

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Fenilcetonuria. Recuento morfofuncional y terapéutico

Dra. Aracelis García Pérez¹, Dr. Ibrahim Ganem Prats², Dra. Odalis Armán Lorié³, Fidel Sánchez García⁴, Dra. Melkis Sánchez Abrines⁵

¹ Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Máster en Educación Médica y Atención Integral a la Mujer. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas Guantánamo. Cuba.

² Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Máster en Ciencias de la Educación. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas Guantánamo. Cuba.

³ Especialista de I Grado en Genética. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas Guantánamo. Cuba.

⁴ Estudiante de quinto año de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas Guantánamo. Cuba.

⁵ Especialista de I Grado en Genética. Instructor. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez". La Habana. Cuba.

RESUMEN

Se exponen algunos aspectos históricos, así como un recuento morfofuncional desde la etiología, cuadro clínico, incidencia, diagnóstico, patogenia, tratamiento y complicaciones de la fenilcetonuria. Se emiten consideraciones al respecto.

Palabras clave: fenilcetonuria, recuento morfofuncional, diagnóstico, tratamiento

INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria es una enfermedad de tipo oligofrénico (deficiencia o debilidad mental), fue descrita por primera vez por el médico noruego Ivar Asbjorn Folling en 1934, cuando detectó la enfermedad en dos hermanos con retardo motor y mental, cuya madre explicaba que los pequeños tenían un olor peculiar en la orina y el sudor. Este síntoma específico recuerda al de los ratones de establos y se nota en todos los

afectados de fenilcetonuria. Al parecer es provocado por el ácido fenilacético eliminado vía renal y a través de los poros de la piel.

El doctor Folling creó un test con el que pudo detectar la acumulación del ácido fenilpirúvico por el color verde que produce al contacto con el cloruro férrico. Folling llamó primero a la enfermedad *imbecillitas phenylpyruvica* en virtud de que en las observaciones que hacía de la enfermedad notaba que ésta cursaba con un grave daño cerebral. Posteriormente y durante algún tiempo la enfermedad llevó su nombre: *enfermedad de Folling*. No fue sino hasta 3 años después de la primera descripción de la enfermedad que Lionel Penrose y Juda Hirsch Quastel la bautizaron como Fenilcetonuria, con que se le conoce actualmente.

En 1947, el doctor George A. Jervis, observó que al administrar una dosis de fenilalanina a individuos sanos, se elevaba la tasa formación de tirosina, no siendo así, cuando se suministraba a individuos que padecían fenilcetonuria. Los avances en el tratamiento no se iniciaron hasta 1953, cuando Jervis demostró que el defecto enzimático de la enfermedad se debía a la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, (cataliza la reacción que transforma la fenilalanina en tirosina).

Ese mismo año, el doctor alemán Horst Bickel determinó que el exceso de fenilalanina en la dieta, era la causa de la conducta hiperactiva y descontrolada de estos pacientes y que una dieta baja en fenilalanina, mejoraba la calidad de vida de los enfermos. En 1983, los doctores Li Chen y Savio L.C. Woo, aislaron e identificaron por primera vez el gen que codifica la elaboración de la enzima fenilalanina hidroxilasa, cuya carencia es responsable de la enfermedad.

DESARROLLO

La Fenilcetonuria Clásica (FNC) es un error innato del metabolismo de los aminoácidos, un tipo de hiperfenilalaninemia, también conocida como PKU (por sus siglas en inglés Phenylketonuria), caracterizada por una alteración del metabolismo en el que el organismo no puede metabolizar, el aminoácido tirosina a partir de fenilalanina (Phe). Esta enfermedad es genética y es provocada por la deficiencia o ausencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa. Cuando los niveles de fenilalanina aumentan demasiado, esta proteína puede lesionar el cerebro y causar retraso mental grave.

Etiología de la enfermedad

La fenilcetonuria tiene como rasgo principal la herencia genética autosómica recesiva, es decir, los padres son portadores de los genes defectuosos y al ser traspasados de ambos progenitores, la enfermedad se expresa en los descendientes. La causa de la enfermedad es la carencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (FAOH) o de la dihidropterina reductasa (DHPR) (también llamada tirosina hidroxilasa). Ambas enzimas son responsables de la hidroxilación del aminoácido fenilalanina en la reacción que produce tirosina. Por ello, el defecto o falta de alguna de ellas determina un incremento de la concentración sanguínea de fenilalanina al impedirse su transformación en tirosina. También se aumenta la transaminación de la fenilalanina como vía metabólica alternativa, y asimismo se acumulan los metabolitos fenilpiruvato, fenilactato y fenilacetato.

El defecto en la síntesis de FAOH se debe a una anomalía génica localizada en el cromosoma 12, y el de la DHPR en el cromosoma 4. Existen también formas de la enfermedad con déficit parciales.

La incapacidad del individuo para convertir la fenilalanina en tirosina puede deberse a tres causas fundamentales:

1. Defecto en la actividad de la enzima fenilalanina hidroxilasa. Su ausencia da lugar a la hiperfenilalaninemia tipo I, que cursa con fenilcetonuria y se hace menos grave con dieta baja en fenilalanina.
2. Deficiencia en la producción de dehidrobiopteridina. Puede deberse a la deficiencia o ausencia de la dehidrobiopteridina reductasa
3. Defecto en el metabolismo de la tirosina que conlleva a un aumento de la fenilalanina en sangre.

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

Incidencia

Se estima que uno de cada 10.000 nacimientos puede presentar la enfermedad. Los datos sobre la frecuencia de la fenilcetonuria en la población total de Europa y Norteamérica son exactamente iguales entre 2-6 casos por cada 100.000 habitantes. Donde es considerada más frecuente esta enfermedad es en los países del norte de Europa, donde son más corrientes los matrimonios entre vecinos y familiares.

El gen patológico es, al parecer, considerablemente más raro en las razas de color y en los judíos que en los indogermanos. También es posible que el pequeño número de casos publicados sea debido a la falta de control rutinario de la orina. La frecuencia de aparición varía en dependencia de cada población, por ejemplo, en China la incidencia es de 1 en 33 000. Entre los europeos del sur, los indios de América del Norte y los gitanos la enfermedad aparece en muy pocas ocasiones. En Alemania viven actualmente unos 2.000 enfermos de este tipo, en Japón oscila desde 1/ 143 000 nacidos vivos; 1/10 000 en el norte de Europa y 1/2 600 en Turquía; en Polonia varía desde 1 en 5 000. En Estados Unidos y Canadá se reportan incidencias de 1 x 15 mil o 20 mil aproximadamente, y en México de 1 x 25 mil.

En Cuba, la incidencia de este defecto varía alrededor de 1x 45 a 50 000 recién nacidos vivos. Hasta hace 5 años la población era de 63 fenilcetonúricos en todo la isla (25 niñas y 38 niños), distribuidos en diferentes provincias.

Heterogeneidad

Es alélica porque existen más de 400 mutaciones en un mismo locus. Es no alélica porque para la síntesis del cofactor de la enzima se requieren a su vez varias enzimas o proteínas y los genes de la proteína que se requieren para la síntesis del cofactor se encuentra en 4p 15-31, 10q 22, 11q 22,3. Además de la heterogeneidad alélica y no alélica existe una heterogeneidad clínica, existen varios tipos de fenotipos clínicos en las hiperfenilalaninemia, ejemplos: fenilcetonuria clásica, hiperfenilalaninemia transitoria, hiperfenilalaninemia persistente, fenilcetonuria atípica y fenilcetonuria maligna.

Efecto pleiotrópico

El aumento del sustrato (fenilalanina) provoca alteraciones o anomalías funcionales del sistema nervioso central (SNC) como retraso mental severo, convulsiones, entre otras; así como despigmentación de la piel, cabellos y lesiones de la misma. La enfermedad se manifiesta, por primera vez, algunas semanas después

del nacimiento, iniciándose con una elevación en el plasma de la fenilalanina hasta un nivel 30 veces superior al normal y por la excreción de ácido fenilpirúvico por la orina. Transcurridos 6 meses se hace patente el retraso del desarrollo mental. La mayor parte de los pacientes son deficientes graves o profundos y en ocasiones se alcanza la deficiencia media.

Pueden aparecer vómitos en los primeros meses de vida y en un tercio de los niños irritabilidad inacostumbrada; el olor desagradable del cuerpo del niño, de la orina y del alineto, (a ratón o a moho) es debido a que el bloqueo metabólico, provoca rutas alternativas que llevan a la eliminación por la orina, de metabolitos inusuales que le dan un olor peculiar. Pueden aparecer dermatosis eczematiformes, durante el primer trimestre, en el primer año de vida ataques convulsivos y alrededor de los 9 meses, llama la atención el retraso en el desarrollo psicomotor.

La fenilalanina juega un papel en la producción corporal de melanina, por lo que los niños con esta afección usualmente tienen un cutis, cabello y ojos más claros que sus hermanos o hermanas sin la enfermedad. El desarrollo corporal cursa casi con normalidad, no obstante puede comprobarse tendencia al enanismo, aunque también se han descrito casos con tallas superiores a la frecuente, la dentición suele retrasarse hasta después del undécimo mes.

En algunos enfermos se han observado eflorescencias papulosas en la cara; se puede encontrar también, una tendencia a la acrocianosis (trastorno circulatorio crónico que se intensifica con el frío, o con las emociones y se caracteriza por manos y pies fríos y sudorosos, la piel se encuentra moteado de azul y rojo).

Generalmente se retrasa la edad en la que el niño se sienta y habla. Los ataques convulsivos, los síntomas neurológicos y la dermatosis desaparecen en los niños de más edad. Por lo general, tienen un peso y talla promedio por debajo del correspondiente a su edad. Puede aparecer microcefalia y prominencia del maxilar, movimientos lentos y patosos y a menudo adoptar posición de sastre. Las anomalías del tono muscular son de origen neurológico (hiperreflexia tendinosa e hipercinesia sobreañadida).

Hallazgos patológicos

La fenilcetonuria fuera del sistema nervioso central no produce alteraciones patológicas sobresalientes, y los cambios que han podido ser observados en este sistema no explican la deficiencia mental. Pueden aparecer alteraciones inespecíficas del hígado, hipoplasia en la

glándula hipofisiaria o en las gónadas. Un hallazgo frecuente es que el peso del cerebro alcanza sólo 2/3 del considerado como normal.

Otros síntomas pueden ser el retraso de las habilidades mentales y sociales, tamaño de la cabeza considerablemente por debajo de lo normal, hiperactividad, movimientos espasmódicos de brazos y piernas, retardo mental, convulsiones, erupción cutánea, temblores, postura inusual de las manos.

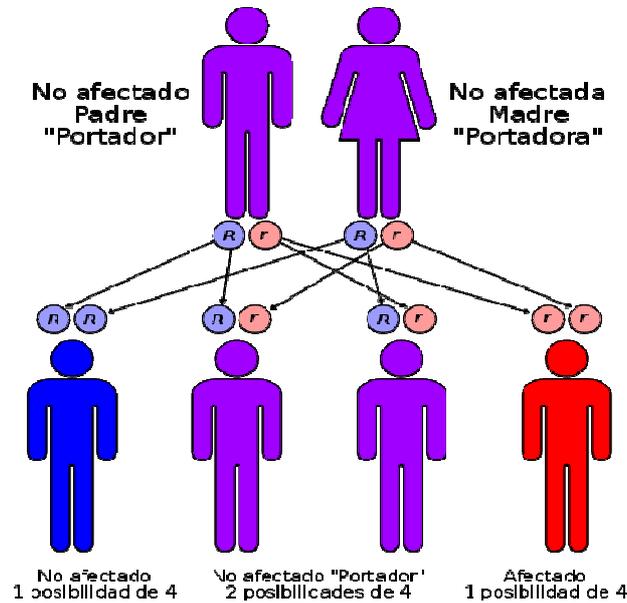
Algunas características clínicas raras pueden ser: cifosis, pies planos, espina bífida, sindactilia en los dedos de los pies, bloqueo cardíaco intraventricular, hipogenitalismo, dermatogrfismo, sensibilidad a la luz, hipersegmentación de las células neutrófilas de la sangre, disminución de la tolerancia a la galactosa, metabolismo basal ligeramente elevado.

Diagnóstico

Se puede detectar con un examen de sangre, el cual generalmente se lleva a cabo con una punción en el talón poco después del nacimiento. Si la prueba inicial es positiva, se requieren exámenes posteriores de sangre y orina para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico se hace, prácticamente siempre, con ayuda de la positividad de la prueba del cloruro férrico en la orina. Existen casos raros en los que no se encuentra el ácido fenilpirúvico en la orina siempre, sólo cuando se ha expuesto al niño a una sobrecarga dietética o cuando tiene fiebre, estos casos se consideran como defectos parciales.

Para evitar el daño cerebral y con éste el retardo mental, se instauró en Cuba el pesquisaje masivo en niños entre los 5 y 15 días de nacidos, utilizando el test microbiológico de Guthrie-Susi, con una confiabilidad del 99 por ciento. Actualmente se utiliza el Suma, el cual ha logrado aplicar pesquisajes poblacionales para darle solución a situaciones complejas y alejadas del diagnóstico clínico sobre la base de un sistema integral automatizado que incluye equipos y juegos de reactivos basados en técnicas de UMELISA. La organización y estructura en estos programas de pesquisaje, obtienen con éxito el objetivo de la prevención y el diagnóstico precoz.

Biología hereditaria



Modo de herencia entre dos portadores de un gen autosómico recesivo

La mutación genética para la codificación de la enzima fenilalanina, se ha localizado por estudios moleculares en el cromosoma 12, entre q22 y q24, y hasta la fecha se han descrito más de 300 mutaciones causantes de la FNC clásica. Los genes se agrupan en pares. Para heredar la PKU, el niño debe recibir dos genes PAH anormales (que regulan la producción de la enzima): uno de cada padre que tiene una mutación en un gen PAH. Cuando uno de los padres tiene un gen PAH anormal, se dice que es "portador". Un portador tiene un gen PAH normal y un gen PAH que contiene una mutación. La salud de los portadores no sufre efecto alguno por la presencia de este gen.

Cuando ambos padres son portadores, hay una probabilidad de una en cuatro (25 %) de que ambos transfieran un gen PAH anormal a su bebé, haciendo que este nazca con PKU, una probabilidad de 2 en 4 (50 %) de que el bebé herede un gen PAH anormal de uno de sus padres y el gen normal del otro, lo que lo convertiría en portador al igual que sus padres, y una probabilidad de una en cuatro de que ambos padres transmitan al bebé el gen normal y que éste no tenga la enfermedad ni sea portador. Estas probabilidades son iguales en todos los embarazos.

En una familia que presente un miembro con enfermedad manifiesta existe una probabilidad del 25 % de que el próximo embarazo nazca de nuevo un portador. La transmisión se reparte por igual en los dos sexos, pudiendo ser en la mayoría de los casos, los padres normales. Cuando

en la familia del niño han existido portadores de la anomalía debe repetirse la prueba de Følling varias veces porque puede ocurrir que el ácido haya desaparecido al pasar unas horas. Inmediatamente después del nacimiento la prueba del cloruro férrico suele ser negativa, la positividad más precoz se inicia a los 14 días y la más tardía a los 35.

Tratamiento

El éxito del tratamiento se basa en el inicio precoz de la dieta baja en fenilalanina, antes de que se dañe el sistema nervioso.

La dieta debe ser individualizada, y requiere la supervisión exhaustiva por parte del médico, la enfermera, la dietista y la cooperación de los padres. Los pacientes que continúen con la dieta hasta la vida adulta tendrán una mejor salud física y mental.

Al comienzo, se alimenta al bebé utilizando una fórmula especial que contiene proteínas, pero sin fenilalanina. Sólo se le administra leche materna o fórmula para bebés en pequeñas cantidades, para no darle más fenilalanina de la que necesita y es capaz de tolerar. Luego se añaden a la dieta verduras, frutas, algunos granos (por ejemplo, ciertos cereales y pastas) y otros alimentos con poca fenilalanina, pero nunca puede alimentársele con leche normal, queso, huevos, carne, pescado ni otros alimentos de alto contenido proteico. Como las proteínas son esenciales para el desarrollo y el crecimiento normales del niño, éste debe continuar ingiriendo una de las fórmulas especiales que contenga muchas proteínas y los nutrientes básicos pero que tenga muy poca fenilalanina o nada en absoluto. Las bebidas y alimentos dietéticos que contienen el edulcorante artificial Aspartamo (que contiene fenilalanina y se comercializa con el nombre de NutraSweet o Equal) están estrictamente prohibidos.

Algunos de los alimentos que contienen fenilalanina son: leche materna, leche de vaca, huevos, pollo, cerdo, ternera, salmón, sardinas, cereales, patatas, harina, espárragos zanahorias, habas, arroz, coca cola, nutra sweet o equal (estos son endulcorantes artificiales que tienen fenilalanina), alimentos dietéticos con aspartamo (edulcorante artificial nutrasweet)

Lofenalac es una leche en polvo infantil especial para bebés con fenilcetonuria, que se puede usar durante toda la vida como fuente de proteína, con un contenido extremadamente bajo en fenilalanina y balanceada con respecto a los aminoácidos esenciales restantes. El hecho de tomar suplementos, como el aceite de pescado, para reemplazar los ácidos grasos de cadena larga, faltantes de una dieta

estándar libre de fenilalanina, puede ayudar a mejorar el desarrollo neurológico.

La fenilalanina no puede suprimirse totalmente de la dieta, porque es un componente esencial de la alimentación. Debe existir un equilibrio entre el aporte mayor y menor que sea lo suficiente en cantidad, como para tener una máxima eficacia, disminuyendo el riesgo de toxicidad. Un aporte bajo en fenilalanina puede también ser fatal a la larga.

Prevención

Un análisis enzimático puede determinar si los padres son portadores del gen defectuoso para la fenilcetonuria. Asimismo, se puede tomar una muestra de vellosidades coriónicas en la mujer embarazada para examinar el feto en búsqueda de fenilcetonuria. Es muy importante que todas las mujeres con fenilcetonuria sigan estrictamente una dieta baja en fenilalanina, tanto antes de quedar embarazadas como a través de todo el embarazo, ya que la acumulación de esta sustancia le causará daño al bebé en desarrollo, incluso sin que éste haya heredado el gen defectuoso. El sabor de todos los preparados que contienen proteínas tras la hidrólisis ácida es desagradable, por tanto su aporte proporciona considerables dificultades sobre todo en los periodos iniciales.

Pronóstico

Actualmente se está investigando con dietas pobres en fenilalanina en pacientes de hasta cuatro meses de vida desarrollándose los niños normalmente en todos los aspectos. En lactantes de mayor edad y sobre todo, en los niños pequeños, la mayoría de las veces las lesiones del SNC son ya tan avanzadas e irreversibles, que aún con una dieta especializada, solo puede conseguirse una escasa o moderada mejoría del paciente, con respecto a su capacidad psíquica.

Las posibilidades de supervivencia están acortadas sobre todo para los pacientes con retardo mental profundo. Se espera que el desenlace clínico sea muy alentador si la dieta se sigue estrictamente, comenzando poco después del nacimiento del niño; pero si el tratamiento se retrasa o el trastorno permanece sin tratamiento, se presentará daño cerebral, el desempeño escolar se puede deteriorar levemente, si no se evitan las proteínas que contengan fenilalanina, la fenilcetonuria puede conducir a retardo mental hacia el final del primer año de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centerwal wr. Phenylketonuria (folling disease): the story of its discovery. *J hist med* 1961;16:292.
2. American Dietetic Association. Providing nutrition services for infants, children, and adults with developmental disabilities and special health care needs. *J Am Diet Assoc.* Jan 2008; 104(1): 97-107.
3. Beblo S. Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor skills in children with phenylketonuria. *J Pediatr.* May 2008; 150(5): 479-84.
4. Filiano JJ. Neurometabolic diseases in the newborn. *Clin Perinatol.* Jun 2009; 33(2): 411-79.
5. Gassio R. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol.* Oct 2010; 33(4): 267-71.
6. Welch T. Dietary management of mothers with PKU during pregnancy. *J Pediatr.* Feb 2009; 144(2); 1A.
7. Welch TR. Pharmacologic approach to PKU? *J Pediatr.* Jun 2011; 150(6); A3.
8. Screening for phenylketonuria (PKU): US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation. *Ann Fam Med.* 2008; 6:166.
9. Nowacki P, Byck S, Prevost L, Scriver CR. The PAH mutation analysis consortium database: update 1996. *Nucleic Acids Res* 1997;25(1):139-42.
10. Abadie V, Lyonnet S, Maurin N, Berthelon M, Caillaud C, Giraud F, et al. Gpg dinucleotides are mutations hot spot in phenylketonuria. *Genomics* 2010;5:935-9.
11. Guthrie R, Susie A. A simple method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 2003; 32:338-43.
12. Heredero L, Atencio G, Vega JL, Gutiérrez E. Programa para el diagnóstico precoz de la fenilcetonuria en Cuba (informe preliminar). *Rev Cubana Pediatr* 2008; 58:27-33.
13. Pérez B, Desviat L, Cornejo V, Ugarte M. Mutations and polymorphisms in phenylalanine hydroxylase gene in Chile. *Am J Hum Genet* 2009 (Suppl);57:A971.
14. Gulberg P, Guttler F. Broad range DGGE for single-step mutation scanning of entire gene: application to human phenylalanine hydroxylase gene. *Nucleic Acids Res* 2011; 22 (5):880-1.
15. Dworniczak B, Kalaydjieva L, Pankoke S, Aulehla-Scholz C, Allen G, Horst J. Analysis of exon 7 of the human phenylalanine hydroxylase gene: a mutation hot spot. *Hum Mut* 2010;1 (2):138-46.
16. Eisensmith R, Okano Y, Dsovizh M, Wang T, Guttler F, Lou. Multiple origins for phenylketonuria in Europe. *Am J Hum Genet* 2008;51: 1355-65.
17. Pérez B, Desviat L, Cornejo V, Ugarte M. Mutations and polymorphisms in phenylalanine hydroxylase gene in Chile. *Am J Hum Genet* 2009(Suppl); 57: A971.

18. Berry h, Levy a, Penrose a. Diagnosis of phenylalanine hydroxylase deficiency. *am j dis child* 2008; 136:111-4.
19. Jervis Ga. Studies on phenylpiruvic oligophrenia: the position of the metabolic error: *j biol chem* 2009; 169:651-6.
20. Scriver Cr, Beaudet Al, Sly ws, Valle c. The metabolic and molecular basics of inherited disease. 7th ed. New York: Mac Graw-Hill, 2008:1015-75.
21. Abadie v, Jaruzelska j, Iyonnet s, Munnich A, Rey J. Illegitimate transcription of the phenylalanine hydroxylase gene in lymphocytes for identification of mutations in phenylketonuria. *Hum Molec Genet* 2012; 2:31-4.
22. Hani S, Mac Dermott S, Ualtorta M. A bayesian model for prediction of mental retardation in newborns. *Res Dev Disabil* 2008;18: 303-18.
23. Yearning M, Murphy CC, Cordero J, Deocoufle P, Hollowell Jg. Reported biomedical causes and associated medical conditions for mental retardation among 10 years-old children in metropolitan atlanta 1997-2007. *Dev med child neurol* 2008; 39: 142-9.
24. Wechsler D. Escala de inteligencia para el nivel escolar. México Df. El Manual Moderno; 20087:204-14.
25. García M. El Wisc: Su utilidad diagnóstica en niños con dificultades para aprender. *Bol Psicol* 1987; 10:123-41.
26. Mac Caman Mw and Robins E. Fluorimetric method for the determination of phenylalanine in serum. *J Lab Clin Med* 20011;59: 885-90.
27. Addy D. Cognitive function in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2009; 24:294-04.
28. Behrman R, Kliegman R, Nelson W, Vauhan C. Dermatitis atópica. 2. ed. New York: Mac Graw-hill;2010: 721-4.
29. Schaefen T, Burgard P, Batzler V, Rupp A, Gilli G, Schmith H, et al. Growth and skeletal maturation in children with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 2009; 83: 534-41.
30. Weglage J, Ullrich k, Pietsch M. Intellectual, neurologic and neuropsychologic outcome in untreated subjects with nonphenylketonuria hyperphenylalaninemia: german collaborative study on pku. *pediatr res* 2007;42: 378-84.
31. Berdesco A, Esquivel M, Gutiérrez J, Jiménez J, Posada E. Trastornos del desarrollo. 3th ed. La Habana: Ed. Pueblo y Educación, 1996;1: 97-124.
32. Weglaje J, Ulrich k, Pietsch M, Funder B, Zass R, Koch Hg. Untreated non-phenylketonuric hyperphenylalaninemia: intellectual and neurological outcome. *Eur j pediatr* 2010; 55:526-8.
33. American College of Medical Genetics. (2008). Newborn Screening: Toward a uniform screening panel and system. Consultado en: <http://www.mchb.hrsa.gov/screening>

34. Maternal Child Health Bureau. (2009). Genetic fact sheets for parents: Amino acid Disorders – Phenylketonuria. Consultado en: <http://www.newbornscreening.info>
35. Kaye, C.I. y American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. (2010). Newborn screening fact sheets. *Pediatrics*, 118 (3), e934-963.
36. National Institutes of Health Consensus Development Statement. (2010). Phenylketonuria: Screening and management. Washington, D.C.
37. Mitchell, J.J. y Scriver, C.R. (2010). Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Gene Reviews*. Consultado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
38. Feillet, F., van Spronsen, F.J., MacDonald, A., Trefz, F.K., Demirkol, M. et al. (2010). Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics*, 126 (2), 333-341.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). (2009). ACOG committee opinion number 449: Maternal phenylketonuria. Washington, D.C.: autor.
40. Koch, R., Trefz, F. y Waisbren, S. (2010). Psychosocial issues and outcomes in maternal PKU. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, S68-S74.
41. Biomarin. (2010). Managing PKU. Consultado en: <http://www.kuvan.com/patients/managing-PKU.html>
42. Van Spronsen, F.J. (2010). Phenylketonuria: A 21st century perspective. *Nature Reviews Endocrinology*, 6, 509-514.

Recibido: 2 de mayo de 2012

Aprobado: 23 de mayo de 2012

Dra. Aracelis García Pérez. Universidad de Ciencias Médicas
Guantánamo. Cuba. **Email:** aragp@infosol.gtm.sld.cu