total de 33, 291,702 neonatos tamizados es de 1:23, 518 y de 1:20,759 nacidos vivos.<sup>25</sup>

<i>País</i>	<i>RN Pesquisados</i>	<i>PKU</i>
Argentina <sup>a,1</sup>	5,337,232	1 : 28,239
Brasil <sup>a,2</sup>	14,375,995	1 : 23,645
Brasil <sup>3</sup>	3,292,807	1 : 12,473
Brasil <sup>a,4</sup>	1,462,017	1 : 13,664
Chile <sup>a,5</sup>	2,974,000	1 : 19,566
Costa Rica <sup>a,6</sup>	1,257,077	1 : 49,176
Cuba <sup>a,7</sup>	2,366,571	1 : 52,590
Guatemala <sup>a,8</sup>	17,188	---
México <sup>a,9</sup>	96,400	1 : 96,400
México <sup>a,10</sup>	1,617,482	1 : 161,748
Panamá <sup>a,5</sup>	92,697	---
Paraguay <sup>a,8</sup>	158,143	1 : 31,629
Perú <sup>a,11</sup>	97,857	1 : 48,928
Uruguay <sup>a,5</sup>	146,236	1 : 20,891
TOTAL	33,291,702	1 : 23,518

*Figura No. 10. Incidencia de Fenilcetonuria persistente en diferentes países de Latinoamerica que disponen de programas de tamiz Neonatal .<sup>7</sup>*

Si se habla de incidencia por grupo étnico, la población más afectada es la de las personas caucásicas mayor que las afroamericanas en las cuales la incidencia es de 1:200,000. De acuerdo al estudio la incidencia de Fenilcetonuria fue más baja en México.<sup>7</sup>

Si se considera que en México nacen cada año cerca de 2,500,000 niños, entonces existen cerca 100 niños afectados por año, que sufrirán una discapacidad motora grave por un diagnóstico extemporáneo.

A los afectados por fenilcetonuria que llegan a los centros hospitalarios con retraso mental irreversible, es con una frecuencia estimada de 1 caso por cada 20,000 recién nacidos. El retraso mental es un trastorno del desarrollo más frecuente, y hay una incidencia de 1-3% de la población general.<sup>3, 25</sup>

## 6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico oportuno es verdaderamente muy importante, para que los niveles de fenilalanina no se eleven y generen un retraso mental irreversible. El nivel de la fenilalanina en el plasma varía de acuerdo a la edad del paciente. <sup>4</sup>

Grupo de edad	Valor de referencia ( $\mu\text{mol/L}$ )	mg/dL
Recién nacido	120	<2.5
Infantes	62 $\pm$ 18	0.7-1.3
Niños menores de 12 años	120 a 365	2 a 6
Adolescentes	60 $\pm$ 13	0.8-1.2
Adultos	45-75	0.75-1.25

*Figura No.11. Valores normales de fenilalanina en la sangre.*<sup>7</sup>

Dependiendo de los niveles de fenilalanina en el plasma se determina o clasifica a la fenilcetonuria en:

1. Fenilcetonuria Clásica: Es la deficiencia completa o casi completa de la actividad hepática de fenilalanina hidroxilasa en el paciente que está acompañada por una tolerancia dietética de la fenilalanina de 250 a 350 mg/día, (para mantener la concentración plasmática de la fenilalanina en un nivel seguro de no más de 5 mg/dL). De no llevar acabo el tratamiento dietético el paciente desarrolla una discapacidad profunda, intelectual irreversible.
2. Fenilcetonuria Moderada: se caracteriza por una tolerancia dietética de la fenilalanina de 350 a 400 mg/día.
3. Fenilcetonuria Leve: se caracteriza por una tolerancia dietética de la fenilalanina de 400 a 600 mg/día.
4. Hiper-fenilalaninemia media: una condición en la que los niños afectados tienen concentraciones plasmáticas de la fenilalanina de <10 mg/dL en una dieta normal.

5. Hiper-fenilalaninemia leve: una condición en la que los niños afectados tienen concentraciones plasmáticas de la fenilalanina inferior a 10 mg/dL en una dieta normal.<sup>10</sup>

Muchos de los pacientes con fenilcetonuria son mal diagnosticados y llegan a confundirlos con pacientes autistas, o pacientes con retraso mental sin causa evidente.<sup>4</sup>

### **6.1. Tamizaje Neonatal**

Como al nacimiento los niños afectados son sanos, lo que se necesita para saber si padecen la enfermedad, es hacerles un cribado o tamiz neonatal.

El tamizaje se usa con el objetivo de detectar algún enfermo desde el momento de su nacimiento, para establecer el diagnóstico y el tratamiento precoz de la enfermedad, e impedir la discapacidad intelectual o bien la muerte. El tamiz ha de ser ejecutado bajo la forma de programas institucionales y gubernamentales, obligatorios y debidamente legalizados en cada zona geográfica, estas normas han de ser bien definidas personalizadas y sistematizadas.<sup>26, 27</sup>

Todavía en la década de 1960 se diagnosticaba la enfermedad mediante la detección de ácido fenilpirúvico en la orina, por una reacción con cloruro férrico, la cual fue propuesta por Fölling cuando descubrió la enfermedad, lamentablemente esta prueba ya diagnosticaba el ácido fenilpirúvico cuando el daño cerebral ya era irreversible.<sup>27</sup>

El tamiz neonatal es mediante la prueba de inhibición bacteriana elaborada por Guthrie en 1960 y se hace de 3-5 días después del nacimiento, la prueba permite la detección selectiva a pocas horas de nacer. Sin embargo se hace

días después, para favorecer la ingesta de la leche materna del recién nacido.<sup>3</sup>

Es considerado que puede haber falsos positivos por:

- Heterocigosidad.
- Inmadurez hepática.
- Sobrecarga de proteínas.
- Deficiencia de hidroxilasa fenilalanina hepática en los recién nacidos prematuros.<sup>4</sup>

Se considera que la prueba es inadecuada cuando la cantidad de la muestra:

- No es suficiente ya que la gota de sangre es pequeña
- El tiempo del secado fue insuficiente y la muestra esta rayada, desgastada, diluida o contaminada
- La muestra está sobresaturada, existen dos gotas de sangre y se unen o se coloca más de una gota en el mismo círculo.
- Cuando la gota de sangre se coagula antes de llegar al papel filtro,
- Cuando la muestra se realizó antes de las 96 horas de vida del recién nacido, o la fecha de nacimiento es igual a la de la toma.

Los criterios para el diagnóstico de la fenilcetonuria clásica incluyen:

1. Fenilalanina plasmática superior a 20 mg/100ml (1,2 mMol)
2. Tirosina plasmática normal
3. Excreción urinaria de ácido fenilpirúvico y ortohidroxifenilacético
4. Concentración normal del cofactor tetrahydrobiopterina (BH4)<sup>4, 9</sup>

Si la primera prueba es positiva a la fenilcetonuria, se debe realizar un diagnóstico presuntivo de la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa. En un 2% lo que está afectado es el cofactor tetrahydrobiopterina (BH4) por lo que se

ha de realizar adicionalmente un perfil de pterinas en una muestra de orina, para descartar que lo que causa la fenilcetonuria es el cofactor tetrahidrobiopterina; además de la medición de la dihidropterina reductasa en la sangre, que en algunos casos es también causal de la fenilcetonuria.<sup>28</sup>

## 6.2. Procedimiento:

La toma de la muestra se realiza del tercero al quinto día de vida del recién nacido, que no tiene que haber consumido alimento por vía enteral o parenteral, al menos una hora antes del procedimiento.<sup>28</sup>



*Figura. No.12. Toma de la muestra para elaboración del Tamiz neonatal.<sup>29</sup>*

Los pacientes prematuros de menos de 35 semanas de edad gestacional, la toma

de la muestra se les hace al séptimo día de vida, esto con el objeto de descartar falsos negativos, y se repite una segunda muestra a los 15 días.

La toma se realiza de cualquiera de los dos talones del recién nacido, ya que es una zona muy vascularizada; al recién nacido se le coloca parado durante todo el procedimiento. Se llena una cartilla con los datos personales del paciente, con la fecha de nacimiento y la fecha en que se toma la muestra de la sangre.

Los materiales que se utilizan para el procedimiento son: una lanceta estéril, algodones, tela adhesiva y torre de secado, el procedimiento se lleva a cabo con las manos limpias y guantes estériles.

Se comienza a masajear el área donde se hará la punción con una torunda de algodón seca, se desinfecta con el algodón húmedo en alcohol. Se realiza la punción con la lanceta, se descarta la primer gota con otro algodón seco, sin presionar el pie, la gota de sangre cae en el papel filtro desde una altura de tres milímetros, y se coloca la muestra en la torre de secado, se presiona un poco con un algodón seco el área de punción y se coloca sobre el área de punción la tela adhesiva.<sup>10,30</sup>

❖ **Cuantificación de aminoácidos:**

- La determinación fluorométrica de la 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.
- La determinación de tirosina: basado en la formación de un compuesto fluorescente cuando la tirosina reacciona con 1-nitroso-2-naftol.
- La cuantificación por cromatografía líquida de alta resolución tiene la ventaja de determinar la concentración de cada aminoácido que está presente en la sangre. La espectrometría de masas puede utilizarse para identificar numerosos trastornos metabólicos (trastornos de los aminoácidos, de los ácidos grasos y de los ácidos orgánicos) en la misma muestra.<sup>31</sup>

Existen otros métodos de diagnóstico utilizados, como 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 la orina o en el plasma.<sup>28</sup>

**6.3. Otras pruebas de laboratorio:**

- ✓ La carga oral o intravenosa de Fenilalanina, para detectar heterocigotos, esto se hace determinando las concentraciones séricas de fenilalanina en la sangre, cuando la ingesta de alimento es normal

en proteínas, si existe un metabolismo menor al 32% de fenilalanina, el paciente es portador.

- ✓ La carga de BH4 (tetrahidrobiopterina) puede ser oral o intravenosa, los niveles de fenilalanina se han de mantener elevados después de la prueba, un descenso indica deficiencia del cofactor.
- ✓ Los metabolitos de pterinas, en los desórdenes del cofactor tetrahidrobiopterina los metabolitos de las pterinas están elevados en el suero, en el líquido cefalorraquídeo y en la orina.<sup>31</sup>
- ✓ La biopsia hepática también es un método de diagnóstico que sirve para el análisis de la fenilalanina hidroxilasa hepática y de la dihidrobiopterina reductasa.<sup>10, 29</sup>

#### Análisis molecular:

El estudio genético molecular de la fenilalanina hidroxilasa hepática es recomendable sólo si el recién nacido tiene fenilcetonuria, y con éste análisis se puede identificar el tipo de mutación.

Una prueba del ADN (ácido desoxirribonucleico) también se debe realizar en un niño, si ambos padres son portadores de fenilcetonuria, sin embargo solo la prueba definitiva es la determinación de fenilalanina sérica la que indique o descarte si el niño padece la enfermedad de fenilcetonuria.

Existe un diagnóstico prenatal, éste se utiliza para los embarazos con aumento de riesgo o que la madre tenga fenilcetonuria, se realiza mediante el análisis del Acido desoxirribonucleico (ADN) extraído de los fibroblastos fetales obtenidos de las vellosidades coriónicas en la semana 10 a 12, o de amniocentesis en la semana 15 a 18 del embarazo.

También puede realizarse el diagnóstico molecular del gene de la fenilalanina hidroxilasa hepática, si se han identificado las mutaciones causantes de la enfermedad en un miembro afectado de la familia. El análisis del genotipo, también puede ayudar a detectar la presencia o ausencia del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4).<sup>10, 32</sup>

#### **6.4. La Fenilcetonuria y el embarazo.**

Las mujeres con fenilcetonuria que han sido tratadas adecuadamente durante la infancia y la adolescencia tienen un desarrollo normal físico e intelectual. Las mujeres pueden concebir y tener hijos controlándose siempre con la dieta que es lo más importante durante su embarazo. Si la paciente tiene concentraciones elevadas de la fenilalanina en el plasma, su ambiente intrauterino será adverso para el desarrollo del feto.

Es recomendable que al menos tres meses antes de la concepción, se mantengan bajos los niveles de la fenilalanina plasmática, por debajo de 6 mg/dl y durante el embarazo se recomienda mantener valores de 2- 6 mg/dl de fenilalanina en la sangre de la madre.<sup>33, 34</sup>

Cuando la paciente abandona la dieta durante su infancia, existe fenilcetonuria cuando se embaraza y la paciente gestante con altas concentraciones de la fenilalanina en la sangre puede generar: un aborto o bien sus productos presentan mayor discapacidad intelectual, bajo peso al nacer, retraso del crecimiento y defectos cardiacos.

El control prenatal adecuado debe incluir una ecografía para controlar el crecimiento fetal, identificar las anomalías congénitas, principalmente cardiopatías, que son muy comunes en los niños de las madres con fenilcetonuria.<sup>35</sup>

Si existe una concentración plasmática mayor a 15mg/dl, existe un riesgo para desarrollar anomalías congénitas en el recién nacido: en un 85% microcefalia, en un 26% retardo de crecimiento intrauterino y en un 51% retraso en el crecimiento postnatal, o bien también pueden presentar cardiopatías y retraso mental.<sup>33,34</sup>

### **6.5. Tamizaje en México.**

El primer médico que en México estudia y diagnostica, oportunamente la Fenilcetonuria ha sido el Dr. Antonio Velázquez Arellano, a principios de los años 70's, él desarrolla el primer proyecto piloto para el estudio de tamizaje de la Fenilcetonuria en acción conjunta con la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y el Instituto Nacional de Pediatría.

A consecuencia de ello se realiza también el primer estudio costo -beneficio sobre la utilidad del Tamiz Neonatal para la fenilcetonuria, el doctor fue editor de varias revistas sobre errores innatos del metabolismo. Pero a pesar de los estudios y los excelentes resultados obtenidos con este proyecto, los responsables de la salud pública en México suspendieron el programa de tamiz neonatal, luego se reactivó con la emisión de la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, en la que únicamente se considera al hipotiroidismo como único caso obligatorio de detección.<sup>3</sup>

En el 2001 se publica en el Diario Oficial de la Federación la Norma Oficial Mexicana que establece el programa del tamiz neonatal para la detección de cuatro enfermedades: hipotiroidismo congénito, galactosemia, fenilcetonuria e hiperplasia suprarrenal congénita, que se pone en marcha en todas las instituciones del sector salud, sin embargo no todos los recién nacidos son tamizados.

Existen instituciones como Petróleos Mexicanos que elaboran el Tamiz Neonatal ampliado que es para sesenta enfermedades. Hay diferentes asociaciones que integran a académicos y médicos pediatras como, los Amigos Metabólicos A.C. ([www.amigosmetabolicos.org](http://www.amigosmetabolicos.org)), y la Asociación Mexicana de Fenilcetonuria A.C. ([www.pkumexico.com](http://www.pkumexico.com)), que trabajan para lograr la atención de las autoridades, para que se implante de manera obligatoria y por ley el Tamiz neonatal ampliado.<sup>3,25.</sup>

La Asociación del Tamiz Neonatal y la Fenilcetonuria en el 2013 en el día Mundial de las Enfermedades raras que se celebra el último día de febrero, aprueban ya el Tamizaje ampliado en el sector salud en México, se aprueba en la Ley General de Salud, específicamente en el artículo 61. Fracción II, referente a la atención integral del niño, así como la prevención y detección de las condiciones y enfermedades hereditarias y congénitas que incluye la aplicación de la prueba del tamiz ampliado, este identifica sesenta enfermedades entre ellas la fenilcetonuria; es costosa la elaboración de dicho tamizaje y difícil que cada hospital cuente con todo lo indispensable para esto, por lo que se propone que existan laboratorios regionales como en Estados Unidos.

En el caso del sector público, sólo se elabora el tamizaje neonatal ampliado en instituciones de alta especialidad como el Instituto Nacional de Pediatría y el Hospital Infantil de México Federico Gómez que cuentan con el equipo espectrómetro tándem de masa.

La responsable gubernamental es la señora María de las Nieves García Fernández, indica que se somete a revisión el presupuesto en el 2013, para la elaboración de dicho tamizaje **a todos los elementos en el sector salud**, que se aplicará en 2014.<sup>36</sup>

## 7. Tratamiento

### 7.1. Fundamento de la dieta

La fenilalanina es un aminoácido esencial y la única manera en que éste se eleva en el plasma, es por su ingesta en los alimentos. También al no haber conversión en tirosina, ésta es deficiente lo cual provoca la deficiencia de melanina, y de las principales hormonas de la tiroides.<sup>37</sup>

El tratamiento por tanto va encaminado a:

- ◆ Restringir la cantidad de fenilalanina en la dieta.
- ◆ Incrementar la cantidad de la tirosina.
- ◆ Incrementar el cofactor, si es que está afectada la tetrahidrobiopterina (BH4).<sup>35,38</sup>

La administración de la fenilalanina dependerá de la deficiencia de la enzima y de la edad del paciente, la etapa o promedio de crecimiento y la presencia de otras enfermedades.

### 7.2. Seguimiento del paciente con fenilcetonuria

Es importante cumplir con ciertas aportaciones a los pacientes para mejorar su calidad de vida.

- Ingesta y control individual de la fenilalanina.
- Monitorizar los niveles séricos de fenilalanina para lograr estabilizar los niveles. Y evitar que estén elevados y tener como consecuencia un retraso mental irreversible.
- Cubrir las necesidades del paciente, que cumplan con las de un niño normal en cuanto a energía, proteína, carbohidratos, vitaminas, minerales, grasas, y oligoelementos.
- Cumplir con el aporte protéico diario; es importante para permitir un desarrollo y crecimiento normales.

- Tirosina suministrada de 100- 200 mg/kg/día.
- Cuidar la proporción calórica y lipídica del paciente evitando que llegue al sobrepeso u obesidad.
- También es importante proporcionar ayuda al paciente para que se pueda desarrollar socialmente, y de la misma manera aportar un apoyo emocional.<sup>10, 38</sup>

Grupo de edad	Determinación de fenilalanina	Seguimiento clínico
0- 2 años	Semanal	Cada mes o 3 meses
3 a 9 años	Semanal o quincenal	Cada 3 o 6 meses
10 a 15 años	Quincenal o mensual	Cada 6 meses
Mayor de 16 años	Mensual o bimensual	Anual

*Figura No. 13. Seguimiento del paciente con fenilcetonuria<sup>37</sup>*

En el recién nacido al cuál se le detecta fenilcetonuria, el tratamiento nutricional inicial debe basarse, de acuerdo a los niveles de fenilalanina en la sangre, llevando así un control en el consumo de la leche materna:

- Si la Fenilalanina se encuentra por debajo de los 6mg/dL en la sangre y hecho y confirmado el diagnóstico, se permite la ingesta de leche materna exclusivamente y se hacen controles de la fenilalanina semanal.
- Si la Fenilalanina es de 6-10 mg/dL en la sangre, se hace la restricción de proteínas al 50%, leche materna o sucedáneos de leche materna 50% y leche libre de fenilalanina (50%), con controles de la fenilalanina semanal.
- Si la Fenilalanina es mayor que 10mg/dL en la sangre se suspende la leche materna y se administra la leche libre o carente de fenilalanina, con controles semanales de la fenilalanina.

En la época de lactancia y edad preescolar: los niños mayores de dos años de edad deben mantener un consumo total de los aminoácidos de 2 g/kg/día, incluyendo la tirosina 25 mg/kg/día.<sup>30</sup> El tratamiento nutricional con los alimentos especiales se asocia con los riesgos de deficiencias nutricionales, especialmente en relación con la vitamina B12, la vitamina D, el calcio, el hierro y los ácidos grasos de cadena larga de poliinsaturados; es necesario agregar los minerales y las vitaminas, el hierro, el zinc y el calcio.<sup>39</sup>

En el caso de los niños mayores y los adultos la dieta incluye muchas frutas y vegetales. Las fórmulas nutricionales suministran las vitaminas y los minerales que no pueden obtenerse por medio de los alimentos naturales.

Cuando los pacientes no continúan con la dieta durante la edad adulta se ha observado desmineralización, disminución de la dopamina, la noradrenalina y la serotonina, existe una disfunción neuropsicológica y neurofisiológica.<sup>32</sup> Se ha reportado una reducción del coeficiente intelectual de 1,9 a 3,8 puntos por cada 100 µmol/L de aumento del nivel de la fenilalanina en la sangre.<sup>39</sup>

Es necesaria la recolección de muestras de sangre, registro del consumo de alimentos, dieta altamente restrictiva, control clínico y de laboratorio permanente. Los pacientes afectados con fenilcetonuria clásica y atípica, si requieren de una dieta restrictiva de fenilalanina, y los pacientes con hiperfenilalaninemia leve se desarrollan normalmente sin tratamiento.

Existen grupos que están trabajando en el campo de la ingeniería genética de las proteínas. El objetivo es lograr proteínas libres de la fenilalanina. Estas proteínas pueden ser usadas luego para suplir alimentos con bajas concentraciones de las proteínas o las fórmulas nutrimentales, sin incrementar el contenido de la fenilalanina.

Se espera que incorporando dichas proteínas, en las dietas, sea posible reducir nuestra dependencia de las fórmulas nutritivas basadas en aminoácidos que son hidrolizados de las proteínas y dar en su lugar alimentos de buen sabor con cantidades normales de las proteínas en lugar de los alimentos con bajas proteínas. El siguiente paso en la investigación es incrementar la calidad nutricional de la proteína haciendo modificaciones de los aminoácidos adicionales.<sup>4</sup>

EDAD	NUTRIENTE			
	Fenilalanina (mg/kg)	Tirosina (mg/kg)	Proteína (g/kg)	Energía (cal/kg)
Lactantes				
0-3 meses	25- 70	300- 350	3.0- 3.5	120
0-6 meses	20-45	300- 350	3.0- 3.5	120
6-9 meses	15-35	250- 300	2.5- 3.0	110
9-12 meses	10-35	250- 300	2.5- 3.0	105
Niños y Niñas				
1-4 años	200- 400	1.7-3.0	>30	1300
4- 7 años	210- 450	2.2- 3.5	>35	1700
7- 11 años	220- 500	2.5- 4.0	>40	2400
Mujeres				
11- 15 años	250- 750	3.4- 5.0	>50	2200
15- 19 años	230-700	3.4- 5.0	>50	2100
Más de 19 años	220-700	3.7- 5.0	>50	2100
Hombres				
11-15 años	225-900	3.8- 5.5	>55	2700
15- 19 años	295- 1100	4.4- 6.5	>65	2800
Más de 19 años	290-1200	4.3- 6.5	>65	2900

Figura No.14. Recomendaciones para el aporte de fenilalanina, tirosina, proteínas y carbohidratos.<sup>40</sup>

### **7.3. Efectos por restricción excesiva:**

La fenilalanina es un aminoácido esencial, que tiene relación con el crecimiento, el desarrollo cerebral y el funcionamiento del mismo. Por lo que la dieta debe ser restrictiva pero calculada, alcanzando niveles séricos normales, ya que si no es así y existe una restricción excesiva de la misma que podría causar efectos que a la vez también son importantes e irreversibles, si no se tienen los cuidados o precauciones necesarias se puede causar:

- Retraso del crecimiento.
- Retraso de edad ósea, y bajo peso en los adultos.
- Hepatomegalia.
- Infecciones de repetición.
- Cambios en los precursores de los eritrocitos y anemia.
- Aminoaciduria generalizada.
- Letargia
- Hipoglicemia.
- Anorexia.
- Pérdida del cabello
- Disminución en el nivel de la albúmina.
- Diarreas
- Deficiencias de los minerales y oligoelementos
- Niveles elevados de fosfatasa alcalina, y de triglicéridos, en el plasma
- Erupciones cutáneas.<sup>41-42</sup>

### **8. Aplicación odontológica.**

Es importante que el odontólogo tenga conocimiento de la fenilcetonuria, para que pueda brindar una atención óptima a los pacientes con dicha

enfermedad, ya que es necesario de ciertas consideraciones para la atención odontológica.

Para poder tener un parámetro de cómo tratar a los pacientes en el consultorio lo primero es determinar si el paciente ya lleva un tratamiento y si fue o no diagnosticado oportunamente.<sup>43</sup>

### **8.1. Pacientes con diagnóstico temprano de Fenilcetonuria.**

Estos pacientes en el consultorio Dental su atención odontológica es similar a la atención de una persona normal, tanto para la atención de las alteraciones bucodentales propias de esta enfermedad, o bien para las alteraciones que aparecen como consecuencia de una restricción inapropiada de la fenilalanina, o cierta toxicidad, por la elevación de los niveles sanguíneos de fenilalanina.<sup>37</sup>

### **8.2. Farmacoterapia**

Uno de los aspectos que es necesario cuidar, es la administración de fármacos, ya que algunos de los medicamentos, que comúnmente se utilizan en la consulta odontológica, contienen *aspartame*.

El aspartame fue descubierto en 1965 por James M. Shlatter, y es una neurotoxina compuesta por tres sustancias: el ácido aspártico en un 40%, la *fenilalanina* en un 50% y el metanol en un 10%, por tanto contribuye al aporte de fenilalanina en el componente de aminoácidos importantes para el cerebro, que a su vez contribuye a la reducción de los niveles de la dopamina y de la serotonina.<sup>44</sup>

El ácido aspártico en altas concentraciones es una toxina que causa hiperexcitabilidad de las neuronas y es también un precursor del glutamato. Su exceso en la cantidad induce a la excitación y toxicidad, conduciendo a la

degeneración de las neuronas. Se usa como edulcorante y se encuentra de manera natural en las carnes, legumbres, productos lácteos y en las frutas. Es un producto de bajas calorías y su poder edulcorante es 200 veces mayor que la sacarosa.<sup>43, 44</sup>

La prescripción de cualquier fármaco tiene como base en primer lugar el diagnóstico, en segundo lugar, la eficacia y la seguridad probadas, en tercer lugar la dosis y el tiempo necesario de suministro y por último la evaluación del costo/ beneficio.

**Cuadro de los Medicamentos de uso frecuente en el consultorio dental y su contenido de fenilalanina.**

<b>Medicamento (nombre genérico)</b>	<b>Contenido de fenilalanina.</b>
Paracetamol	21 mg / tableta
Ibuprofeno	1.4- 2.8 mg/ tableta
Aspirina	5mg / tableta
Naproxeno	Contiene fenilalanina en porción desconocida.
Piroxicam, Meloxicam	0.00018 mg/ tableta
Amoxicilina 250 mg	1.82 mg / tableta
Amoxicilina 500 mg	3.64 mg/ tableta
Penicilina potásica suspensión oral	4 mg/ 5 ml
Amoxicilina con ac. Clavulánico 125/ 250 mg / 5ml	7 mg/ 5 ml
Amoxicilina con ac. Clavulánico 500/125 mg	2.1- 4mg/ tableta
Azitromicina 200mg / 5ml	16.8 mg / 5 ml
Clorhexidina (bucodrin) comprimido	1.5 mg / comprimido
Clorhexidina solución oral.	12.8 mg / 5 ml
Lidocaína transoral	0.62 mg/ml
Benzocaína (oral, kan-ka)	Contiene fenilalanina en porción desconocida.
Tramadol	Contiene fenilalanina en porción desconocida.

*Fuente propia*

Es bueno saber de la existencia de medicamentos que contienen aspartame, reconocerlos y tener precaución en su uso con los pacientes fenilcetonúricos, evaluar el riesgo- beneficio del tratamiento si el medicamento es insustituible.

### 8.3. Alternativas farmacológicas.

Es preciso considerar el tiempo y la cantidad en que se administra el medicamento, si es una dosis única se estaría proporcionando al plasma una cantidad mínima de fenilalanina, sin embargo es considerable la cantidad de fenilalanina cuando el medicamento se receta por más días.<sup>11</sup>

Es importante informar al paciente y concientizarlo de lo que se está prescribiendo, los beneficios que tendría con el medicamento así como también trabajar en equipo con la dietista o el médico quien lleva el tratamiento de la fenilcetonuria, para no agravar el caso del paciente o intervenir adecuadamente en su tratamiento.<sup>45</sup>

Existen varias alternativas de fármacos que no tienen fenilalanina, en el caso que no sea indispensable el uso de los medicamentos que contienen aspartame éstas son algunas alternativas de uso:

<b><i>ANALGÉSICO</i></b>	<b><i>PRESENTACIONES</i></b>
Diclofenaco Ketoprofeno	Grageas de 100mg Cápsulas de 100mg (no para menores de 2 años) Solución 30 ml. Enjuague bucal.
Metamizol	Tabletas de 500 mg

ANTIBIÓTICOS.	PRESENTACIONES
Dicloxacilina	Solución Inyectable ampola de 250 o 500 mg.
Cefalexina	Cápsulas de 250 o 500 mg. Cápsulas de 250 mg Tabletas de 500 mg
Clindamicina	Cápsulas de 300 mg.

*Fuente propia*

Es importante evaluar la presentación del medicamento ya que en la mayoría de las presentaciones en suspensión, jarabes o tabletas masticables contienen aspartame para mejorar el sabor de los mismos, es importante que el paciente tenga la información de las consecuencias del uso de dichos medicamentos, y es importante también otorgarle información al respecto.<sup>46</sup>

#### **8.4. Pacientes con diagnóstico extemporáneo de fenilcetonuria.**

El paciente que no lleva un tratamiento para la enfermedad o que fue diagnosticado tardíamente, tiene retraso mental, presentan una anomalía en el desarrollo y problemas psíquicos fundamentales, defectos en su actividad cognoscitiva, de la percepción, en los procesos voluntarios de la memoria, en el pensamiento lógico, en el lenguaje y una lesión cerebral irreversible.<sup>10</sup>

La intensidad del déficit cognitivo es la que influye en la capacidad del aprendizaje, limitando las actividades y restringiendo la participación del individuo. Se presenta en personas de todas las condiciones sociales, étnicas y culturales.<sup>47, 48</sup>

El Manual del Diagnóstico y la Estadística de los Trastornos Mentales (DSM, por sus siglas en inglés) de la Asociación Psiquiátrica de los Estados Unidos, contiene una clasificación de los retrasos mentales que se basa en la discapacidad intelectual y el coeficiente intelectual, que es el que resulta de la realización de un test para medir las habilidades cognitivas de una persona en relación a su edad. Para considerar que la persona tiene retraso mental el coeficiente intelectual es menor a 70.

El retraso mental es leve cuando el coeficiente intelectual es de 50-70 y las personas suelen desarrollar habilidades normales, sociales y de comunicación durante los 0-5 años de edad y tienen insuficiencias mínimas en las áreas sensorio-motoras.

El retraso mental es moderado cuando el coeficiente intelectual va de 35-50 y adquieren habilidades de comunicación durante los primeros años de la niñez y existe retraso psicomotor. Los pacientes con este tipo de retraso tienen necesidad de supervisión para la mayoría de sus actividades, sin embargo pueden lograr solos actividades no tan específicas.

El retraso mental es grave cuando el coeficiente intelectual va de 20-35; durante los primeros años adquieren un lenguaje escaso o nulo, de 6-9 años de edad pueden aprender a hablar y pueden ser educados con habilidades elementales del cuidado personal, en la edad adulta necesitan de supervisión para realizar cualquier actividad.

El retraso mental se considera profundo cuando el coeficiente intelectual es menor a 20, desarrollan considerables alteraciones de funcionamiento sensoriomotor lo que hace que su desarrollo mental no supere los 2 o 3 años de edad, no tienen autonomía y siempre deben estar supervisados para cualquier actividad, el lenguaje es nulo o escaso y suelen ser agresivos.<sup>47</sup>

#### **8.4.1. Situación del paciente fenilcetonúrico en el consultorio dental.**

Es necesario conocer la situación social y el tipo de rehabilitación que lleva el paciente. Es importante que el paciente se sienta seguro con el cirujano dentista y para lograrlo es importante la actitud que el cirujano dentista tenga con él.

Las consultas dentales con los pacientes, se procura sean cortas y sencillas, y tratar que la odontología sea profiláctica con la caries y la enfermedad periodontal, una de las técnicas que se pueden utilizar es la de “decir-mostrar- hacer”, en la cual se pretende informar, mostrar y hacer parte del procedimiento con diferentes herramientas, para tratar de tener una buena comunicación con el paciente.

El objetivo principal es la comunicación, ya que el paciente al presentar en mayor o menor grado afectadas sus capacidades intelectuales, no va a entender de una forma adecuada y eso va a impedir que interactúe y colabore con el cirujano dentista en la consulta, por lo que es importante ganar su confianza y conseguir trabajar con ellos para su bienestar bucodental.<sup>47, 48</sup>

#### **8.5. La Prevención y los tratamientos Dentales**

En varios artículos donde se habla de la incidencia de caries en niños con fenilcetonuria, indican que la incidencia es baja a diferencia de otros trastornos del metabolismo, aunque la dieta está ligada al consumo de carbohidratos, los autores sugieren que la fenilalanina puede constituir un factor limitante en el crecimiento de la placa y microorganismos, ya que las bacterias no tienen un receptor para poder usarlo como sustrato, lo que explica la tasa de caries bajo en presencia de una dieta altamente

cariogénica, sin embargo al encontrar como manifestación clínica oral hipoplasia del esmalte se sospecharía que los niños con fenilcetonuria tienen una prevalencia grande a tener caries dental.

La prevención de la enfermedad dental debe comenzar tan pronto como sea posible, la práctica de la higiene bucal puede ser instituida en una etapa muy temprana, y considerar el uso de una pequeña porción de pasta dental para niños, dos veces al día: esto cuando ya todos los dientes estén en erupción, y es importante que los padres ayuden con el cepillado dental hasta que el niño tenga 7 u 8 años de edad. En situaciones que lo amerite habrán de ser supervisados gran parte de su vida.<sup>49,50</sup>

La dosis diaria de flúor debe ser determinado de conformidad con varios factores, la región geográfica dónde se encuentre el paciente, y la dieta, es decir, el consumo de alimentos fluorados entre otros.<sup>49</sup>

Los fluoruros tópicos se usan una vez que el niño entiende y acepta cooperar para su aplicación, se puede adoptar la forma de un barniz con fluoruro aplicado dos veces al año por el odontólogo, o bien el uso de enjuagues con fluoruro, ya sean diarios o semanales, para niños mayores de 6 años.<sup>49, 51</sup>

Es importante el trabajo en equipo del odontólogo y la dietista para la evaluación del tratamiento, el odontólogo informándose así de la dieta habitual del paciente, y de los complementos que existen en la misma.<sup>50</sup>

El uso de los selladores de fosetas y fisuras es valorado por el odontólogo en el caso que se trate de dientes temporales, por el bajo índice de caries en pacientes con fenilcetonuria, sin embargo, la colocación de los selladores de

fosetas y fisuras en los molares permanentes tiene que ser considerado tan pronto como el niño pueda estar en el consultorio.

Ahora bien, cuando ya existe caries, el objetivo principal del tratamiento restaurador debe ser reducir el riesgo de alguna infección, cuando un diente primario ya no es vital, existe una lesión periapical o existe un absceso radicular, la extracción es el tratamiento de elección, ya que no existe gran posibilidad de tener éxito con un tratamiento pulpar a largo plazo en los niños fenilcetonúricos, porque su sistema inmune es deficiente. <sup>49, 51</sup>

La durabilidad de cualquier restauración es importante con el fin de prevenir la caries recurrente y la infección adicional. Los cementos de ionómero de vidrio pueden ser utilizados temporalmente y pueden ser de gran utilidad ya que proporcionan liberación del fluoruro que es útil durante las etapas iniciales de la caries, la resina no es recomendable ya que varias veces no será posible usar un aislamiento absoluto y esto reduce el éxito del tratamiento, es recomendable utilizar materiales con gran durabilidad, como la amalgama o coronas esto debe ser bien valorado por el odontólogo. <sup>49, 52</sup>

Cuando ya existe la caries es de elección hacer la cavidad, y es imprescindible el uso de coronas de acero inoxidable, sin duda es una restauración duradera en la dentición temporal, esto también se debe valorar en cuanto a la cantidad de tejido dentario perdido. <sup>49, 50</sup>

## CONCLUSIONES

La fenilcetonuria es una enfermedad congénita, genética autosómica recesiva. En ella la ausencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa determina el aumento de fenilalanina en la sangre del recién nacido, que repercute en el desarrollo neuronal y conductual, por el retraso mental irreversible que genera.

Es importante implantar un tamiz neonatal ampliado, como sugieren la Asociación del Tamiz Neonatal y Fenilcetonuria, en todos los elementos del sector salud. El tamiz neonatal ampliado es una prueba relativamente sencilla y es factible para el diagnóstico y tratamiento oportuno lo cual cambia totalmente el pronóstico y futuro de los pacientes.

Advertidos que el retraso mental de estos pacientes es consecuencia del exceso de fenilalanina circulante en el plasma, la terapéutica se basa en una dieta con bajas concentraciones de fenilalanina.

Los odontopediatras constituyen un valioso recurso, cuando los niños fenilcetonúricos asisten a su atención odontológica, ellos son los que primero tienen contacto con los pacientes de edad más temprana y el reconocimiento de las manifestaciones bucodentales, como el prognatismo, el retardo en la erupción dentaria, la hipoplasia del esmalte, las diastemas en los dientes, las alteraciones de número, la estructura y la forma de la dentición temporal, la sialorrea, la dificultad para deglutir y la pérdida de hueso alveolar; constituyen una segunda oportunidad para establecer el diagnóstico, y mejorar las expectativas del paciente.

En la atención regular en el consultorio dental se usan medicamentos; analgésicos como paracetamol, ibuprofeno, aspirina, y antibióticos como

amoxicilina, amoxicilina con ácido clavulánico, azitromicina, penicilina potásica, que pueden agravar la condición de la fenilcetonuria, porque contienen fenilalanina. Por ello es recomendable que el cirujano dentista con conocimiento de causa se incorpore al equipo de profesionistas de la salud, para mejorar el estilo y calidad de vida de los pacientes fenilcetonúricos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mahan K, Escott Stump S. **Nutrición y dietoterapia de Krause**. 9na ed. Mc Graw – Hill Interamericana; México 1998 p.p:288-290
2. Broteng Anette Christiansen, **Life saving Test Among Newborns Discovered By Norwegian Asbjorn Folling**, <http://thornews.com/2012/04/30/life-saving-test-among-newborns-discovered-by-norwegian-asbjorn-folling/>  
Consultado en internet el: 28/02/ 2013 a las 5:00pm.
3. Vela-Amieva Marcela. González Ibarra Isabel y Belmont-Martínez Leticia. **Historia de la Fenilcetonuria**. Acta Mexicana de Pediatría. 2011, 32 (5) p.p: 281-286.
4. Ponton Raúl Alberto. **Errores congénitos en el metabolismo: fenilcetonuria**. Universidad del Centro Educativo Latinoamericano. Argentina. 2003, 6 (10) p.p: 147-156.
5. Levy HL. **Phenylketonuria: old disease, new approach to treatment**. Proc Natl Acad Sci USA 1999; p.p :1811-3
6. Bernard P y Berthon Y. **Resveratrol: an original mechanism on tyrosinase inhibition**. Int J Cosm Sci 2000, vol. 22 p.p 219-226
7. Gómez F.R. y Borrajo G. **Aspectos analíticos de laboratorio de pesquisa neonatal**. Act. Bioquim. Clinica Latinoamericana, 2005, 39 (4) p.p: 503-508
8. Hasegawa Lianne, **Expanded Newborn screening using tandem mass spectrometry financial, ethical, Legal and social issues**. <http://www.newbornscreening.info/Parents/aminoaciddisorders/PKU.html>, Consultado en internet el 20/02/14 a las 4:00 pm
9. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, y Lichter-Konecki U. **Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies**. Mol Genet Metab; 2011, vol.104 p:p. S2- S9.
10. Vance Mafla Carina, M. Miguel, R. Marisol, V. Francisco, y A. Gabriela, **Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente pediátrico con Fenilcetonuria Guía de Práctica Clínica (GPC)**; Ministerio de Salud Pública, Edición general: Dirección Nacional de Normatización; 2013 p.p. 10-14, 36, 45.
11. Maziris M. **Errores congénitos del metabolismo** DIAETA, 1991; 57 (12) p.p: 16-18.
12. Sánchez Pérez María del Carmen; **Valoración neuroconductual del desarrollo del lactante (VANEDELA)**, 2009 Vol. 27, p.p: 11-12
13. Hamosh Ada, **Línea de herencia mendeliana en hombres**. [www.omim.org/phenilketonuria/](http://www.omim.org/phenilketonuria/)  
Consultado en internet el 05/02/14 a las 2:15 pm

14. Woo SL, Lidsky, A. Law M y Kao FT. **Regional mapping of the human phenylalanine hydroxylase gene and PKU locus to 12q21-qter.** Proc Natl Acad Sci U S A; 1998, 82(18) p.p: 6221–6225.
15. Harrison, **Principios de Medicina Interna.** 17ed. Ed. Mc Graw-Hill México, 2009 , p.p: 2470- 2471.
16. Farreras Rozman. **Medicina Interna**, 15 ed, Ed. El sevier. Madrid. 2004, p.p: 569.
17. Scriver CR y Kaufman S. **Hiperfenilalaninemia: deficiencia de fenilalanina hidroxilasa; las bases metabólicas de la enfermedad hereditaria**, 8 ed, Ed. McGraw- Hill; 2001, p.p. 228-230.
18. Murray Robert A. Mayes Peter, Daryl K. y Granner. **Bioquímica de Harper.** 28 ed , Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, México DF, 2010. p.p: 457-460
19. Marcos Plasencia y Ligia María; **Manual de soporte alimentario nutrimental y metabólico de la fenilcetonuria en Cuba**; ed, Ed. Ciencias Médicas 2006, p.p: 13, 16, 22, 32, 36, 45-47.
20. Bekhof J, Spronsen F, Crone M, Rijn M, Oudshoorn C, y Verkerk P. **Influence of Knowledge of the disease on metabolic control in Phenylketonuria.** Springer – Verlag Heidelberg, Eur J Pediatr; 2003 162 (6) p.p: 440-442.
21. Tejedor Cristina M. **Bioquímica y biología molecular**, [http://www2.uah.es/tejedor\\_bio/bioquimica\\_Farmacologia/tema31.htm](http://www2.uah.es/tejedor_bio/bioquimica_Farmacologia/tema31.htm)  
Consultado en internet el 11/02/14 a las 6:00 pm
22. Bräutigam Méndez Micaela, S. P. José, y V. Ana, **Farmacología/catecolaminas.**  
<http://dc362.4shared.com/doc/uplEUF5Q/preview.html>  
Consultado en internet el 24/03/2014 a las 3:00pm
23. Kronenberg M. Henry, Melmed Shlomo, y Polonsky Kenneth, **Williams Tratado de endocrinología**, 11° ed, Ed EL servier, México 2009, p.p: 49, 50, 306,307
24. López Parra Ana María y Baeza Richer Carlos. **El material hereditario como portador de la información genética**, <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/genetica/grupod/genenzima/genenzima.htm>  
Consultado en internet el 24/03/2014 a las 4:00pm
25. Borrajo JC. Gustavo. **Panorama epidemiológico de la Fenilcetonuria (PKU) en Latinoamérica.** Acta Pediatr Méx, 2012, 33(6) p.p: 279-287.
26. Guthrie. R. y Bickel. H. **Introduction of newborn screening for phenylketonuria. A personal history.** Eur J Pediatr, 1996; p.p. 155-57
27. Gonzalez Jason, Monte S. y Willis MD, **Robert Guthrie, MD, PhD Clinical Chemistry/Microbiology**, Labmed, 2009, 40 (12); p.p. 748-749
28. Guthrie R, y Susi A. **A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in a large population of new- born infants.** Pediatrics. 1963; 32; p.p: 702-6.
29. Santos LL, Fonseca CG, Starling AL, Januário JN, Aguilar MJ, Peixoto MG, y Carvalho MR. **Variations in genotype-phenotype correlations in phenylketonuria patients.** Genet Mol Res. 2010; 9, p.p:1–8.
30. Pereda Torales Luis, Calcáneo García Jesús, Enríquez Torrecilla Rosaura, Badillo Báez Elva, y Soler Huerta E. **Identificación de un caso de**

- fenilcetonuria a través del tamizaje neonatal.** Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2008, vol.65 no.4 p.p. 98
31. Novoa Fernando y Colombo Martha. **Errores Innatos del Metabolismo.** Rev Chil Neuro-Psiquiat 2001; 39(1) p.p: 25-27
  32. Guldberg P, Rey, 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, y Güttler F. **A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype.** Am J Hum Genet 1998 vol 63 (1) p.p: 71-79.
  33. Prick BW, Hop WC, y Duvekot JJ. **Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies.** Am J Clin Nutr. 2012; vol 95 p.p: 374–82
  34. Van Spronsen F, y Enns G. **Future treatment strategies in phenylketonuria.** Molecular Genetics Metabolism; 2010, vol 99, p.p: S-90 – 95
  35. Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus, J. y Dalmau Serra. **Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo.** Madrid. ERGON. 2004 p.p: 30, 31, 36.
  36. Sola Bertha, **El tamizaje neonatal ampliado es aprobado para el sector salud en México.**  
<http://www.cronica.com.mx/notas/2013/735016.html>  
 Consultado en internet el: 02/ 03/ 2014 a las 3:00pm
  37. Scriver, CR. Gregory D. M, Sovetts, D, Clow C. L, y Tissenbaum G. **Normal plasma free amino acid values in adults: the influence of some common physiological variables.** Metabolism, 1985 vol.34 p.p:868-73
  38. Brumm VL, Bilder D, y Waisbren SE. **Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria.** Mol Genet Metab. 2010; vol 99 Suppl 1 p.p: S59–63
  39. Trefz FK, Scheible D, Götz H, y Frauendienst-Egger G. **Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria.** J Inher Metab Dis. 2009; Vol.32 p.p: 22–6.
  40. Cuellar Marjorie Cyeny, y Sáenz Suárez Homero, **Manejo Nutricional en pacientes con fenilcetonuria.**  
<http://www.javeriana.edu.co/ieim/cartillas/fenilcetonuria.htm>  
 Consultado en internet el 19/02/14 a las 6:25 pm
  41. Nelson JK. Moxness KE. Lenson MD. y Gastineall CE, **Dietética nutrición: Manual de clínica Mayo.** 7ª ed, Madrid 1997. p.p: 225
  42. Gutiérrez García E. Barrios B, Gutiérrez G.R. y Dlmiani RA. **Caracterización molecular de fenilcetonúricos cubanos,** Rev Cubana Pediatr. 2002, 61 (1) p.p: 101-103

43. Wappner R, Cho S, Kronmal A, Schuett V, y Seashore R. ***Management of Phenylketonuria for Optimal Outcome: A Review of Guidelines for Phenylketonuria Management and a Report of Surveys of Parents, Patients, and Clinic Directors.*** AAP, 2012 vol.27 p.p: 4-9.
44. Rycerz, Jadwiga Elzbieta Jaworska-Adamu, ***Review paper, Effects of aspartame metabolites on astrocytes an neurons,*** Folia Neuropathol 2013 vol. 51 (1) p.p: 10, 11.
45. Kilpatric M. Nicky BDS, y Chistodoulou John, ***The implications of the Phenylketonuria on oral health,*** Pediatr Dent, 1999, 21(7) p.p; 433-437.
46. Rodríguez Carranza Rodolfo, ***VADEMECUM Académico del Medicamento,*** 5ed, Ed. Mc- Graw Hill, México, 2009. P.p: 159, 117, 185, 241, 243.
47. Boj Juan, ***Odontopediatría; La evolución del niño al adulto joven,*** 1 ed, Ed Ripano, SA, Madrid 2011, P.p. 630-632.
48. Göran Koch, y Suen Poulsen, ***Odontopediatría Abordaje clínico,*** 2 ed, Ed. Amolca, México, 2011, p.p. 337
49. Cleary M.A, Francis D.E.M,y Kilpatrick N.M, ***Oral health implications in children with inborn errors of intermediary metabolism: a review.*** Int. J. Paediatr DENT 1997 vol.7 p.p: 133-141.
50. Aysegul G. Gurbulak, Mustafa Zortuk, Zekiye Eroglu, y Filiz Yagci, ***Bulent Kesim Outcome and Long-Term Follow-Up of a Phenylketonuria Patient After Prosthetic Treatment: a Case Report,*** J Inter Den Res, 2009, vol. 2 (1) p.p: 11- 15
51. Cleary M, y Walter JH. ***Assessment of adult phenylketonuria.*** Ann Clin Biochem 2001, vol 38 p.p: 450-458.
52. Przyrembel H, y Bremer HJ. ***Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria.,*** Eur J Pediatr, 2000 vol, 159, p.p.129–135.