



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"

**"Manifestaciones clínicas y bioquímicas de fenilcetonuria en el  
servicio de medicina interna pediátrica de la UMAE Dr. Gaudencio  
González Garza del CMN La Raza"**

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN:

**PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

DRA. GARCÍA MENDOZA NAYELI

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:**

DRA. MARÍA EUGENIA VEGA RAMÍREZ

No. De Registro: R-2015- 3502-113.

CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO 2017.



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL GENERAL**  
**“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

TÍTULO: Manifestaciones clínicas y bioquímicas de fenilcetonuria en el servicio de medicina interna pediátrica de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DRA. MARÍA EUGENIA VEGA RAMÍREZ

MATRÍCULA 8297029

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA

DOMICILIO: AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS SIN NÚMERO, COLONIA LA RAZA, DELEGACIÓN AZCAPOTZALCO, CIUDAD DE MÉXICO.

TELÉFONO: 55 74 18 45 21

E-MAIL: [maaruu\\_29\\_13@yahoo.com.mx](mailto:maaruu_29_13@yahoo.com.mx)

INVESTIGADORES ASOCIADOS

DRA. GARCÍA MENDOZA NAYELI

MATRICULA 971573766

RESIDENTE DE PEDIATRÍA DE TERCER AÑO

E-MAIL. [naye337@gmail.com](mailto:naye337@gmail.com)

DOMICILIO: AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS SIN NÚMERO, COLONIA LA RAZA, DELEGACIÓN AZCAPOTZALCO, CIUDAD DE MÉXICO.

TELÉFONO: 55 41 42 72 33

## ABREVIATURAS

PKU.....	Fenilcetonuria
HPA.....	Hiperfenilalaninemia
PHE.....	Fenilalanina
TYR.....	Tirosina
EIM.....	Errores Innatos del Metabolismo
TNM.....	Tamiz Metabólico Neonatal
PAH.....	Enzima fenilalanina hidroxilasa
BH4.....	Tetrahydrobiopterina
FAH.....	L-fenilalanina hidroxilasa
GTPCH.....	GTP-ciclohidrolasa I
PTPS.....	6-Piruvoiltetrahydropterina sintetasa
SR.....	Sepiapterina reductasa
DHPR.....	Dihidropteridina reductasa
PCD.....	Pterin-4- $\alpha$ -carbinolamina deshidratasa
LAT1.....	Transportador de aminoácidos largos neutros
LDL-C.....	Lipoproteína de baja densidad
ADMA.....	Dimetilarginina asimétrica libre
6R-BH4.....	6R-Tetrahydrobiopterina
BH4.....	Tetrahydrobiopterina
TDAH.....	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

## Resumen.

Título: Manifestaciones clínicas y bioquímicas de fenilcetonuria en el servicio de medicina interna pediátrica de la UMAE DR. Gaudencio González Garza del CMN La Raza

Autor: Investigador responsable, Dra. María Eugenia Vega Ramírez, Investigadores asociados Dra. Nayeli García Mendoza.

La fenilcetonuria es la concentración de fenilalanina mayor a 2 mg/dL (2) El 98% de los casos ocurre por mutaciones en el gen que codifica la L-fenilalanina hidroxilasa; 1 a 2% se debe a defectos en otras enzimas.

OBJETIVOS Identificar datos clínicos y bioquímicos de fenilcetonuria.

## MATERIAL Y METODOS:

- Tipo de estudio: Estudio descriptivo.
- Por la población: Homodémico.
- Por la medición: Transversal.
- Por la recolección de la información: Retrolectivo.

## RECURSOS:

### Recursos Humanos:

- Investigador responsable
- Investigador asociado.

### Recursos Materiales.

- Computadora
- Hoja recolección de datos.
- Pluma.

### Recursos financieros

- Aportados por el investigador asociado.

TIEMPO A DESARROLLARSE: Enero 2004 a Enero 2016

## ÍNDICE

1. Introducción
  - 1.1 Antecedentes generales
  - 1.2 Antecedentes específicos
2. Justificación
3. Planteamiento del problema
  - 3.1 Pregunta científica
4. Hipótesis
5. Objetivos
  - 5.1 Objetivo general
  - 5.2 Objetivos específicos
6. Material y métodos
  - 6.1 Diseño del estudio
  - 6.2 Ubicación espaciotemporal
  - 6.3 Estrategia de trabajo
  - 6.4 Marco muestral
    - 6.4.1 Población
    - 6.4.2 Sujetos de estudio
    - 6.4.3 Criterios de selección
  - 6.5 Diseño y tipo de estudio
  - 6.6 Tamaño de la muestra
  - 6.7 Variables y escala de medición
  - 6.8 Definición de variables
  - 6.9 Método de recolección de datos
  - 6.10 Técnica y procedimiento
  - 6.11 Análisis de datos
7. Logística
  - 7.1 Recursos humanos
  - 7.2 Recursos materiales
  - 7.3 Recursos financieros
  - 7.4 Consideraciones éticas
8. Bibliografía

## 1. INTRODUCCION

### 1.1 ANTECEDENTES GENERALES

La fenilcetonuria o PKU (del inglés “phenylketonuria”) es un trastorno heredado de carácter autosómico recesivo causada por más de 800 mutaciones, que afecta la química del organismo, es un error innato del metabolismo, en el que la fenilalanina (Phe) no puede ser convertida en tirosina (Tyr) (1). La consecuencia principal de aquella no tratada, es una grave encefalopatía que conduce al retraso mental irreversible. Si no se trata oportunamente, provoca retraso mental. Afortunadamente, gracias a las pruebas habituales de diagnóstico de neonatos (pesquisa neonatal), ahora es posible diagnosticar y tratar pronto a casi todos los bebés afectados por este trastorno y permitir que crezcan y se desarrollen con inteligencia normal.

### 1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS

En México, la PKU todavía es una causa retraso mental en niños, a pesar de la clara evidencia del beneficio de su detección temprana. Aunque los errores innatos del metabolismo (EIM) han sido poco estudiados y se desconoce su frecuencia real; se han descrito cerca de 1000 EIM, y casi 25% de ellos afecta a los niños desde el periodo neonatal. Cuando se unen estas patologías en un grupo afectan entre 1:500 a 1:1,500 recién nacidos, mientras que de manera individual, se han clasificado como enfermedades raras, siguiendo la definición internacionalmente aceptada de una frecuencia menor a 1 en 2,000.

ENFERMEDAD	CASOS CONFIRMADOS	FRECUENCIA
Homocistinuria	1	1: 42,234
Fenilcetonuria	1	1: 42,234
Citrulinemia	1	1: 42,234
Tirosinemia Transitoria	1	1: 42,234
Deficiencia carboxilasa de 3- metilcrotonil CoA	1	1: 42,234
Galactosemia	1	1: 42,234
Total	7	1: 6033

Tabla 1. Frecuencia de los errores innatos del metabolismo encontrados en una cohorte de pacientes en Monterrey, México. Modificada de Torres-Sepúlveda y cols (3)

Mientras que la Fenilcetonuria en una base de datos internacional se menciona que ocupa el 9<sup>no</sup> lugar con un frecuencia estimada de 1:18,000 1:19,000 nacimientos según Vela M y cols, 1999 9 National Newborn Screening and Genetics Resource Center, 2008, sin embargo es probablemente sub-diagnosticado (<sup>2,3</sup>). Hay alguna evidencia de que la PKU en México tiene un predominio de casos ocurridos en el Medio Oeste del país, principalmente en el estado de Jalisco, donde un posible efecto fundador, en el IMSS la incidencia acumulada es de 1:107,000 recién nacidos, siendo más frecuente en los estados del Occidente y el Bajío (Jalisco, Nayarit, Guanajuato) (<sup>4</sup>). El análisis de la incidencia promedio en países de Latinoamérica contemplando 20 países de la Fenilcetonuria e Hiperfenilalaninemia de acuerdo a la información disponible a partir de sus programas de tamiz neonatal muestra valores de 1: 23,518 y 1: 20,759 respectivamente, al análisis particular de la incidencia para cada país muestra que la frecuencia de Fenilcetonuria oscila entre 1:12,473 y 1: 161,748 nacidos vivos (<sup>5</sup>).

El tamiz metabólico neonatal (TMN) para la detección de errores innatos del metabolismo (EIM) es una medida de salud pública dirigida a identificar los trastornos con graves consecuencias en el recién nacido. En 1961, el médico y microbiólogo estadounidense Robert Guthrie escribió al Journal of the Asociación Médica Americana un método para probar en recién nacidos y diagnosticar fenilcetonuria. Guthrie sugirió que se pincharan el talón y probar un pequeño punto de sangre para PKU. Al identificar a los recién nacidos afectados, la familia podría adoptar una dieta restrictiva antes de la aparición de los síntomas, dando a su hijo una mejor oportunidad para vivir una vida sana. Los beneficios son claros, y el tratamiento es accesible, a pesar de que la dieta es difícil de seguir, por lo que estos son los trastornos que más se desea detectar en los recién nacidos (<sup>6</sup>). Dada la importancia del diagnóstico oportuno de los EIM, para reducir la morbi-mortalidad y prevenir la presencia de retraso mental, la mayoría de los países desarrollados lleva a cabo programas de TMN. El tamiz en el recién nacido se inició en 1960 en Estados Unidos, con la utilización de gotas de sangre seca en papel filtro para la detección de fenilcetonuria mediante la prueba de inhibición bacteriana de Guthrie; a partir de entonces ha sido posible reconocer algunos trastornos del metabolismo de aminoácidos como la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, la hipermetioninemia y la tirosinemia. El número y tipo de trastornos que se detectan al nacer varían entre cada país e incluso dentro de una misma nación de acuerdo con la reglamentación o normatividad existentes, recursos económicos



y la frecuencia de las enfermedades en cada población. Cuando se pretende introducir un programa de tamizaje neonatal, se deben seguir los criterios de Wilson y Jungner que publicó la Organización Mundial de la Salud y en los cuales se establece que la enfermedad debe tener una incidencia elevada, posibilidad de un tratamiento médico efectivo, existencia de una prueba de tamizaje barata con alta sensibilidad y especificidad para un gran volumen de muestras y una relación costo-beneficio razonable para identificar y tratar de forma oportuna estos trastornos. En 1986 se inició en México la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria; a partir de entonces en diferentes estados (sobre todo en la Ciudad de México) se iniciaron programas de TMN que incluían la búsqueda sola de hipotiroidismo; otros agregaban fenilcetonuria y algunas más diversas enfermedades. Con posterioridad, en octubre de 2002, se emitió la Norma Oficial Mexicana para la prevención y control de los defectos al nacimiento, en la cual se establece que todos los hospitales que atienden partos y recién nacidos deberán realizar la toma de muestra para TMN (NOM-034.SSA2-2002) (7).

Desde julio de 1999, la Secretaría de Salud del estado de Nuevo León, junto con el Departamento de Genética de la Facultad de Medicina, inició el TMN en orina; éste, además de una baja cobertura, muestra un alto porcentaje de falso-positivos por diversas razones (interferencia con medicamentos, dificultad en la toma de muestra, procesamiento prolongado de la muestra, entre otros). Por esta razón, en 2002 se decidió iniciar un programa de TMN en sangre mediante MS/MS. La introducción de MS/MS no sólo mejora la sensibilidad y especificidad del tamiz neonatal, sino que permite un perfil amplio y automatizado que detecta múltiples trastornos de manera simultánea y en un tiempo corto (2.5 minutos por muestra). El tamiz metabólico en niños mayores tiene el inconveniente de que las concentraciones de los analitos muestran variación posnatal, por lo que cada laboratorio debe contar con valores de corte apropiados para cada edad (7). Aunque la cobertura de recién nacidos y las técnicas de detección y diagnóstico no necesariamente se relacionan con la situación económica del país, así como el tiempo de implementación del programa, un ejemplo de ellos es China quien implementó este programa de detección en 1981, a pesar de ello su cobertura fue sólo el 59% en 2009 (2,8).

Aunque las primeras descripciones de la Fenilcetonuria se llevaron antes de 1934, fue hasta ese año cuando Asbjörn Fölling, médico, bioquímico y profesor de medicina nutricional de la Universidad de Oslo identificó y describió este trastorno metabólico en dos niños que presentaban retraso mental y cuyos padres percibían un extraño olor en la orina” después

de mezclar la orina de los pacientes con cloruro férrico y debido a la coloración que toma decide profundizar en la extensión de estudios con lo que posteriormente encuentra el “ácido fenilpirúvico” denominado el ácido idiota”.

Hiperfenilalaninemia (HPA) y fenilcetonuria (PKU) son causadas por una deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). Se han descrito alrededor de 851 variantes, el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa, se encuentra localizado en el cromosoma 12q. La fenilcetonuria u oligofrenia fenilpirúvica es la más conocida de todas las aminoacidopatías congénitas, se presenta en alrededor de 10/100 000 nacidos vivos. Su descubrimiento en 1934, sin embargo es hasta 1961 se ideó una prueba con éxito en la detección colectiva de fenilalanina en neonatos. Se basaba en colocar una gota de sangre sobre un papel de filtro y dejarla secar para practicar un análisis de inhibición bacteriana <sup>(9)</sup> Se caracteriza por el acúmulo de fenilalanina (Phe) en sangre, compuesto neurotóxico, y provoca retraso mental y psicomotor, este acúmulo se debe a la deficiencia de un enzima, la fenilalanina hidroxilasa (PAH), o por un error del cofactor que participa en la reacción, la tetrahidrobiopterina (BH4). La PAH es necesaria para convertir el aminoácido (aa) esencial fenilalanina (Phe) en tirosina. La HFA ocurre en más del 98% de los casos por mutaciones en el gen que codifica la L-fenilalanina hidroxilasa (FAH); 1 a 2% se debe a defectos en otras enzimas involucradas en la síntesis o regeneración de la tetrahidrobiopterina (BH4), que es el cofactor natural para la FAH, la tirosina-3-hidroxilasa y la triptofano-5-hidroxilasa. 1-3 Las enzimas involucradas en la síntesis de la BH4 son la GTP-ciclohidrolasa I (GTPCH), la 6-piruviltetrahidropterina sintetasa (PTPS), y la sepiapterina reductasa (SR); y las enzimas para su regeneración: dihidropteridina reductasa (DHPR) y la pterin-4- $\alpha$ -carbinolamina deshidratasa (PCD). Prácticamente el 80% de estas mutaciones son del tipo puntual que cambian el aminoácido (sentido erróneo), generan un codón de paro prematuro (sin sentido) o afectan a los sitios donador o aceptor de empalme ('splicing') ubicados en los intrones. Mutaciones menos frecuentes son del tipo microdelecciones (13%), microinserciones (2%) y delecciones o duplicaciones de exones completo (<1%). Este último tipo de mutación es más frecuente en población checa e italiana y representa hasta 2 al 3% de los alelos PKU <sup>(10)</sup>.

Cuando se produce el bloqueo de esta reacción, la fenilalanina se degrada por una vía catabólica alternativa provocando la acumulación de compuestos neurotóxicos responsables del retraso mental característico de los pacientes no tratados, con una intervención dietética temprana, los sujetos nacidos con PKU pueden tener una vida normal. La hiperfenilalaninemia (HFA) es la concentración sérica de fenilalanina (FA) mayor a la de

la población normal, hay que destacar que todas las PKU cursan con HFA, pero no todas las HFA son PKU <sup>(11)</sup>. Los valores séricos de Phe son constantes en el ser humano y suelen mantenerse cercanos a 2 mg/dL (120 µM), con pequeñas variaciones dependiendo de la edad y del momento en que se toma la muestra. La homeostasis de la FA obedece a un fino equilibrio entre el ingreso y el egreso de este aminoácido aromático. El ingreso depende de la dieta y las proteínas provenientes del catabolismo; el egreso se debe a la función enzimática primordialmente representada por la fenilalanina hidroxilasa <sup>(7, 11)</sup>.

La fenilalanina en su degradación se convierte en tirosina por hidroxilación, este paso es fundamental ya que es la única forma de obtención de este otro aminoácido. La tirosina es precursora de neurotransmisores como la dopamina y de hormonas de la medula adrenal como la noradrenalina y la adrenalina. Cuando existe un defecto en la enzima que transforma la fenilalanina en tirosina se produce una elevación de la concentración de fenilalanina en sangre que provoca la activación de otras rutas menores de su metabolismo, como la formación de derivados cetónicos y de ácidos. Estos metabolitos se eliminan en orina, donde pueden ser detectados. Despiden un olor característico a ratón en la orina y en el sudor. Además el fenilpiruvato produce un color verde en orina cuando reacciona con el cloruro férrico <sup>(11)</sup>. Existe una amplia variación en la gravedad de la enfermedad, con PAH residual o actividad que oscila entre menos del 2% hasta el 70% de la actividad completa. Los individuos con PKU clásica exhiben ninguna actividad o muy baja actividad residual de PAH, y las concentraciones plasmáticas de fenilalanina exceden 1000 µmol / L cuando no se trata, mientras que aquellos con formas más leves de PKU, denominada hiperfenilalanemia, tienen actividad parcial de PAH y las concentraciones plasmáticas de fenilalanina no exceden 1000 µmol / L cuando no se trata.

El conocimiento de los mecanismos neurofisiológicos responsables del daño neurológico de la PKU todavía es incompleto; sin embargo, las teorías actuales sostienen que el daño se debe a: 1) La inhibición del transportador de aminoácidos largos neutros (LAT1) que ejercen las altas concentraciones de Phe y que producen disfunción de neurotransmisores y alteración de la síntesis proteica; 2) la reducción de la enzima piruvato cinasa; 23 3) alteración de la neurotransmisión glutaminérgica; 24 4) reducción de la actividad de la enzima 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A reductasa; y 5) intervención de la monoamino oxidasa B como gen modificador <sup>(12)</sup> Recientemente se ha planteado la desmetilación que condiciona estrés oxidativo, esto mediante la detección del alelo desmetilado lo cual se determinó que podría ser dependiente del tiempo y de la concentración de Phe. Este alelo

desmetilado se sugiere como un marcador epigenético temprano para un control extracelular y de un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno en recién nacidos con PKU que condicionan estrés oxidativo <sup>(13)</sup>, esto se observó en otro estudio en donde los valores medidos entre el balance de prooxidantes y antioxidantes en suero fueron mayores en pacientes con PKU y esto se asoció con el suero Phe y Tyr y Phe / Tyr. <sup>(14)</sup>

## SINTOMATOLOGIA

Periodo Perinatal y en los primeros 6 meses de vida.

Los niños son normales.

A partir del Primer Semestre

- Piel y cabello claros.
- Orina olor a “ratón mojado”
- Eccema eritematoso (Valores superiores a 20 mg/dL)
- Alteración en el desarrollo Psicomotor. Afección al desarrollo intelectual y retraso mental de mayor a menor severidad.

Posteriormente pasada la etapa de Lactante, a partir de los 2-3 años:

- Retraso Global del neurodesarrollo de moderado a grave.
- Discapacidad Intelectual
- Con o sin episodios convulsivos.
- Trastorno general del desarrollo o Rasgos autistas
- Alteraciones en el comportamiento (Agresividad)
- Trastornos Psiquiátricos (Automutilaciones, Trastornos psiquiátricos similares a la Esquizofrenia o TDHA).

## DIAGNÓSTICO

El tamiz metabólico neonatal (TMN) para la detección de errores innatos del metabolismo (EIM) se inició en 1960 en Estados Unidos, con la utilización de gotas de sangre seca en papel filtro para la detección de fenilcetonuria mediante la prueba de inhibición bacteriana de Guthrie; a partir de entonces ha sido posible reconocer algunos trastornos del metabolismo de aminoácidos.

El diagnóstico bioquímico pre sintomático consiste en identificar a los pacientes mediante la cuantificación sanguínea de Fenilalanina para distinguir entre sanos y enfermos, el criterio más unificado es un valor de Fenilalanina es  $\geq 2$  mg/ dL o  $\geq 120$   $\mu$ mol/L es sugestivo de Fenilcetonuria, también deberá determinarse la concentración sérica de Tirosina, cuya concentración normal es  $\leq 118$   $\mu$ M.

## DIAGNOSTICO MOLECULAR

### **1. Análisis dirigido de mutaciones específicas**

Se refiere a la búsqueda directa de una mutación conocida, sin investigar el resto de la secuencia del gen.

### **2. Tamiz de mutaciones en los 13 exones del gen PAH**

Cuando la población a estudiar es muy heterogénea, no existe alguna mutación predominante o no se identificaron ambas mutaciones después de una búsqueda dirigida, se puede utilizar una estrategia de tamizaje.

### **3. Secuenciación automatizada de los 13 exones del gen PAH**

Mediante esta estrategia se logra identificar el 99% de las mutaciones del gen *PAH* responsables de la PKU.

### **4. Análisis de deleciones o duplicaciones de exones completos del gen PAH**

Las deleciones o duplicaciones de exones completos del gen *PAH* representan menos del 1% de las mutaciones causantes de PKU.

### **5. Análisis de ligamiento con marcadores intra y extragénicos del gen PAH**

Finalmente, cuando en un paciente en quien se estableció claramente el diagnóstico clínico, bioquímico o ambos de PKU pero no fue posible determinar los genes causales, es posible realizar análisis de ligamiento utilizando marcadores intra o extragénicos para integrar haplotipos e identificar a los portadores <sup>(10)</sup>. El panel AmpliSeq para la secuenciación de codificación de la secuencia de ADN (CDS), intrones flanqueantes, 5' región no traducida (UTR) y 3' UTR de cinco causantes de Hiperfenilalaninemia, es un técnica reciente de diagnóstico clínico que identifica mutaciones en 71 de 74 alelos, con una tasa de detección de mutaciones del 95,9%, mayormente aquellas que se ha intentado con técnicas de detección molecular tradicional y no se ha encontrado la mutación resultante <sup>(15)</sup>.

## **TRATAMIENTO**

Conocer el genotipo de *PAH* en un paciente con fenilcetonuria, tiene que ver con la predicción de respuesta al tratamiento con la suplementación con el cofactor BH4 de la enzima PAH. Se ha descrito que la mayoría de los pacientes respondedores a BH4 presentan alelos *PAH* con mutaciones condicionantes de variantes leves o moderadas de PKU o hiperfenilalaninemias. Así, existen mutaciones que predicen una respuesta favorable a la administración del cofactor BH4, tales como la p.R261Q, p.A403V y la p.Y414C los cuales se identifican hasta en 5% de los pacientes respondedores al cofactor.

Así, asumiendo que las frecuencias alélicas y genotípicas de los alelos mutantes de *PAH* se encuentren en equilibrio de Hardy-Weinberg, se podría estimar que la proporción de pacientes respondedores a BH4 en población europea y asiática (por ejemplo: Corea del

Sur y China) sería de 55 a 57%. En México aún no se describe. Aunque en el último reporte se estimó que la correlación genotipo-fenotipo general fue del 70,8%, y el genotipo de predicción basada en BH4 pacientes respondedores fue del 41,7% (<sup>16</sup>).

El enfoque principal es la intervención nutricional se sugieren concentraciones sanguíneas de fenilalanina de 1 a 6 mg/dl, así como cálculo de Energía de 100 a 120 kcal/kg/día, proteína de 2 a 3.5 g/kg/día, fenilalanina de 25 a 70 mg/kg/día así como la determinación de ingestión dietética de energía, hidratos de carbono, lípidos, proteínas, fenilalanina (de leche materna, alimentos, formulas), y el estado general; es importante la determinación del peso y velocidad de crecimiento, cada semana (<sup>4, 17</sup>).

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PARA PACIENTES CON FENILGETONURIA

LACTANTES (Meses de edad)	Fenilalanina (mg/kg)	Tirosina (mg/kg)	Proteína (g/kg)	Energía (kcal/kg)	Agua (ml/kg)
0 a 3 meses	25 a 70	300 a 350	3.50 a 3.00	120 (145-95)	160-135
3 a 6 meses	20 a 45	300 a 350	3.50 a 3.00	120 (145-95)	160-130
6 a 9 meses	15 a 35	250 a 300	3.00 a 2.50	110 (135-80)	145-125
9 a 12 meses	10 a 35	250 a 300	3.00 a 2.50	110 (135-80)	135-120
NIÑOS Y NIÑAS	mg/día	g/día	g/día	kcal/día	ml/día
1 a 4 años	200 a 400	1.72 a 3.00	≥ 30	1300 (900-1800)	900-1800
4 a 7 años	210 a 450	2.25 a 3.5	≥ 35	1700 (1300-2300)	1300-2300
7 a 11 años	220 a 500	2.55 a 4.00	≥ 40	2400 (1650-3300)	1650-3300

Tabla 2. Modificado de Singh R. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency, Genetics in medicine 2014; 16(2):121-131. (<sup>32</sup>)

La ingesta mediante la dieta en promedio de fenilalanina sin contemplar edades y en ambos sexos es 3,4 g / día (3400 mg / día) esto debe ser ajustado dependiendo del nivel de actividad de PAH, aquellos con PKU clásica debe reducir la fenilalanina en la dieta a 0,2 a 0,5 g / día (200 a 500 mg / día), mientras que aquellos con hiperfenilalanemia pueden tolerar más de 0,5 g / día (500 mg / día) considerando que cada gramo de proteína en los alimentos contiene aproximadamente 50 mg de fenilalanina, la restricción dietética que limita la fenilalanina es a 250 mg, por lo tanto, permitiría un total de 5 g de proteína natural (intacta) por día <sup>(17)</sup> la relevancia del control tan riguroso radica en que los índices de exposición así como los efectos acumulativos de elevaciones y variabilidad en Phe, y la exposición prolongada a estas variaciones es particularmente perjudicial para la integridad de la sustancia blanca, en donde se encontró asociación significativa entre las alteraciones de la sustancia blanca y los resultados cognitivos <sup>(18)</sup> inclusive desde el desarrollo prenatal cerebral, pues el desarrollo fetal es óptimo cuando existen niveles de Phe <360 µmol / l antes de la concepción y durante las primeras 8 semanas <sup>(19,20)</sup>.

La iniciación del tratamiento para la PKU debe realizarse como sea posible, preferiblemente dentro de la primera semana de vida la meta es la Fenilalanina sérica en rango de 120-360 µmol ya que algunos estudios demuestran que concentraciones en 600 µmol / l, pueden resultar en sutiles déficits neurocognitivos <sup>(20)</sup>. Su objetivo es mantener unos niveles de Phe suficientes para mantener un crecimiento adecuado y un estado de salud óptimo. Por esta razón, es necesaria una adhesión permanente a una dieta pobre en Phe, que restringe los alimentos naturales proteicos y requiere la ingestión de una fórmula de aminoácidos libre o de bajo contenido en Phe para satisfacer los requerimientos de proteínas, así los niños con PKU que cumplen con la dieta parecen mostrar menores riesgos cardiovasculares manifestados por colesterol total en sangre, lipoproteína de baja densidad (LDL-C), los niveles plasmáticos de dimetilarginina asimétrica libre (ADMA) y la presión diastólica fueron menor <sup>(21)</sup>. Existen nuevas opciones prometedoras para liberalizar la dieta y mejorar el control metabólico, los pacientes mayores con PKU que pueden beneficiarse en gran medida de la dieta baja- en Fenilalanina. Sin embargo a pesar de que las dietas restringidas con fenilalanina han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la fenilcetonuria, ocasionalmente se ha informado que tales dietas dificultan el desarrollo normal. Por lo que el tratamiento con 6R-tetrahidrobiopterina surgió como una alternativa a la dieta PKU, como un tratamiento prometedor <sup>(22)</sup>, se ha demostrado que mejora la función, reduce en la sangre niveles de variabilidad de Phe y mejorar la acreción mineral ósea así como la tolerancia a Phe, el tratamiento con 6R-BH4 también mejoró el control metabólico. Se

realizó un estudio cuya finalidad era comparar el desarrollo normal entre dos grupos uno de pacientes únicamente sometidos a control dietético y uno más en manejo con 6R-tetrahidrobiopterina. No se observaron mejoras significativas en el crecimiento en el grupo de tratamiento con 6R-tetrahidrobiopterina <sup>(23)</sup>. Los pacientes con 6R-tetrahidrobiopterina aumentaron su ingesta de fenilalanina y la ingesta de proteínas naturales. El grupo de sólo dieta se correlacionó con mejores resultados físicos. <sup>(23)</sup>

El diclorhidrato de sapropterina, una preparación del cofactor de HAP natural Tetrahidrobiopterina (BH4), que activa la HAP residual en una subconjunto de pacientes resultando en una disminución de la Phe sérica y por tanto un aumento de la tolerancia de Phe empleado por tanto como una de las alternativas en el tratamiento de la PKU en casos especiales como monoterapia, puede contribuir a reducir las deficiencias nutricionales y minimizar disfunciones neurológicas y psicológicas <sup>(24)</sup>.

La literatura menciona que en esta opción terapéutica el efecto del peso sobre la farmacocinética de la sapropterina fue significativo y la exposición fue comparable a través de grupos de edad; por lo tanto, la dosificación basada en el peso es apropiada, y la dosificación diaria se justifica pacientes pediátricos <sup>(25)</sup>, recientemente se ha informado de la seguridad del empleo de este fármaco en pacientes incluso antes de los 4 años, aunque la aprobación del fármaco se dio en 1992 a partir de los 4 años <sup>(26)</sup>. Así también los síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), particularmente la falta de atención se ha asociado de manera continua en pacientes con Fenilceturia. Esta asociación ha sido bien estudiada confirmando la presencia de TDAH, inatención y déficit de funcionamiento en una gran cohorte de 206 niños y adultos con PKU, de los cuales 118 con Trastorno por déficit de atención respondieron a terapia de sapropterina resultando en una mejoría significativa desde las primeras 4 semanas de tratamiento, y manteniendo mejoras a lo largo 26 semanas de tratamiento <sup>(27)</sup>



## 2. JUSTIFICACION

La Hiperfenilalaninemia (HPA) y fenilcetonuria (PKU) es un trastorno heredado de carácter autosómico recesivo causada por más de 800 mutaciones, siendo un error innato del metabolismo, en el que la fenilalanina (Phe) no puede ser convertida en tirosina (Tyr) <sup>(1,9)</sup>. Estas son causadas por una deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). Se han descrito alrededor de 851 variantes, el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa, se encuentra localizado en el cromosoma 12q <sup>(16,12)</sup>. La fenilcetonuria u oligofrenia fenilpirúvica es la más conocida de todas las aminoacidopatías congénitas, se presenta en alrededor de 10/100 000 nacidos vivos. Su descubrimiento en 1934, sin embargo es hasta 1961 se ideó una prueba con éxito en la detección colectiva de fenilalanina en neonatos <sup>(12, 16)</sup>. Existe una amplia variación en la gravedad de la enfermedad, con PAH residual o actividad que oscila entre menos del 2% hasta el 70% de la actividad completa. Los individuos con PKU clásica exhiben ninguna actividad o muy baja actividad residual de PAH, y las concentraciones plasmáticas de fenilalanina exceden 1000  $\mu\text{mol} / \text{L}$  cuando no se trata, mientras que aquellos con formas más leves de PKU, denominada hiperfenilalanemia, tienen actividad parcial de PAH y las concentraciones plasmáticas de fenilalanina no exceden 1000  $\mu\text{mol} / \text{L}$  cuando no se trata <sup>(17)</sup>. Si no se trata oportunamente, provoca retraso mental. Afortunadamente, gracias a las pruebas habituales de diagnóstico de neonatos (pesquisa neonatal), ahora es posible diagnosticar y tratar pronto a casi todos los bebés afectados por este trastorno y permitir que crezcan y se desarrollen con inteligencia normal <sup>(1)</sup>. Al ser un hospital de concentración y tercer nivel el Hospital de la Raza cuenta con una serie de casos susceptibles de análisis para la obtención de diversos análisis estadísticos.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fenilcetonuria es un trastorno heredado de carácter autosómico recesivo causada por más de 800 mutaciones, siendo un error innato del metabolismo, en el que la fenilalanina (Phe) no puede ser convertida en tirosina (Tyr), se plantea que a pesar de no existir una identificación clara de la frecuencia en México, el reporte del IMSS de la incidencia acumulada es de 1:107,000 recién nacidos, por lo cual todavía es una causa de retraso mental en niños, a pesar de la clara evidencia del beneficio de su detección temprana, la cual mediante medidas de Salud Pública, prevención y screening es susceptible de modificación en la calidad de vida de aquellos individuos que la padecen. Mediante la realización de este protocolo y su análisis en aspectos epidemiológicos pudimos responder:

#### 3.1 PREGUNTA CIENTIFICA

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y bioquímicas de fenilcetonuria en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza?.

#### 4. HIPOTESIS

No aplica para el tipo de Estudio al ser un estudio descriptivo.

## 5. OBJETIVOS:

### 5.1 Objetivo general:

Se realizó un análisis cuidadoso de expedientes de pacientes con Fenilcetonuria y en base a ello se identificó los datos clínicos y bioquímicos de fenilcetonuria en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza, posterior a ello se hizo un análisis comparativo con los reportes nacionales e internacionales.

### 5.2 Objetivo específico:

- Frecuencia del padecimiento.
- Género más afectado.
- Edad promedio de diagnóstico.
- Distribución regional de casos, y determinar si existe un Estado con frecuencia incrementada.
- Frecuencia de Consanguinidad o endogamia en los pacientes afectados.
- Asociaciones y comorbilidades frecuentes en pacientes con Fenilcetonuria

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1 DISEÑO METODOLOGICO

- Tipo de estudio: Estudio descriptivo.
- Por la poblacion: Homodémico.
- Por la medición: Transversal.
- Por la recoleccion de la información: Retrolectivo.

### 6.2 Ubicación espacio.temporal

El análisis se realizó en la Unidad de Consulta Externa de Medicina Interna Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza ubicado en Avenida Vallejo y Jacarandas sin número, Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México, Código Postal 02990, a realizarse durante un periodo de Enero 2004 a Enero 2016.

### 6.3 Estrategia de Trabajo

Se obtuvo un muestreo no probabilístico, de serie de casos, obtenidos de la Consulta Externa de Medicina Interna Pediátrica, por así convenir así al estudio de un periodo comprendido desde Enero 2004 hasta Enero 2016.

### 6.4 Marco Muestral

#### 6.4.1 Población

Paciente derechohabientes de IMSS portadores de Fenilcetonuria que acuden a la Unidad de Consulta Externa de Medicina Interna Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza.

#### 6.4.2 Sujetos de estudio

Paciente derechohabientes de IMSS portadores de Fenilcetonuria que acuden a la Unidad de Consulta Externa de Medicina Interna Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza de edades entre 3 meses y 16 años.

### 6.4.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Edad de 1 mes-16 Años.
- Género Femenino o Masculino.
- Con diagnóstico de Fenilcetonuria mediante Tamiz Neonatal y determinación de Fenilalanina Sérica.

Criterios de exclusión

- Pacientes con expedientes incompletos

Criterios de Eliminación

- No aplica para el tipo de estudio.

### 6.5 Diseño y Tipo de Estudio

Estudio Retrospectivo observacional.

### 6.6 Tamaño de la muestra

Muestra finita dada por el total de pacientes que se encuentren y cumplan los criterios de inclusión.

### 6.7 Variables y Escala de Medición

## Variables e instrumentos de medición

VARIABLES	ESCALA	CATEGORIAS
EDAD	Cuantitativa continua	Años
GENERO	CualitativaNominal Dicotómica	Hombre o Mujer
LUGAR DE ORIGEN	Cualitativa Nominal	Estado
CONSANGUINIDAD	Cualitativa Nominal Dicotomica	Si No
ENDOGAMIA	Cualitativa Nominal Dicotomica	Si No
PESO	Cuantitativa Continua	Kilogramos
TALLA	Cuantitativa Continua	Centímetros
PERIMETRO CEFALICO	Cuantitativa Continua	Centímetros
DETERMINACIÓN DE FENILALANINA	Cuantitativo Continua	Microgramos
DETERMINACION DE TIROSINA	Cuantitativo Continua	Microgramos
ELECTROENCEFALOG RAMA	Cualitativa Nominal	Estadística descriptiva del Electroencefalo grama

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO	Cuantitativo Ordinal	Unidades Miligramos
TAMIZ METABOLICO	Cualitativo Nominal Dicotomico	Si No
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA	Cualitativa Nominal	Estadística descriptiva de la Tomografía Axial
ULTRASONIDO ABDOMINAL	Cualitativa Nominal	Estadística descriptiva del Ultrasonido Abdominal

#### 6.8 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Edad: Tiempo transcurrido entre el nacimiento hasta su ingreso al estudio (3 meses a 16 años).
Género: Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer evaluado por su aspecto fenotípico. Femenino y Masculino.
Lugar de Origen: Lugar en que legalmente se considera establecido alguien para el cumplimiento de sus obligaciones y el ejercicio de sus Derechos.
Consanguinidad: Parentesco de dos o más individuos que tienen un antepasado común próximo.
Endogamia: Práctica de contraer matrimonio entre sí personas de ascendencia común, naturales de una misma localidad o comarca, o de un grupo social.
Peso: Fuerza con que la tierra atrae un cuerpo.
Talla: Medición de la base de los pies al plano superior de la cabeza
Perímetro Cefálico: Es la medición del perímetro de la cabeza de un niño en su parte más grande. Se mide la distancia que va desde la parte por encima de las cejas y de las orejas y alrededor de la parte posterior de la cabeza tomando como referencia el Occipucio.



Determinación de Fenilalanina: Método que consiste en la determinación del aminoácido esencial Fenilalanina en sangre sérica que adquiere una importancia como factor pronóstico y de seguimiento de la enfermedad.
Determinación de Tirosina: Método que consiste en la determinación del aminoácido esencial Tirosina en sangre sérica.
Electroencefalograma: Estudio de gabinete que sirve para medir la actividad eléctrica del cerebro.
Pruebas de Funcionamiento Hepático: Método diagnóstico que mide funciones fisiológicas identificables para determinar la presencia o ausencia de daño hepático o realización de diagnósticos específicos mediante la evaluación de las funciones hepáticas de Síntesis, Coagulación y Excreción.
Tamiz Metabólico: Cribado universal de recién nacidos para la detección de errores innatos del metabolismo (EIM) siendo una medida de salud pública dirigida a identificar los trastornos con graves y prevenibles consecuencias en el recién nacido.
Tomografía: Método de estudio en el que se emplea radiación ionizante para la obtención de cortes transversales múltiples mediante reconstrucciones matemáticas.
Ultrasonido: Estudio de gabinete, que emplea ondas sonoras utilizando un transductor convexo multifrecuencial .

#### 6.9 Método de recolección de datos.

Los datos serán obtenidos del expediente clínico de los pacientes para lo cual se utilizará una hoja de recolección de datos la cual se utilizará expresamente para este estudio.

#### 6.10 Técnica y procedimiento.

Una vez aprobado el protocolo por el comité local de investigación de la unidad médica participante se procederá a la revisión de expedientes para la obtención de la información necesaria.

Los datos serán vaciados a una hoja de cálculo de Excel, y se procederá a la realización de gráficas para su posterior análisis y presentación en esta tesis así como la obtención de resultados.

## 6.11 Análisis de datos

Los datos serán analizados con estadística descriptiva para lo cual se utilizarán medidas de tendencia central y de dispersión.

## 7. Logística

### 7.1 Recursos Humanos.

- Investigador Responsable. Dra. Vega Ramírez María Eugenia.
- Investigador asociado. Médico Residente de 3° año de la especialidad de Pediatría Medica Dra. García Mendoza Nayeli.

### 7.2 Recursos Materiales. Se contaba con todos los recursos materiales disponibles.

- Computadora.
- Impresora.
- Plumas.
- Hojas blancas y copias de la hoja de recolección de datos para la captura de los mismos proporcionados por el investigador asociado.

### 7.3 Recursos financieros. No se requirieron recursos de financiamiento. Los gastos generados del consumo de los materiales fueron cubiertos por el investigador asociado.

#### 7.4 Consideraciones Éticas

Se sometió a evaluación por el comité local de investigación en salud.

El estudio se apegó a los principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki y sus adecuaciones posteriores (Hong Kong y Tokio), así como a la disposición de la Ley General de Salud vigente para la República Mexicana y el Código Sanitario, y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social.

El estudio no implicó ningún riesgo ya que se trabajó con los expedientes clínicos y exámenes de laboratorio, así como exámenes confirmatorios realizados previamente por el servicio de Medicina Interna Pediátrica, por lo que, al no ser un estudio de carácter experimental, no se requirió una hoja de consentimiento informado. Considerándose de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, en apego al artículo 5<sup>o</sup> y 7<sup>mo</sup>, y considerado de acuerdo al artículo 17<sup>vo</sup>, de riesgo mínimo.

Así mismo los estudios paraclínicos como parte del Diagnóstico Confirmatorio o el seguimiento se encuentra dentro de aquellos incluidos para el manejo integral en las Guías Clínicas y en la literatura empleada en este documento.

Se revisaron expedientes clínicos y se mantuvo la confidencialidad de los pacientes.

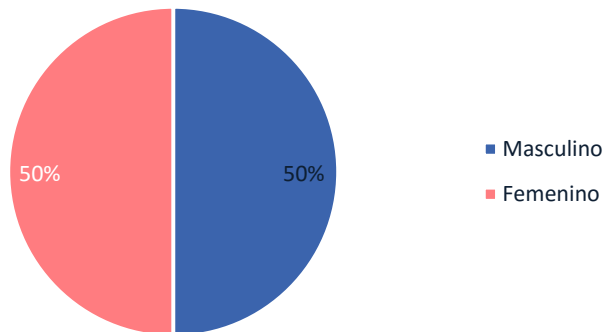
## RESULTADOS.

### Características generales.

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, consistente en una serie de casos. Se revisaron los expedientes del servicio de medicina interna de la consulta externa del hospital General Gaudencio González Garza del CMR. Con el diagnóstico de fenilcetonuria en un lapso comprendido de Enero del 2004 a Enero del 2016. Se encontraron 6 pacientes.

Se valoró el expediente clínico de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, y se concluyó que solo cuatro pacientes eran aptos para el estudio. De los 4 pacientes se obtuvo lo siguiente: 2 de los pacientes eran femenino (50%) y 2 correspondían al sexo masculino (50%). Ver gráfica 1. La edad promedio de los pacientes con fenilcetonuria en un 75% correspondía a menores de 5 años, entre edades comprendidas de 6 meses a 22 meses, mientras que el 25% fue representado por un paciente de 8 años Ver gráfica 2.

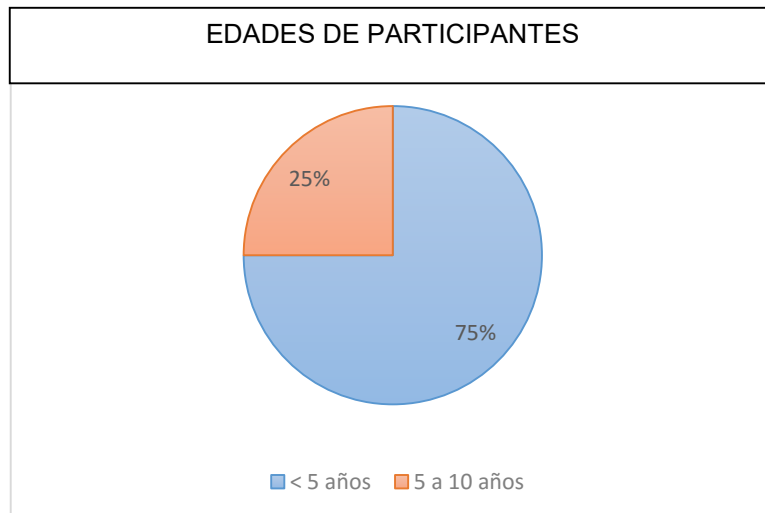
### PREVALENCIA DE GÉNEROS



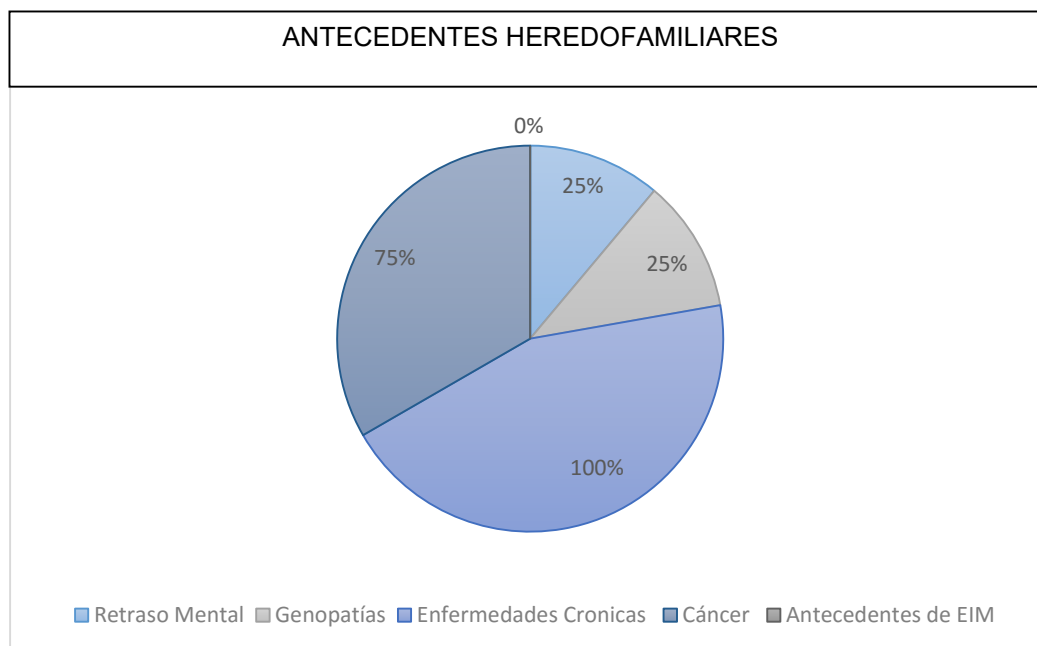
GRAFICA 1

### TAMAÑO DE MUESTRA





**GRÁFICA 2**



**GRAFICA 3**

- Con respecto a los antecedentes consignados en la Historia Clínica Pediátrica el 100% de los pacientes tenían antecedentes de enfermedades crónico-degenerativas en la familia representadas por Diabetes e Hipertensión Arterial, el 75% de ellos contaba con el antecedente de Neoplasias representadas por Cáncer de Testículo, Mama y otro primario no conocido. El 25% contaba con el diagnóstico de Retraso Mental si especificaciones adicionales. 1 de los casos estudiados,

representando un 25% también contaba con el antecedente de portador de Genopatía en protocolo de estudio, ninguno de los casos contaba con antecedentes de errores innatos del metabolismo. Ver gráfica 3.

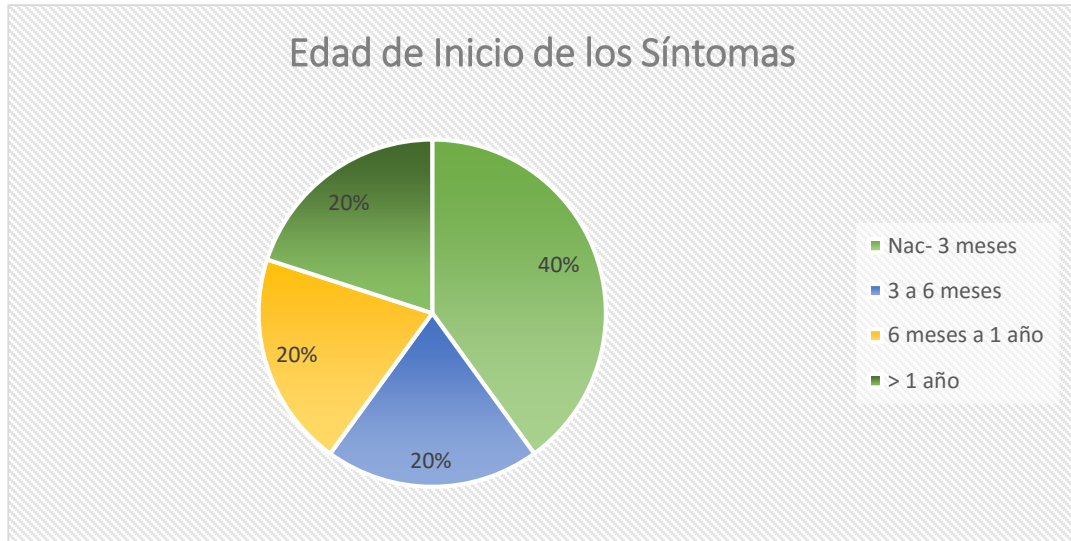


GRAFICO 4

- El gráfico 4 representa la edad de inicio de los síntomas que propiciaron el inicio del protocolo de estudio, el 40% de los pacientes presento la sintomatología entre el intervalo del nacimiento a los 3 meses, en este periodo se llegó al resultado gracias al screening neonatal, el 20% el diagnóstico se hizo entre los 3-6 meses, otro 20% de los 6 meses a 1 año, mientras que un 20% representado por un paciente el diagnóstico clínico se realiza a los 2 años y 5 meses.

### Diagnóstico Confirmatorio

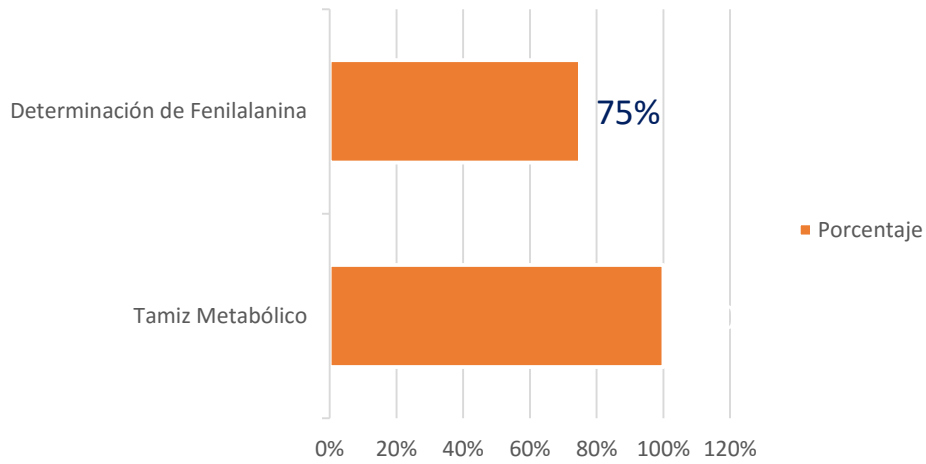


GRÁFICO 5

- El 100% de los pacientes contaban con el antecedente de realización de Tamiz Metabólico, mientras que el 75% de los pacientes se realizó de manera adicional determinación de Fenilalanina, e incluso uno de los pacientes que representa el 25% se realizó determinación de Tirosina al momento del diagnóstico.

### Alteraciones Exploración Física

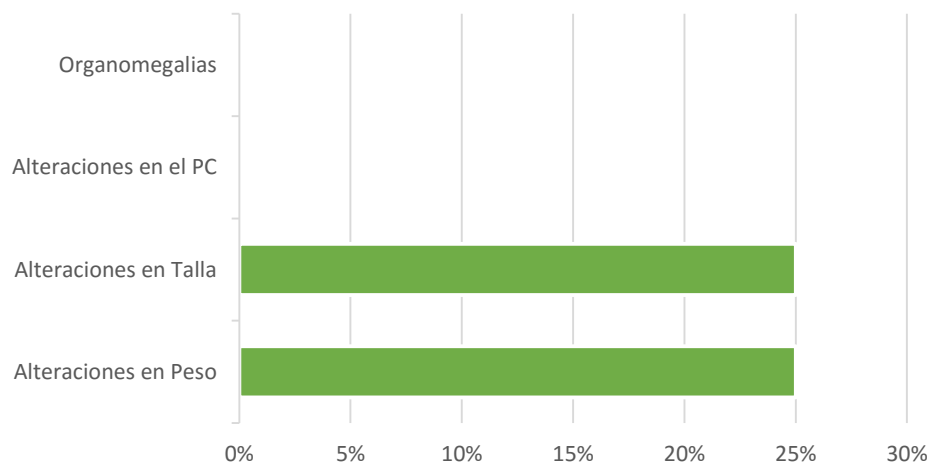
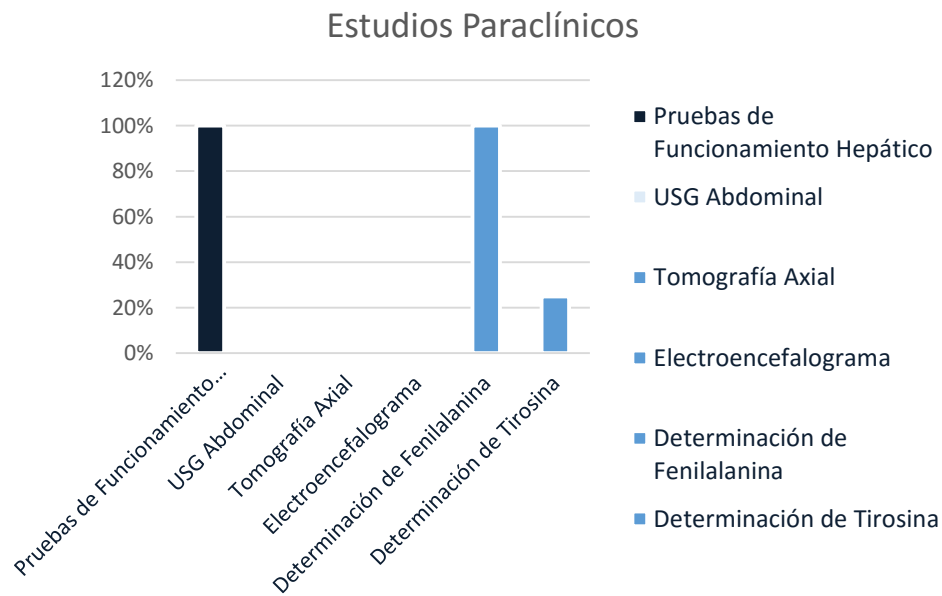


GRÁFICO 6

- La mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico e incluso en el seguimiento se hallaban asintomáticos, sin embargo la detección se realizó mediante maniobras de tamizaje en los recién nacidos. Durante el análisis de los expedientes se observó que se encontraba referido en el 25% alteraciones en el peso representados por – 1 Desviación estándar de la Percentil 3 de Peso/Edad reflejado como desnutrición. Así también 1 de los pacientes representando el 25% contaba con alteraciones en la Talla encontrándose en Talla Baja por hallarse en - 1 Desviación estándar de la Percentil 3 de Talla/Edad, 2 de los pacientes estudiados contaban con determinación del perímetro cefálico encontrándose en la media para la edad, 2 más no se encontró referido en el expediente, el 0% de los pacientes venia referido alguna organomegalia. Reflejado en el gráfico 6.



**GRÁFICO 7**

- Los pacientes fueron abordados en el 100% con solicitud y determinación de niveles de Fenilalanina al momento del diagnóstico o como parte del seguimiento, mientras que el 100% también les fue solicitado Pruebas de funcionamiento Hepático. El 20% contaba con determinación de Tirosina. El 100% de ellos crecían de algún otro estudio empleado como parte de aquellos sugeridos como Ultrasonido Abdominal, Electroencefalograma o Tomografía lo cual se muestra en la Gráfica 7.



## PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO

■ Normales ■ Alteradas ■

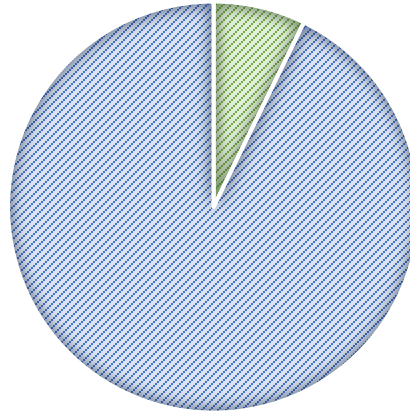
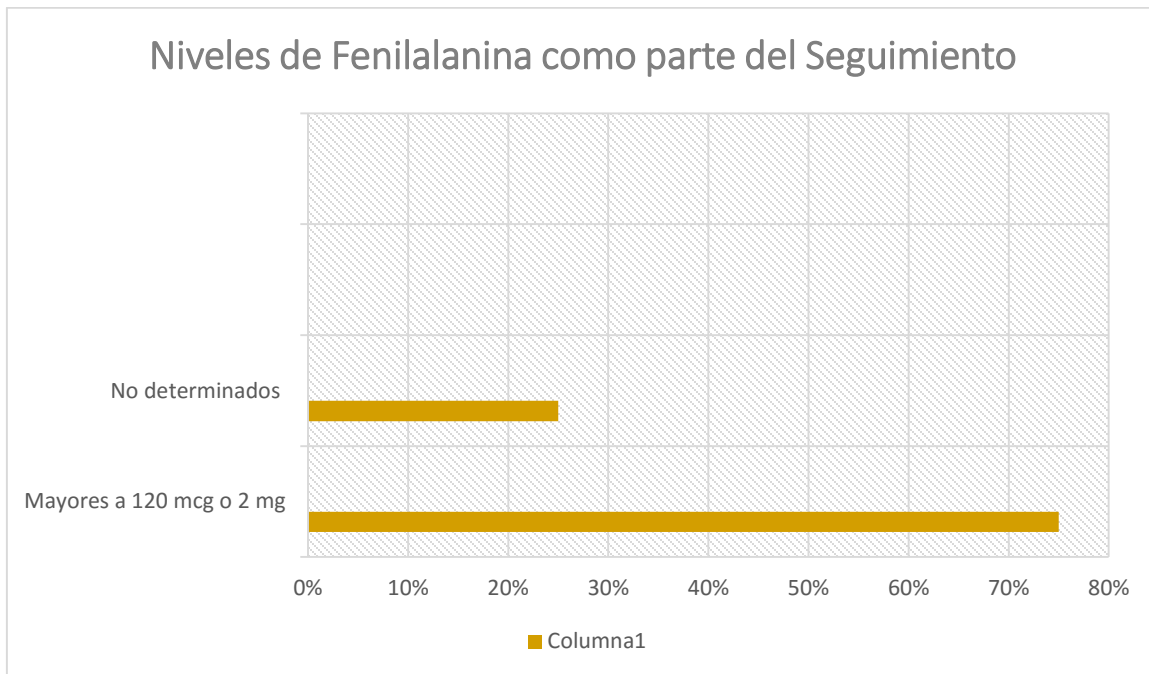


GRÁFICO 8

- Respecto al análisis de la Pruebas de funcionamiento Hepático encontramos que los 25% de ellas, representadas solo por un paciente se encontraban con todos los parámetros dentro de los valores esperados para la edad. Mientras que el 75% de los casos tenían alguna alteración bioquímica 1 de ellos por elevación discreta de la ALT menos del 10% de su valor rango, mientras que los 2 restantes la elevación era a expensas de la Deshidrogenasa láctica, en uno de los casos prácticamente al triple de su valor esperado para edad. Ver gráfica 8.



GRÁFICA 9

- Como parte del seguimiento y la progresión de la enfermedad en el 75% se hicieron determinaciones de Fenilalanina en los cuales en el 100% de los casos los niveles fueron mayores a 2 mg o 120 mcg. Uno de los pacientes no contaba aún con niveles de seguimiento de Fenilalanina sérica. Ver gráfica 9.

#### DISCUSIÓN

La PKU en México tiene un predominio de casos ocurridos en el Medio Oeste del país, principalmente en el estado de Jalisco, en el IMSS la incidencia acumulada es de 1:107,000 recién nacidos <sup>(28)</sup> en nuestro estudio se encontraron 4 casos de Fenilcetonuria en un periodo comprendido de Enero 2004 a Enero 2016, 2 pacientes correspondían al género Femenino y dos al Masculino. El lugar de origen en 2 de ellos era el Estado de México, mientras que dos más provenían de la Ciudad de México en contraste con lo reportado con respecto a los estados con mayor incidencia. La literatura nacional o internacional refiere que el 25% de los pacientes debutan en el periodo neonatal, siendo ligeramente más elevada la frecuencia en este reporte de casos en donde 40% de nuestros pacientes debuto a edad menor de 3 meses. Los valores séricos de Phe son constantes en el ser humano y suelen mantenerse cercanos a 2 mg/dL (120  $\mu$ M), con pequeñas variaciones dependiendo

de la edad y del momento en que se toma la muestra (7, 11) en nuestro estudio el 100% de los casos controles contaba con determinación de Fenilalanina sérica confirmatoria adicional mayor al punto de corte. Existe una amplia variación en la gravedad de la enfermedad, con PAH residual o actividad que oscila entre menos del 2% hasta el 70% de la actividad completa <sup>(12)</sup> en el primer semestre los niños son normales, aunque pueden manifestar ciertas características fenotípicas como piel y cabello claros, orina olor a “ratón mojado”, eccema eritematoso, así como alteración en el desarrollo Psicomotor. A partir de los 2-3 años: la afección neurológica será constante manifestada por retraso Global del neurodesarrollo de moderado a grave y discapacidad Intelectual con o sin episodios convulsivos <sup>(14)</sup>. El enfoque principal es la intervención nutricional se sugieren concentraciones sanguíneas de fenilalanina de 1 a 6 mg/dl, es importante la determinación del peso y velocidad de crecimiento, cada semana <sup>(4,17)</sup>. En nuestro estudio encontramos que el 25% presentaba alteraciones en el peso representados por – 1 Desviación estándar de la Percentil 3 de Peso/Edad. Así también 1 de los pacientes representando el 25% contaba con alteraciones en la Talla encontrándose en Talla Baja (- 1 Desviación estándar de la Percentil 3 de Talla/Edad), 2 de los pacientes estudiados contaban con determinación del perímetro cefálico encontrándose en la media para la edad, ninguno presentaba crisis convulsivas; otra alteración encontrada fue en las Pruebas de funcionamiento Hepático donde el 25% de ellas, representadas solo por un paciente se encontraban con todos los parámetros dentro de los valores esperados para la edad. Mientras que el 75% de los casos tenían alguna alteración bioquímica 1 de ellos por elevación discreta de la ALT menos del 10% de su valor rango, mientras que los 2 restantes la elevación era a expensas de la Deshidrogenasa láctica, en uno de los casos prácticamente al triple de su valor esperado para edad. El 0% de los pacientes venía referido alguna organomegalia debido a esto ninguno de ellos no se requirió ampliar el estudio o solicitar un Ultrasonido abdominal.

Este trabajo nos brinda la información sobre las características clínicas, paraclínicas y la epidemiología de estos trastornos comprendidos en el periodo de Enero del 2004 a Enero del 2016, en una unidad de tercer nivel de atención.

Por lo anterior consideramos que esta información es de utilidad conocerla en los diferentes niveles de atención para la detección y referencia oportuna de los niños

que las padecen, lo cual favorecería el inicio del tratamiento específico y mejoría de la sobrevida y posibles complicaciones, empleando un abordaje dirigido.

## CONCLUSIONES

La fenilcetonuria o PKU (del inglés “phenylketonuria”) es un trastorno heredado comprendido entre los denominados Errores Innatos del Metabolismo, de carácter autosómico recesivo causada por más de 800 mutaciones, que consiste en que la fenilalanina (Phe) no puede ser convertida en tirosina (Tyr) <sup>(29)</sup>.

La frecuencia real de la PKU no se conoce y se cree que es subestimada, a pesar de ello se menciona con una frecuencia estimada de 1:18,000 1:19,000 nacimientos <sup>(30, 31)</sup>. Hay alguna evidencia de que la PKU en México tiene un predominio de casos ocurridos en el Medio Oeste del país, principalmente en el estado de Jalisco, en el IMSS la incidencia acumulada es de 1:107,000 recién nacidos, siendo más frecuente en los estados del Occidente y el Bajío (Jalisco, Nayarit, Guanajuato) <sup>(32)</sup>.

En este estudio se encontró que un periodo de seguimiento de 12 años contamos con 4 casos en un centro de concentración y de tercer nivel, de los cuales no existía predominancia de género debido a 2 pacientes masculinos y 2 femeninos, todos los casos siendo originarios del Estado de México y de la Ciudad de México. Las principales manifestaciones clínicas, al resultar que el 40% de los pacientes la detección se realizó en etapas tempranas entre el nacimiento y los 3 meses, debido a que el 100% e ellos contaba con Tamiz Neonatal, las únicas alteraciones clínicas que se consignaron son alteraciones en el estado nutricional y talla baja, así mismo las alteraciones bioquímicas encontradas en prácticamente la totalidad de los pacientes, representando el 75% eran alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, de espectro variable con predominio de elevación de la deshidrogenasa láctica la cual variable el espectro clínico desde elevación discreta, hasta 3 veces su valor normal, la elevación de la Alanino aminotransferasa la encontramos en uno de los casos sin embargo representando una elevación discreta menor del 10% del valor esperado para la edad. No se reportaron en ninguno de los casos elevaciones de Aspartato aminotransferasa, así como no encontramos alteraciones en ninguno de los casos en la función de síntesis o excreción hepática representado por las bilirrubinas y la Albumina.

En el texto se resalta que esta una de las patologías cuyo retraso en el diagnóstico impacta fuertemente en la sobrevida, el pronóstico y la frecuencia de alteraciones neurológicas, y como consecuencia la demora en el tratamiento lo cual resulta a su vez en un aumento en la progresión en la enfermedad y un costo extra en los sistemas de Salud en atención a las complicaciones derivadas, por lo tanto es una entidad que debe de ser conocida por el pediatra para un diagnóstico temprano e iniciar una terapéutica oportuna.

Finalmente debemos mencionar que la importancia de la realización de programas de Salud con promoción del tamizaje metabólico en todo recién nacido, con objeto de llevar a cabo la detección en individuos asintomáticos, para la prevención y limitación de las secuelas de una enfermedad identificada como una de las causas de retraso mental infantil prevenible.

Cronograma de Actividades

ACTIVIDAD	MAR	ABRIL	MAYO	JUN	JUL	AGOST	SEP	OCT	NOV	DIC
REVISION DE LA BIBLIOGRAFÍA	X									
ELABORACIÓN PROTOCOLO		X	X							
REVISION DE PROTOCOLO POR EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN				X	X					
REALIZACIÓN DEL PROYECTO						X	X			
ANÁLISIS DE DATOS							X	X		
RESULTADOS Y CONCLUSIONES									X	X

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA PROTOCOLO DE INVESTIGACION  
“MANIFESTACIONES CLINICAS Y BIOQUIMICAS DE FENILCETONURIA EN EL  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIATRICA DE LA UMAE DR. GAUDENCIO  
GONZÁLEZ GARZA DEL CMN LA RAZA”

Iniciales de Nombre \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Años y \_\_\_\_\_ Meses

Género 1.Masculino 2. Femenino

Lugar de Procedencia \_\_\_\_\_

AHF

Antecedentes de Errores Innatos del Metabolismo 1. SI 2. NO

Consanguinidad 1. SI 2. NO

Endogamia 1. SI 2. NO

APP

Edad al diagnóstico Clínico \_\_\_\_\_ Años y \_\_\_\_\_ Meses

Realización de Tamiz Neonatal 1. SI 2. NO

EF

Peso \_\_\_\_\_ Kilogramos

Talla \_\_\_\_\_ Centímetros

Perimetro Cefálico \_\_\_\_\_ Centímetros

Organomegalias \_\_\_\_\_ 1. SI 2. NO

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

Pruebas de Funcionamiento Hepático \_\_\_\_\_ 1. SI 2. NO

PARAMETRO A MEDIR	VALOR
AST	UI
ALT	UI
GGT	UI
DHL	UI
ALBUMINA	GR
BT	MG
BI/BD	MG
TIEMPOS DE COAGULACIÓN	

USG ABDOMINAL \_\_\_\_\_ 1. SI 2. NO

TAC \_\_\_\_\_ 1. SI 2. NO

ELECTROENCEFALOGRAMA \_\_\_\_\_ 1. SI 2. NO

DETERMINACIÓN DE FENILALANINA \_\_\_\_\_ 1. SI 2. NO

	VALORES
AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO	
CON TRATAMIENTO	

DETERMINACIÓN DE TIROSINA \_\_\_\_\_ 1. SI 2. NO

	VALORES
AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO	
CON TRATAMIENTO	





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio: \_\_\_\_\_

Patrocinador externo (si aplica): \_\_\_\_\_

Lugar y fecha: \_\_\_\_\_

Número de registro: \_\_\_\_\_

Justificación y objetivo del estudio: \_\_\_\_\_

Procedimientos: \_\_\_\_\_

Posibles riesgos y molestias: \_\_\_\_\_

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: \_\_\_\_\_

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: \_\_\_\_\_

Participación o retiro: \_\_\_\_\_

Privacidad y confidencialidad: \_\_\_\_\_

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): \_\_\_\_\_

Beneficios al término del estudio: \_\_\_\_\_

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: \_\_\_\_\_

Colaboradores: \_\_\_\_\_

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

**Clave: 2810-009-013**

## 8. Bibliografía

- <sup>1</sup> 1. Ramírez-Farías C, Pérez-Andrade ME, Ibarra-González I, Vela-Amieva M. Controversias en la clasificación de las hiperfenilalaninemias. Propuesta de unificación. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2007;28(6):261–9. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=31950246&lang=es&site=ehost-live>
- <sup>2</sup> 1. Gżewska M, MacDonald A, Bélanger-Quintana A, Burlina A, Cleary M, Coşkun T, et al. Diagnostic and management practices for phenylketonuria in 19 countries of the South and Eastern European Region: survey results. *Eur J Pediatr*. 2016;175(2):261–72.
- <sup>3</sup> 1. Vela-Amieva M, Blemont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediátrica México*. 2009;30(3):156–62.
- <sup>4</sup> 1. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Tratamiento Nutricional del paciente pediátrico y adolescente con Fenilcetonuria. Gpc. 2012. 1-41 p.
- <sup>5</sup> 1. Borrajo J. Panorama epidemiológico de la fenilcetonuria (PKU) en Latinoamérica. *Acta Pediatr Mex*. 2012;33(6):279–87.
- <sup>6</sup> 1. Gupta S. Screening: Baby's first test. *Nature* [Internet]. 2016;537(7621):S162–4. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/537S162a>
- <sup>7</sup> 1. Torres-Sepúlveda MDR, Martínez-de Villarreal LE, Esmer C, González-Alanís R, Ruiz-Herrera C, Sánchez-Peña A, et al. Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: Dos años de experiencia en Nuevo León, México. *Salud Publica Mex*. 2008;50(3):200–6.
- <sup>8</sup> 1. Groselj U, Tansek MZ, Battelino T. Fifty years of phenylketonuria newborn screening - A great success for many, but what about the rest? *Mol Genet Metab* [Internet]. 2014;113(1):8–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.019>
- <sup>9</sup> 1. Osmany ÁP, Galina GC, Tania de ZG, David Yuniór VP, Ricardo MR, Tatiana Zoila OR. Evaluación del estado de salud en pacientes con fenilcetonuria. *Rev Cuba Pediatr* [Internet]. 2013;85(3):320–9. Available from: [/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=&lang=pt](http://scielo.php?script=sci_arttext&pid=&lang=pt)
- <sup>10</sup> 1. Alcántara-Ortigoza MÁ, García-de Teresa B, Barrientos-Ríos R, González-del Ángel A. Aspectos generales y panorama actual del estudio molecular de la fenilcetonuria (PKU) en México. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2012;33(6):324–8. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=90475438&lang=es&site=ehost-live>
- <sup>11</sup> 1. Riocerezo LC. HUMANA Y DIETÉTICA AMINOACIDOPATÍAS CONGÉNITAS : FENILCETONURIA Tutor : Teresa Agapito Serrano. 2016;
- <sup>12</sup> 1. Marcela Vela-Amieva D, en Isabel Ibarra-González MC, Leticia Belmont-Martínez D, Cynthia Fernández-Lainez Q, Nutr Ped Sara Guillén-López L, Susana Monroy-Santoyo D, et al. Artículo de revisión Historia de la fenilcetonuria. *Acta Pediatr Mex*. 2011;32(5):281–6.
- <sup>13</sup> 1. Item CB, Escueta S, Schanzer A, Farhadi S, Metz T, Zeyda M, et al. Demethylation of the promoter region of GPX3 in a newborn with classical phenylketonuria. *Clin Biochem* [Internet]. 2017;50(3):159–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.10.001>
- <sup>14</sup> 1. Tavana S, Amini S, Hakhmaneshi MS, Andalibi P, Hajir MS, Ardalán A, et al. Prooxidant-antioxidant balance in patients with phenylketonuria and its correlation to biochemical and hematological parameters. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(6):675–80.
- <sup>15</sup> 1. Cao YY, Qu YJ, Song F, Zhang T, Bai JL, Jin YW, et al. Fast clinical molecular diagnosis of hyperphenylalaninemia using next-generation sequencing-based on a custom AmpliSeq™ panel and Ion Torrent PGM sequencing. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2014;113(4):261–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.10.004>
- <sup>16</sup> 1. Vela-Amieva M, Abreu-González M, González-del Ángel A, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Barrientos-Ríos R, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency in Mexico: Genotype-phenotype correlations, BH responsiveness and evidence of a founder effect. *Clin Genet*. 2015;88(1):62–7.

- 
- 17 1. Yi SHL, Singh RH. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;2(2):CD004731.
- 18 1. Mastrangelo M, Chiarotti F, Berillo L, Caputi C, Carducci C, Di Biasi C, et al. The outcome of white matter abnormalities in early treated phenylketonuric patients: A retrospective longitudinal long-term study. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2015;116(3):171–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yimgme.2015.08.005>
- 19 1. Hood A, Antenor-Dorsey JA V, Rutlin J, Hershey T, Shimony JS, McKinstry RC, et al. Prolonged exposure to high and variable phenylalanine levels over the lifetime predicts brain white matter integrity in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2015;114(1):19–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yimgme.2014.11.007>
- 20 1. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* [Internet]. 2014;16(2):188–200. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/gim.2013.157>
- 21 1. Verduci E, Banderali G, Moretti F, Lassandro C, Cefalo G, Radaelli G, et al. Diet in children with phenylketonuria and risk of cardiovascular disease: A narrative overview. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2016;26(3):171–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2015.10.005>
- 22 1. Anjema K, Hofstede FC, Bosch AM, Rubio-Gozalbo ME, de Vries MC, Boelen CCA, et al. The neonatal tetrahydrobiopterin loading test in phenylketonuria: what is the predictive value? *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2016;11:10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4731980&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 23 1. Aldiz-Echevarría L, Bueno MA, Couce ML, Lage S, Dalmau J, Vitoria I, et al. 6R-tetrahydrobiopterin treated PKU patients below 4 years of age: Physical outcomes, nutrition and genotype. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2015;115(1):10–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yimgme.2015.03.007>
- 24 1. Trunzo R, Santacroce R, D’Andrea G, Longo V, De Girolamo G, Dimatteo C, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency in south Italy: Genotype-phenotype correlations, identification of a novel mutant PAH allele and prediction of BH4 responsiveness. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015;450:51–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.07.014>
- 25 1. Qi Y, Mould DR, Zhou H, Merilainen M, Musson DG. A Prospective Population Pharmacokinetic Analysis of Sapropterin Dihydrochloride in Infants and Young Children with Phenylketonuria. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(2):195–207.
- 26 1. Shintaku H, Ohura T. Sapropterin is safe and effective in patients less than 4-years-old with bh4-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* [Internet]. 2014;165(6):1241–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.003>
- 27 1. Burton B, Grant M, Feigenbaum A, Singh R, Hendren R, Siriwardena K, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2015;114(3):415–24.
- 28 1. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Tratamiento Nutricional del paciente pediátrico y adolescente con Fenilcetonuria. *Gpc*. 2012. 1-41 p.
- 29 1. Ramírez-Farías C, Pérez-Andrade ME, Ibarra-González I, Vela-Amieva M. Controversias en la clasificación de las hiperfenilalaninurias. Propuesta de unificación. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2007;28(6):261–9. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=31950246&lang=es&site=ehost-live>
- 30 1. Giżewska M, MacDonald A, Bélanger-Quintana A, Burlina A, Cleary M, Coşkun T, et al. Diagnostic and management practices for phenylketonuria in 19 countries of the South and Eastern European Region: survey results. *Eur J Pediatr*. 2016;175(2):261–72.
- 31 1. Vela-Amieva M, Blemont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediátrica México*. 2009;30(3):156–62.
- 32 1. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Tratamiento Nutricional del paciente pediátrico y adolescente con Fenilcetonuria. *Gpc*. 2012. 1-41 p.