

Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid



Curso 2019-2020
Trabajo de Fin de Grado



**PREVENCIÓN Y MANEJO DEL SÍNDROME
DE FENILCETONURIA MATERNA DESDE
ENFERMERÍA**

Esteban Daniel Pimienta Silva

Tutor/a: Pedro Martín Villamor

RESUMEN

La fenilcetonuria es una enfermedad congénita que impide la degradación de fenilalanina ingerida con la dieta y la consiguiente formación del aminoácido tirosina. Tanto la hiperfenilalaninemia como el déficit de tirosina son causa de alteraciones multiorgánicas y teratogenicidad. Estas consecuencias se producen cuando no se lleva un tratamiento dietético adecuado o existe un déficit en el control de estos pacientes, especialmente si se trata de mujeres embarazadas.

A través de una revisión bibliográfica se actualizan conocimientos relevantes acerca del diagnóstico y control de este trastorno, sus efectos en la salud y la prevención de complicaciones, incidiendo en las intervenciones que el equipo de salud y especialmente la Enfermería -dada su cercanía al paciente-, puede dirigir hacia la mujer con fenilcetonuria en todo el período periconcepcional, pero también hacia el recién nacido y la etapa infantil de la vida.

Se concluye recalcando, tanto la necesidad de mejorar la detección, seguimiento y protección de grupos de riesgo, como la conveniencia de potenciar la investigación en alternativas o mejoras de los tratamientos actuales.

SUMMARY

Phenylketonuria is a congenital disease that blocks the degradation of phenylalanine ingested with the diet and the consequent formation of the amino acid tyrosine. Both hyperphenylalaninemia and tyrosine deficiency cause multiorgan disorders and teratogenicity. These consequences occur when adequate dietary treatment is not taken or there is a deficit in the control of these patients, especially if they are pregnant women.

Through a bibliographic review, relevant knowledge about the diagnosis and control of this disease, its effects on health and the prevention of complications are updated, influencing the interventions that the health team and especially the Nursing -due to its proximity to the patient- , can direct women with phenylketonuria throughout the periconceptional period, but also towards the newborn and the infant stage of life.

It concludes by stressing both the need to improve the detection, monitoring and protection of risk groups, and the promotion of researchs into alternatives or improvements to current treatments.

ÍNDICE

ÍNDICE	i
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	ii
JUSTIFICACIÓN	1
INTRODUCCIÓN	2
Fenilcetonuria.....	2
OBJETIVOS	4
Objetivo general	4
Objetivos específicos	4
METODOLOGÍA.....	5
DESARROLLO.....	7
Embriopatía por fenilcetonuria materna.....	7
Mecanismo de daño intrauterino	8
Detección de fenilcetonuria materna	9
Prueba de detección	10
Clasificación de la fenilcetonuria	11
Diagnóstico y Cribado neonatal.....	11
Control de la enfermedad	13
Barreras en el control de la PKU materna	17
Enfermería y el síndrome de fenilcetonuria materna	20
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA.....	26
ANEXOS	30

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- PAH: Fenilalanina hidroxilasa / Phenylalanine hydroxylase
- Phe: Fenilalanina / Phenylalanine
- Tyr: Tirosina / Tyrosine
- Uva: Universidad de Valladolid
- Sacyl: Sanidad de Castilla y León
- DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud
- MeSH: Medical Subject Headings
- HFA: Hiperfenilalaninemia
- PKU: Fenilcetonuria
- MCAD: Deficiencia de acil-coenzima-A deshidrogenasa de cadena media
- LCHAD: Deficiencia de 3-hidroxi acil-coenzima-A deshidrogenasa de cadena larga
- SFM: Síndrome de fenilcetonuria materna
- FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura / Food and Agriculture Organization
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- IVE: Interrupción voluntaria del embarazo
- RN :Recién nacido

JUSTIFICACIÓN

Gracias a la implantación de los programas de detección de enfermedades metabólicas, se ha logrado una notable mejoría en el diagnóstico precoz de la fenilcetonuria y en la implantación de un tratamiento para evitar posibles secuelas sobre todo en el desarrollo neurológico, ayudando así en la prevención también del síndrome de fenilcetonuria materna.

Pero aunque todos los recién nacidos entren en los programas de cribado desde hace ya unas décadas, aún siguen existiendo casos de fenilcetonuria materna, debido a distintos factores, entre ellos sociales, económicos y psicológicos, implicando que este sea aún un problema de salud que requiera una intervención por parte de las distintas autoridades sanitarias para así evitar las posibles malformaciones y patologías relacionadas con este síndrome y mejorar la calidad de vida de la población que está en mayor riesgo.

Existen un bajo número de estudios sobre este síndrome, muchos de los cuales necesitan ser revisados, e incluso también es bajo el número de planes de actuación y protocolos que existen en hospitales y centros de salud. Por todo ello es importante recapitular cual es el estado epidemiológico actual de este síndrome en el mundo, para además así conocer más acerca de la prevención, captación, diagnóstico y tratamiento y saber cuál es el papel que debe desarrollarse desde la enfermería en el manejo de la fenilcetonuria materna, pudiendo dar pie así al desarrollo de intervenciones de enfermería desde los distintos niveles asistenciales, que estén actualizadas y sean efectivas al igual que eficientes.

INTRODUCCIÓN

Fenilcetonuria

La fenilcetonuria es una enfermedad congénita del metabolismo, monogénica y de herencia autosómica recesiva, es decir se necesita que la mutación o las mutaciones del gen estén presente en los dos pares de cromosomas del individuo. Se desconoce la prevalencia exacta, pero se estima en 1/10.000 nacimientos vivos en Europa (1), siendo más alta en países como Irlanda e Italia. Destaca la alta prevalencia en Turquía 1/4.000 (1) nacidos vivos y la baja prevalencia en Japón y Finlandia. Los caucásicos parecen estar más afectados que otros grupos étnicos y si nos centramos en las diferencias entre sexos, hombres y mujeres están afectados por igual. Teniendo esta prevalencia puede ser considerada una enfermedad rara por el Reglamento de la Unión Europea sobre medicamentos huérfanos. (2)

En esta patología se ve afectado el gen que codifica la enzima fenilalanina-hidroxilasa (PAH), situado en el cromosoma 12. La PHA se encarga de degradar la fenilalanina (Phe), un aminoácido esencial que se ingiere con la dieta, a Tirosina (Tyr), aminoácido necesario para la síntesis de muchas proteínas. El déficit de PHA tendrá, por tanto, como consecuencias (3):

- Aumento de los niveles en sangre de fenilalanina (Phe) o hiperfenilalaninemia
- Niveles bajos de tirosina (Tyr), que afectará, entre otras, a la síntesis de neurotransmisores como dopamina, noradrenalina y adrenalina entre otros.

Para evitar el aumento de Phe en sangre, se debe instaurar una dieta baja en este aminoácido ya desde los primeros días de vida y sobre todo antes de que comiencen los primeros síntomas clínicos (4). El problema principal que puede darse en el cuadro clínico de una fenilcetonuria no tratada desde los primeros días de vida es el retraso mental, que puede ser detectado ya a los seis meses de edad aproximadamente, normalmente asociado a irritabilidad infantil, convulsiones, psicosis, hiperactividad, trastorno por déficit de atención, trastornos de ansiedad, depresión y desorden obsesivo compulsivo (5). Otras características fenotípicas son piel clara, y ojos azules por la falta

de melanina, derivada de la tirosina, maxilares prominentes e hipoplasia de esmalte, además de tener coloración verdeazulada de la orina con un característico olor a moho o a ratón. (3, 5)

OBJETIVOS

Objetivo general

- Exponer el papel de la enfermería en el manejo de la Fenilcetonuria

Objetivos específicos

- Actualizar conocimientos acerca de la fenilcetonuria materna y de su interés como problema de salud.
- Señalar la importancia de los programas de cribado de enfermedades metabólicas.
- Describir el mecanismo de daño fetal y las secuelas que puede producir.
- Destacar la influencia de los factores psicosociales en el abordaje de este síndrome
- Describir las pautas actuales de prevención y tratamiento de la enfermedad y sus posibles secuelas.
- Definir los cuidados de enfermería que requiere cada etapa de la mujer en edad fértil con fenilcetonuria

METODOLOGÍA

Diseño

Se realiza una revisión bibliográfica entre los meses de noviembre y junio entre los años 2019 y 2020.

Estrategia de búsqueda

Para realizar la búsqueda bibliográfica se han utilizado los siguientes recursos:

- Bases de datos: Scielo, Pubmed y Biblioteca Cochrane.
- Buscadores: Google, Google Scholar y Almena Uva.
- Portales web: Orphanet (Enfermedades raras y medicamentos huérfanos) y Portal de salud Sacyl

Descriptores

Las palabras clave utilizadas para realizar la búsqueda se denominan descriptores en las bases de datos, utilizados para adecuar el lenguaje documental.

- DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud): Fenilcetonuria materna, Hiperfenilalaninemia materna, Fenilcetonuria, Nutrición, Factores psicosociales, Factores demográficos.
- MeSH (Medical Subject Headings): Maternal phenylketonuria, Maternal hyperphenylalaninemia, Phenylketonuria, Nutrition, Psychosocial factors, Demographic factors
- ✓ Además, se utilizó el operador booleano “AND” para enlazar estos descriptores.

Filtros de búsqueda

Los filtros activados a la hora de realizar la búsqueda en las bases de datos utilizadas fueron: Artículos publicados en los últimos 10 años, realizados en humanos y en los idiomas inglés y español.

Criterios de inclusión

Se seleccionaron artículos publicados en los últimos 10 años y aunque 7 artículos fueron publicados antes, fueron incluidos al tener revisiones recientes o tener gran relevancia.

Podían ser ensayos clínicos, revisiones bibliográficas, sistemáticas o metaanálisis. En todos ellos se investiga sobre la hiperfenilalaninemia y la fenilcetonuria, ya sea en mujeres embarazadas o no, relacionándola con la prevención, el tratamiento o los factores que pueden influir en su evolución.

Criterios de exclusión

Fueron descartados artículos publicados hace más de 10 años y que no tuvieran relevancia.

Aquellos que se centraran en otras embriopatías diferentes a la producida por la fenilcetonuria o en enfermedades no relacionadas.

Estrategia de búsqueda

En la búsqueda de artículos para esta revisión, en un primer momento se encontraron con la ayuda de las bases de datos, buscadores y portales web 63 artículos (45 de bases de datos, 14 de buscadores, 3 del portal web Orphanet y 1 en el Portal de salud de Sacyl). Tras el análisis de los artículos algunos no cumplían alguno de los criterios de inclusión o el contenido no era relevante para el tema de esta revisión.

Fueron rechazados 23 artículos tras la lectura del título, 6 tras la lectura del resumen y 34 tras la lectura del artículo, para finalmente seleccionar 23 artículos para la realización de esta revisión bibliográfica.

Herramientas utilizadas

Las herramientas utilizadas a la hora de trabajar en este proyecto fueron, el gestor bibliográfico Mendeley, útil para organizar los artículos encontrados en las bases de datos y buscadores, el programa Word versión 2020 para redactar en soporte digital este trabajo y el formato PDF de Adobe Systems para su almacenamiento.

DESARROLLO

Embriopatía por fenilcetonuria materna

Es una embriopatía que ocurre en hijos de madres con hiperfenilalaninemia grave (fenilcetonuria clásica) o moderada con niveles altos de Phe en sangre durante los meses previos a la concepción y/o durante la gestación, al no recibir un tratamiento dietético adecuado ya sea por desconocimiento de la enfermedad o por un mal control metabólico.

La HFA materna está directamente relacionada con un aumento de la incidencia de anomalías en el feto, debido a la incapacidad de metabolizar la fenilalanina que pasa a través de la placenta, actuando este aminoácido como un teratógeno cuando su concentración es superior a 360 $\mu\text{mol/L}$ en la sangre materna. (7)

Los signos más característicos de esta embriopatía son: retraso mental (92%), microcefalia (73%), retraso del crecimiento intrauterino (40%), malformaciones cardíacas y vasculares de diversos tipos (12%) y con una frecuencia bastante menor atresia de esófago, defectos oculares tipo catarata, sindactilia y dismorfias faciales similares a las observadas en el síndrome alcohólico fetal, las dismorfias más frecuentes son: filtrum largo, labio superior fino, puente nasal ancho, paladar hendido, hipoplasia del maxilar, micrognatia, orejas de implantación baja, pabellones auriculares poco desarrollados y pabellones auriculares grandes. (3)

Las cardiopatías congénitas (sobre todo defectos septales, persistencia del conducto arterioso, tetralogía de Fallot y coartación de la aorta) son más probables de darse cuando las concentraciones de Phe son superiores a 20 mg/dL durante el momento de la concepción o durante el primer trimestre de gestación, sin embargo, con cifras de 15 mg/dL ya existe un riesgo alto de retraso mental, retraso del crecimiento intrauterino y microcefalia. (7)

La **incidencia** de fenilcetonuria materna en Europa se estima en 1/10.000 (8), pero la mejora de la supervivencia y de la calidad de vida de las mujeres con esta enfermedad en los países más desarrollados sin embargo también ha incrementado el número de mujeres que pueden mantener niveles altos de fenilalanina en sangre durante el embarazo.

En Estados Unidos hay de 3.000 a 4.000 mujeres en edad reproductiva con fenilcetonuria (9) y a pesar de empezar en programas de control de los niveles de Phe, conocer la dieta y tratamiento a seguir, además de los riesgos que existen sobre la salud de su hijo si hay un mal control durante el embarazo, siguen existiendo bebés afectados por esto. Todo esto hace que los beneficios que se obtienen al evitar el retraso mental en niños gracias al diagnóstico precoz con los programas de cribado de metabolopatías, se vean reducidos por los hijos con retraso mental de madres con fenilcetonuria.

Si aún existen casos de bebés afectados por la fenilcetonuria materna, será importante detectar cuales son las posibles causas del mal control de la enfermedad, los factores que pueden influir y las barreras que tienen estas mujeres para conseguir los niveles adecuados de Phe.

Mecanismo de daño intrauterino

La placenta actúa como un mecanismo facilitador para el paso de nutrientes y excretor de metabolitos fetales, también actuará como bomba de gradiente para la mayoría de los aminoácidos, la fenilalanina atraviesa la placenta con un gradiente maternofetal de 1 : 1,2-1,9. (7), que normalmente es más elevado durante el primer trimestre de gestación. Esto hace que la concentración plasmática de Phe en el feto sean incluso el doble de las de la sangre materna, pudiéndose así explicar por qué concentraciones normales para la madre, sean tóxicas para el feto. A esto añadimos que las concentraciones elevadas de Phe son difícilmente metabolizables debido a la inmadurez del sistema hepático de hidroxilación en el feto y el carácter de portador obligado. (7)

La fenilalanina compite con la tirosina además de otros aminoácidos a través de la barrera placentaria, a nivel del trofoblasto y el sistema nervioso central del feto (barrera hematoencefálica). Todo ello, más el aumento de metabolitos procedentes de la Phe puede que sean los causantes de malformaciones y de los problemas a nivel neurológico al dificultar el desarrollo cerebral, sobre todo la mielinización. (7)

El efecto teratógeno dependerá de los niveles de Phe, que será mínimo o nulo si estos se mantienen entre 120-360 $\mu\text{mol/L}$ (2-6 mg/dL), durante los tres meses previos a la concepción y durante toda la gestación. Cuanto mayores sean los

niveles de fenilalanina menor será en crecimiento en peso, talla y perímetro cefálico del feto.

Todo esto implica que sea necesario una planificación previa a la concepción además de seguir unos exhaustivos controles en los niveles de Phe durante el período tanto pregestacional como el gestacional propiamente dicho y conocer que cuanto más tarde se empiece con estos controles existirá más riesgo de malformaciones y problemas en el desarrollo. Esta problemática sirve de precedente para la elaboración de protocolos de actuación con el fin de evitar el síndrome de fenilcetonuria materna, en el cual consten controles habituales, además de la vigilancia del cumplimiento de la dieta pautaada baja en Phe, pero que aporte la energía, proteínas, vitaminas y minerales que precise la embarazada para lograr el mejor estado de salud tanto del feto como de la madre. (3)

Detección de fenilcetonuria materna

Gracias a los programas de detección de enfermedades congénitas el número de personas con un diagnóstico de fenilcetonuria ha aumentado, y así las personas con un tratamiento adecuado, ayudando a que disminuyan las consecuencias de esta metabolopatías en aquellas que la tienen, sobre todo el retraso mental.

Sin embargo, aunque se detecten la mayoría de los casos, existe la posibilidad de que por determinados motivos este cribado falle, por lo que es importante saber cuáles son y en que grupos son más comunes. Los principales grupos de riesgo son:

- Mujeres en edad reproductiva que no entraron el programa de detección, ya sea porque en el año en que nacieron no estaba implementado en el lugar de nacimiento, provengan de algún país que no tenga este tipo de programas o por otro motivos sin determinar. La mayoría deben tener un retraso mental grave y no desean tener descendencia, pero pueden darse casos de embarazo. Aunque también pueden existir mujeres con formas de la enfermedad más moderadas y con niveles de inteligencia limítrofes

que tengan deseos de quedarse embarazadas y no sigan un tratamiento adecuado. (3)

- Mujeres diagnosticadas con alguna forma de fenilcetonuria tras entrar en el programa, que se encuentran en proceso de planificar un embarazo ya en su vida adulta pero que no pueden garantizar el cumplimiento de un régimen dietético.
- Mujeres diagnosticadas con formas benignas de la enfermedad, sin retraso mental en las cuales se decidió no seguir con una dieta restrictiva y que ya en la vida adulta no tienen ningún tipo de control en los niveles de Phe en sangre, pudiendo así causar daños en su descendencia.
- Mujeres con antecedentes de abortos, fetos con microcefalia, hijos con malformaciones congénitas o hijos con minusvalía psíquica de etiología desconocida. (10)

Debido a que exista la posibilidad de que se den estos casos, es importante que desde las instituciones sanitarias se capten a estos grupos de mujeres, para recibir atención integral, estudiando cada uno de ellos y recibiendo orientación y pautas sobre la dieta, sexualidad y anticoncepción, con el objetivo de conseguir unos niveles normales de fenilalanina en sangre para evitar así las consecuencias que ello pueda tener, entre ellas la embriopatía en el feto por fenilcetonuria materna.

Prueba de detección

La prueba de detección es muy similar a la realizada con los recién nacidos (Prueba del talón): en la mañana cuando la paciente esté en ayunas (los niveles de Phe son mayores que en otros momentos del día) se extrae unas gotas de sangre por extracción venosa normal o por punción en el dedo, para así impregnar el papel absorbente, se deja secar la muestra y se envía a analizar. Si los niveles de Phe son mayores de 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) existirá hiperfenilalaninemia y debería empezar con un control regular de los niveles del aminoácido en sangre. (7,10).

Clasificación de la fenilcetonuria

Debido al gran número de posibles combinaciones de mutaciones descritas en esta enfermedad hace que exista un variado espectro de fenotipos metabólicos.

Aunque existan mutaciones en el gen que la codifica, la PAH seguirá teniendo cierta actividad residual, que será mayor o menor según el número y tipo de estas mutaciones. La actividad residual determinará cuanta fenilalanina es transformada en tirosina, es decir de ella dependerán los niveles de Phe en sangre (11).

Según las características de la metabolopatías se puede clasificar dentro de dos grupos principales, Fenilcetonuria (PKU), la forma más severa, o Hiperfenilalaninemia (HPA), que es la forma benigna.

Aunque aún existe cierta falta de unanimidad entre los distintos autores (Anexo Tabla 3), la clasificación que nos parece más consensuada se basa en la tasa de Phe en sangre y la tolerancia al aminoácido en la dieta (11), pudiéndose diferenciar cuatro niveles (Tabla 1.) En todos ellos se necesita un tratamiento, excepto en la HPA leve. (11)

Tabla 1. Tipos de HFA según el Hospital materno-infantil Sant Joan de Déu (11)

Tipo	Actividad de la enzima PAH	Concentración Phe en sangre antes del tratamiento	Tolerancia a la Phe de la dieta	Tratamiento
PKU clásica	< 1%	> 1200 $\mu\text{mol/L}$	< 350 mg/día	sí
PKU moderada	< 10%	600-1200 $\mu\text{mol/L}$	350-400 mg/día	sí
PKU leve	< 10 %	360-600 $\mu\text{mol/L}$	400-600 mg/día	sí
HPA leve	10-35%	< 360 $\mu\text{mol/L}$	> 600 mg/día	no

Diagnóstico y Cribado neonatal

La fenilcetonuria entra dentro de las enfermedades metabólicas que deben ser detectadas precozmente, antes de cumplir los 10 días de nacimiento, debido a la gravedad de los daños que puede tener sobre el organismo de las personas no tratadas y la dificultad de ser diagnosticada por un cuadro clínico específico de forma precoz.

El primer programa de detección precoz fue instaurado en Estados Unidos, posteriormente iniciándose otros nuevos en el mundo en la década de los 60 y 70 principalmente (12). En España se inició con el despistaje neonatal en el año 1968 en Granada, siguiéndose en otras ciudades en los años posteriores, aumentando así su cobertura en un 30% de los recién nacidos en 1981, 86% en 1985, hasta un 99,5% en el 2013, es decir la cobertura es prácticamente total para todos los recién nacidos en el territorio español (12). En Castilla y León se instauró el programa de Cribado Neonatal de enfermedades congénitas en el año 1990, cuando ya lo estaba haciendo unos años en España, que incluía la detección de Hipotiroidismo congénito y Fenilcetonuria. En el año 1999 se incluyó también en esta comunidad la detección de Fibrosis quística, en 2010 la Hiperplasia Suprarrenal congénita, en el año 2017 se incluye la anemia falciforme y en 2018 la Acidemia Glutárica Tipo-I, deficiencia de acil-coenzima-A deshidrogenasa de cadena media (MCAD) y deficiencia de 3-hidroxi acil-coenzima-A deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) (13).

La instauración de estos programas de detección ha supuesto una excelente medida de salud pública ya que, gracias al diagnóstico precoz, se ha conseguido una mejoría de la calidad de vida de las personas con estas patologías, además del ahorro en recursos por parte de los sistemas sanitarios, evitándose sobre todo ingresos reincidentes.

La prueba consiste en obtener unas gotas de sangre extraídas del talón o por punción venosa del recién nacido, preferiblemente en el tercer día de vida, que serán impregnadas en un papel cromatográfico absorbente y se envían a un laboratorio para analizarla. (14). Anteriormente se carecía de métodos de cribado con la calidad necesaria para poder analizar de forma fiable pequeñas cantidades del aminoácido y se requería que transcurriera un tiempo suficiente de aporte proteico para alcanzar unos niveles suficientes para ser detectados. (4) En la actualidad, existen métodos que permiten detectar niveles de fenilalanina bajos (< 2.5 mg/dl) permitiendo realizar la detección. Los programas de detección precoz son capaces de identificar cerca de la totalidad de los casos y sólo en muy raras ocasiones no se detecta la enfermedad.

Mediante fluorimetría se obtienen los valores de Phe en sangre, si son menores de 2,5 mg/dL se descarta la enfermedad, mientras que si son mayores a este valor se tendría como resultado dudoso, solicitándose una segunda prueba a los 3-5 días. Se tomará la segunda muestra antes de empezar la dieta restrictiva y se empezará con esta tras obtener la sangre a analizar. El diagnóstico será negativo si los niveles son < 2,5 mg/dL, hiperfenilalaninemia si los valores se encuentran entre 2,5 – 6 mg/dL y de fenilcetonuria clásica cuando los valores son > 6 mg/dL. (4)

Control de la enfermedad

El principal tratamiento del síndrome de fenilcetonuria materna (SFM) se basa en el control meticuloso de los niveles de Phe en la sangre de la embarazada, principalmente instaurando una dieta específica baja en el aminoácido.

Sin embargo, existen pocos planes de actuación, además con ciertas diferencias entre los distintos países y los que existen necesitarían ser probados en un mayor grado, con el objetivo de conocer su efectividad.

Si ponemos el ejemplo del protocolo de Peredo (15), las actuaciones deben llevarse a cabo durante toda la vida fértil de una mujer con hiperfenilalaninemia o con fenilcetonuria, controlando los niveles de Phe, que según la evidencia deben estar entre 2-6 mg/dl. Para el control de las mujeres es importante: garantizar un equipo asistencial interdisciplinar integrado, un método fácil y fiable en el control de la Phe y un plan específico para las mujeres en edad fértil con fenilcetonuria.

- **Mujer en edad fértil:** consejo de riesgos fetales por un mal control de los niveles de Phe, evaluación y consejo dietético por profesionales especializados. Realizar pruebas sanguíneas en madres de niños con características sugerentes a SFM, para determinar el valor de Phe o buscar otras posibles causas teratogénicas.

El equipo asistencial debe trabajar también con las familias, asegurar el acceso a apoyo social, suplementos alimentarios y controles periódicos. Deben garantizarse las necesidades recomendadas de proteínas, con fórmulas sintéticas libres de Phe, suplementándose con micronutrientes.

- **Etapa preconcepcional:** controles médicos cada tres meses, controles de los niveles de Phe dos veces a la semana y determinación del peso semanalmente.

Mantener los niveles de Phe de 2 a 6 mg/dL al menos cuatro meses seguidos, en ese momento se puede retirar los métodos anticonceptivos.

- **Embarazo:** controles obstétricos habituales, la medición de Phe se debe realizar dos veces a la semana (tomar la muestra entre 2 a 4 horas postprandial), una vez estabilizados una vez a la semana. Controles por equipos de enfermedades metabólicas, para evaluar ganancia de peso, niveles de Phe y estado nutricional.

Mantener los niveles de Phe de 2 a 6 mg/dL durante todo el embarazo, sobre todo durante el primer trimestre y de preferencia bajo 4 mg/dL. El valor plasmático de tirosina mantenerlos entre 0,8 y 1,2, si estuviese por debajo, suplementar farmacológicamente.

Requerimientos nutricionales

- Fenilalanina: ingesta promedio de 6 mg/kg/día, A partir de la semana 20-22 puede incrementarse hasta un 15%.
- Energía: para llegar a las necesidades calóricas y conseguir una ganancia de peso normal es necesario una anamnesis nutricional y establecer las requerimientos calóricas según los distintos organismos de renombre FAO, OMS, una media de 2.500 Kcal/día.
- Proteína: 1-2 g/kg/día, siendo entre 70%-90% de ellas de alto valor biológico y provenientes de la fórmula libre de Phe.
- Lípidos: aportar el 35%-40% de las calorías totales.
- Hidratos de carbono: se ajustan a los requerimientos de calorías.
- Monitorización de peso: controlar el peso semanalmente y mantenerlo según el índice de masa corporal que tuvo al inicio del embarazo.
- Controles de laboratorio

Debido a la restricción del consumo de alimentos de origen animal es muy probable que haya deficiencias en ciertos micronutrientes, esenciales para el correcto desarrollo fetal.

- Ácido fólico: niveles inferiores a 200 ng/ml, requerirán suplementación (400 a 800 µg/día).
- Vitamina B12: si el nivel plasmático está bajo 300 pg/ml, se debe suplementar con 2,2 a 4,0 mg/día.
- Hierro: evaluar la concentración plasmática de ferritina mensualmente, si está bajo el valor estándar, se debe suplementar con 60 mg de hierro elemental como sulfato ferroso diariamente y se reevalúa en un mes.

Si compramos el anterior protocolo con el del Hospital Clínico Santa Joan de Déu (16), los dos mantienen ciertas características, aunque se diferencia en ciertos apartados y tienen en cuenta unos aspectos más que otros:

- **Etapa preconcepcional:** se realizarán controles de los niveles de Phe entre 6-12 meses, y si durante ese periodo se consiguen niveles normales (2-6 mg/dL) durante al menos 12 controles seguidos (se realizan mínimo 2 controles semanales) se podrá retirar la anticoncepción. Se realizarán los controles a primera hora de la mañana, la frecuencia de estos puede variar según la evolución.
 - En una primera visita deberá constatar: patologías previas, historial obstétrico, somatometría y toma de tensión arterial, historia sobre fenilcetonuria y se empezará ya con el consejo dietético y el procedimiento a seguir antes y durante la gestación.

Consulta con dietista cada dos semanas para la supervisión de la dieta, limitando el aporte de Phe a la cantidad mínima para el primer trimestre (200 mg/día) y planteará la alimentación a seguir según las recomendaciones internacionales (Anexo Tabla 1.).

- Administrar preparados especiales a base de aminoácidos esenciales exentos de Phe y enriquecidos en Tyr y ácidos grasos esenciales (ej: Anamix®, Easiphen®).
- Si no se consiguen los objetivos aumentar los controles y modificar la dieta si se precisa.
- Explicar y recalcar a las pacientes la importancia de conseguir niveles normales para disminuir el riesgo, pero que este nunca será nulo a pesar de un buen control.

- **Etapa gestacional:** en esta etapa es bastante parecido al anterior protocolo, se sigue con los controles de Phe, sobre todo en el primer trimestre de embarazo. Se debe realizar un control obstétrico normal, analíticas habituales y controles metabólicos. Teniendo en cuenta el aumento de controles si se tienen niveles de Phe inestables y cambiar la dieta si precisa.
 - Los niveles de Phe deberán estar entre 120 y 360 $\mu\text{mol/L}$ y se debe tener en cuenta si la gestante está enferma por ejemplo con una infección, ya que en estos estados los niveles de fenilalanina tienden a aumentar debido al catabolismo de las proteínas propias al aumentar el requerimiento energético.
 - Los niveles de tirosina deberán estar entre 50 y 100 $\mu\text{mol/L}$.
 - Se recomienda la realización de una Neurosonografía a las 32-34 semanas o en caso de hallarse un perímetro cefálico inferior a 2 desviaciones estándar, en cualquier exploración ecográfica, debido al riesgo de microcefalia y retraso cognitivo asociado con la hiperfenilalaninemia durante la gestación.

Si se ha producido el embarazo antes de que el control sea correcto y después de la 5ª semana de gestación los niveles de Phe son $>600 \text{ mg/dl}$ debe ofrecerse a la madre la posibilidad de IVE. Mientras toman la decisión iniciar la dieta.

- En este protocolo se dan más pautas sobre el parto y el postparto, además del manejo clínico del puerperio, la lactancia y el recién nacido, podemos mencionar:

- **Parto**

- Si existe un control metabólico correcto durante la gestación y no hay signos de pérdida del bienestar fetal se dejará evolucionar hasta el inicio del parto espontáneo.
- Si no se garantiza un correcto seguimiento y control metabólico se recomienda terminar el embarazo en la semana 37 e incluso antes si fuera necesario.

- La monitorización intraparto no diferirá del de las demás gestantes de riesgo (Registro cardiotocográfico, estudio del equilibrio ácido-base...)
- Puerperio y lactancia
 - Lactancia materna recomendada.
 - Controles puerperales se llevarán a cabo con normalidad.
 - Visita a la consulta de endocrinología cuatro meses postparto para analítica de control metabólico.
- **Manejo del recién nacido**

Exploración neonatal habitual, con especial atención a las posibles malformaciones asociadas.

 - Extracción de sangre al RN para determinar Phe a las 72 horas del inicio de la alimentación. Realizar igualmente pruebas de metabolopatías.
 - Realizar nueva exploración clínica y aminograma al mes de vida. Valoración cardiológica antes de los 2 primeros meses de vida.
 - Si presenta malformaciones o alteraciones de desarrollo comunicar al Registro de Malformaciones Congénitas.
 - ✓ Si el RN también es PKU: seguir protocolo seguimiento pacientes PKU o HPA
 - ✓ Si el RN no es PKU:
 - Seguimiento neurológico con valoración del desarrollo psicomotor y rendimiento escolar del niño cada 6 meses durante los 3 primeros años, y bianual a partir de los 3 años.
 - Valoración por psicología y neuropsicología, según evolución.

Barreras en el control de la PKU materna

Según el registro de PKU de Reino Unido en el 56% las mujeres no estaban siguiendo una dieta restrictiva en Phe en el momento en el que el embarazo empezó (17). También en el estudio MPKUCS solo el 26% de los embarazos se iniciaron cuando estas mujeres estaban en una dieta restrictiva y solo un 10% de

las mujeres realizaron un control metabólico hasta la semana 10 de gestación (18).

Otro estudio realizado en Estado Unidos arrojó que solo un tercio de las mujeres empezaron una dieta restrictiva antes del embarazo, mientras que un 55% de los embarazadas siguieron un control de los niveles de Phe hasta la semana 10 (19).

Muchas de las mujeres con fenilcetonuria están advertidas ya desde muy jóvenes a la peligrosidad de la fenilcetonuria materna y los riesgos que conlleva no seguir una dieta adecuada, pero al final existen varias barreras que dificultan el control metabólico antes y durante el embarazo. El medio al final siempre tendrá un gran papel en el abordaje de una enfermedad, el caso de la fenilcetonuria materna no será diferente, distintos factores ya sea sociodemográficos, psicológicos, económicos y personales etc. Podrán permitir o impedir el acceso y el cumplimiento al tratamiento. Debemos conocer cuales son estos factores, en que medida afectan al control de la fenilcetonuria materna y así poder actuar sobre ellos en beneficio de la mejoría de la salud, disminuyendo así los posibles daños que se pueden producir por un mal control de los niveles de fenilalanina durante el embarazo.

Podemos empezar mencionando que muchas mujeres con fenilcetonuria o hiperfenilalaninemia abandonaban la dieta en la adolescencia, debido a que antes solo se consideraba que era necesario durante el desarrollo cerebral temprano, sin embargo, está demostrado que niveles altos de Phe después de la infancia siguen contribuyendo al desarrollo intelectual y a trastornos del comportamiento (19) y cómo podemos deducir a aumento de riesgo de tener niveles de Phe demasiados altos antes y durante un posible embarazo, sobre todo si este no fue planificado.

Otra de las barreras más importantes es la imposibilidad de acceso a atención sanitaria, que es bastante raro que se de en España y en la mayor parte de Europa, pero bastante más común en otros países, sobre todo en los más pobres, obviamente viéndose más afectadas los grupos de población más vulnerables. Este factor socioeconómico también estará relacionado con la dificultad de comprar las fórmulas alimentarias bajas en proteínas, ya sea por su precio o porque no son cubiertas por los seguros médicos, por ejemplo, en

Estados Unidos, la mayoría de los estados cubren estas fórmulas durante la infancia, pero no son financiadas para los adultos (9), o que ciertos seguros médicos necesiten pruebas de un embarazo para empezar a financiarlas, impidiendo así un buen control preconcepcional (18)

Para un correcto control metabólico serán necesarias bastantes visitas al centro sanitario donde se realicen, esto puede ser un problema si la persona debe recorrer grandes distancias desde su lugar de residencia o si las horas que acuda a la consulta no le sean pagadas en su trabajo, elevando el riesgo de que abandonen el control de manera prematura. (5)

La dieta para esta enfermedad es bastante complicada de seguir, ya que se debe abandonar el consumo de bastantes tipos de alimentos y especialmente cuando no encuentran las fórmulas hipoproteicas palatables, aún más cuando tienen los vómitos y náuseas propios del embarazo.

Ciertos factores demográficos se ha visto que ejercen su influencia, por ejemplo, en el MPKUCS las mujeres solteras tenían 3,5 más de posibilidades de abandonar el control antes de la semana 10, cuatro veces más si eran menores de 21 años y el doble si se tiene un coeficiente intelectual menos de 85.(18) Según los resultados de Brown et al. las mujeres menores de 25 años, aquellas con un nivel de estudios bajo y las que precisaban de apoyo social eran menos propensas a seguir una dieta restrictiva. (18) Si a todo esto añadimos que existe mayor posibilidad que estas mujeres con fenilcetonuria tengan cierto retraso mental o algún trastorno del comportamiento o del ánimo por tener niveles de Phe en sangre muy elevados durante mucho tiempo, dificultará la adherencia a la dieta.

Los problemas psicosociales ejercerán su efecto, sin embargo si existe un buen apoyo a familiar y se provee asistencia sanitaria de calidad es más probable que se empiece el control antes de comenzar un embarazo. Además, las mujeres con ambientes y personas positivas a su alrededor seguían mejor la adherencia a la dieta y controlaban más veces sus niveles de Phe. (19,20)

Tras exponer todas estos factores influyentes en el control de la fenilcetonuria materna, es lógico que a la hora de realizar planes de actuación para prevenir hiperfenilalaninemia tanto antes como durante el embarazo es necesario tener en

cuenta todos ellos. Todas las pacientes deberán tener acceso fácil a la atención sanitaria, se deberá proteger a los grupos más vulnerables e intentar crear el mejor ambiente para cada una de estas mujeres, además proporcionar educación y atención psicosocial.

Enfermería y el síndrome de fenilcetonuria materna

El abordaje de esta enfermedad requiere la participación de un equipo multidisciplinar: médicos, nutricionistas, psicólogos y también de enfermeras. Desde la enfermería debemos saber cuál es nuestra función y la importancia de nuestra labor, garantizando así una atención asistencial de calidad en todo momento basada en la evidencia científica.

Los cuidados de enfermería específicos deberán empezar ya desde que exista el diagnóstico, ya sea desde atención primaria, desde la consulta de la matrona o desde la unidad de control de PKU.

La enfermera será probablemente el profesional que más veces vea durante el control de la patología, esto será clave en que se mantengan unos niveles adecuados de fenilalanina, como ya sabemos valor esencial para evitar embriopatías y garantizar el mejor estado de salud tanto como para la madre como para el futuro hijo. La enfermera debe colaborar en la orientación de la mujer y los miembros de su entorno durante todo el proceso, explicar los procedimientos que se seguirán y cuales son los objetivos en cada momento y resolver las posibles dudas que vayan surgiendo.

En ocasiones deberá servir de apoyo emocional, ya que antes y durante un embarazo normal existen muchos cambios tanto propios como del entorno, pudiendo ser en ocasiones perjudiciales sobre todo para el estado de ánimo de la mujer (21), pues es lógico que en el caso de la fenilcetonuria estos problemas puedan ser más pronunciados y ser contraproducentes a la hora de llevar a cabo una dieta bastante restrictiva y difícil de realizar.

El primer punto a exponer es la asistencia preconcepcional (21), que forma parte del asesoramiento reproductivo, con el que se garantiza tanto la salud de la madre como la de su futura descendencia. Este consejo puede ser realizado

desde la consulta de la matrona y deberá incluir la valoración del riesgo preconcepcional junto a actividades preventivas y de promoción de la salud.

Consta de una valoración de las enfermedades previas, rasgos demográficos, antecedentes obstétricos, historia familiar, medicación habitual, factores psicosociales y estilo de vida. La Sociedad Española de Ginecología recomienda realizarla en el año previo a la concepción prevista (21). Sin embargo, es poco frecuente que la mujer realice una consulta para planificar su embarazo, la mitad de los embarazos de nuestro entorno están planificados, pero solo el 10% acudieron de forma voluntario.

Desde la consulta de enfermería en atención primaria debemos fomentar este tipo de consultas, recordando siempre que sea posible durante toda la vida fértil de una mujer con antecedentes de hiperfenilalaninemia o con fenilcetonuria diagnosticada, debido a que se necesita tener niveles normales de Phe en sangre ya meses antes de la concepción. Proporcionar ayuda acerca de métodos anticonceptivos, posibles riesgos si no se hiciera un control preconcepcional y las características propias que tendría un embarazo como el suyo. (21)

Cuando se comience con los controles es probable que la enfermera sea la que realice estas pruebas, este es el momento para corregir las carencias y los errores que quedan por hacer en su forma de llevar el tratamiento, es importante ser un soporte emocional cuando los resultados no son los mejores y ayudarla con las dificultades que encuentre durante este proceso, escuchar y comprenderla y detectar posibles riesgos que impidan que lleve un control óptimo con el fin de incidir sobre ellos.

Por lo demás en la consulta deberá ser llevado como otro embarazo de riesgo, medición tensión arterial y frecuencia cardiaca, somatometría, medición de frecuencia cardiaca fetal, altura uterina, realización de analíticas de sangre, pruebas ecocardiográficas pertinentes... cómo ya hemos visto en algunos de los protocolos antes mencionados.

El principal tratamiento es la dieta, esta puede ser difícil de cumplir y junto a los demás miembros del equipo asistencial debemos conseguir que esta se siga de manera adecuada, debemos proporcionar una correcta educación ya desde la infancia a todos los niños diagnosticados de PKU y evitar así posibles problemas

en un futuro, algunos consejos que podemos dar tanto a niños que empiezan el tratamiento como a mujeres que están planificando un embarazo o ya estén embarazadas: (22)

- Toda la familia y miembros de su entorno deben estar informados de la dieta.
- Tener un remanente de los productos dietéticos.
- No cambiar demasiados alimentos a la vez, siempre que sea posible.
- Hay que recordar que, durante las enfermedades y estados febriles, los niveles de fenilalanina aumentan.
- Participar activamente en la preparación de las dietas.
- Mostrar una actitud positiva hacia su comida.
- No probar alimentos ricos en proteínas e instaurar este comportamiento cuanto antes, sobre todo en niños y así disminuir las posibilidades de un abandono de la dieta en edades posteriores.
- Aprender a organizar un menú semanalmente.
- Aprender cocina con el fin de saber cómo manejar nuevos ingredientes.

Desde enfermería debemos fomentar la investigación centrada en esta enfermedad para así conseguir nuevas formas de cuidados, además de la participación en la elaboración de planes de actuación y protocolos basados en la evidencia y que estén actualizados.

DISCUSIÓN

Durante esta revisión uno de los principales problemas fue el de encontrar información actualizada y fiable, la mayoría de los estudios en los que se investigaba sobre estos síndromes tienen en ocasiones más de diez años y algunos de ellos sin ni siquiera tienen una revisión reciente. Otro de los problemas a mencionar fue la falta de datos estadísticos validados por entidades científicas que puedan arrojar información exacta sobre la verdadera importancia de la enfermedad.

Según lo que podemos observar hay una falta de organización para fijar unas pautas normalizadas en el tratamiento y control de este síndrome (disparidad en los valores normales de Phe durante el embarazo, posibilidad de abandono del tratamiento en la edad adulta, profesionales que deben estar implicados, tiempo durante el cual debe seguir en control, control continuado de los afectados...) La aparente falta de interés por el tema tiene como consecuencia entre otras la falta de nuevas líneas de investigación que ayuden a la implantación de nuevos tratamientos, ya sean de tipo farmacológico, dietético, psicológico etc., impidiendo así el avance científico en materia de este síndrome, enfermedad que puede producir malformaciones graves en los fetos, acarreando graves problemas de salud para el futuro de ese individuo y su entorno.

Uno de los retos más importantes en esta enfermedad y en las enfermedades metabólicas en general es la creación de unidades multidisciplinarias para su control en adultos, según los datos de Campistol (22) que tras el análisis de 165 unidades en 23 países europeos se observó que el 41,4% de las personas con PKU tenían ya más de 18 años, pero que aún siguen controlándose en unidades pediátricas, situación muy similar en Europa que tan solo cuenta con tres unidades de adultos. Se necesitan unidades de control de adultos que se coordinen con las pediátricas y así intentar disminuir el abandono de la dieta durante la adolescencia o la adultez de los pacientes con PKU evitando tanto una regresión neurológica, trastornos de la conducta y del ánimo, como la fenilcetonuria materna.

Pero sin duda el reto más importante a la hora de tratar a una persona con PKU es el seguimiento de una dieta basada en su mayoría en fruta y verduras, en la

que se incluyen productos sintéticos bajos en Phe, con el fin de proveer todos los aminoácidos esenciales. Las características de estos productos sintéticos, normalmente con propiedades organolépticas poco agradables (olor y sabor) y que producen poca saciedad, hacen realmente difícil el cumplimiento de esta dieta. (23) Por lo que la búsqueda y el desarrollo de métodos alternativos tanto nutricionales como no, deben ser uno de los objetivos primordiales en la investigación de esta enfermedad. Algunos ejemplos de métodos nutricionales en investigación son: terapia con aminoácidos neutros grandes, terapia con glicomacropéptidos y terapia de implementación de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Otras enfoques en el tratamiento de esta enfermedad son: tetrahidrobiopterina, fenilalanina amonioliasa y la terapia génica. (23)

Algunos de los inconvenientes de estas dietas es que no son válidas en todos los casos y no todos los pacientes responden igual, además que existe poca o nula investigación en mujeres embarazadas, y no se puede garantizar que son seguras durante este periodo. Todas estas líneas de investigación deben ser impulsadas con la meta de mejorar el tratamiento de personas con PKU y así su salud y la de su descendencia específicamente en la PKU materna.

CONCLUSIONES

- Dada su posición en el equipo de salud, la enfermera puede encargarse del control del estado de salud de las mujeres con fenilcetonuria, por lo que es importante que conozca este trastorno, sus cuidados y la prevención de las graves complicaciones.
- La constatación de casos de alteraciones graves, como retraso mental o embriopatías por PKU significa que los programas de cribado y detección de enfermedades metabólicas no siempre funcionan por lo que se deberían impulsar investigaciones para el desarrollo de programas más efectivos.
- Los niveles altos de Phe y bajos de tirosina en sangre en la etapa periconcepcional pueden producir embriopatías muy graves en el feto que ocasionarán dificultades al propio individuo, su familia y entorno y al sistema sanitario.
- Se ha observado una clara influencia de distintos factores económicos, sociales o psicológicos en el control de la tanto de la PKU como de la PKU materna. Por lo que la captación de mujeres en grupos de riesgos más propensos a desarrollar este síndrome debe ser un aspecto primordial en su abordaje.
- Existe poco consenso entre los protocolos y guías de actuación en el control de esta enfermedad, y la gran mayoría no tiene en cuenta los distintos aspectos psicosociales o personales de cada uno de los pacientes. Además, podemos recalcar la necesidad de creación de unidades de control metabólico para adultos.
- Se pueden realizar intervenciones de enfermería desde la atención primaria que ayuden tanto a prevenir las complicaciones graves de la PKU materna como a los cuidados dietéticos que requiere.
- La investigación sobre otras alternativas en el tratamiento (dietético, farmacológico o génico) es fundamental para mejorar la calidad de vida de estos pacientes y beneficiar así a la prevención de la PKU materna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Orphanet: Fenilcetonuria clásica [Internet]. Orpha.net. 2012 [Acceso 23 de diciembre de 2019]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=79254
2. Reservados I. Orphanet: Sobre las enfermedades raras [Internet]. Orpha.net. 2012 [Consultado el 2 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?Ing=ES
3. Álvarez Fumero R. Síndrome de fenilcetonuria materna. Rev. Cubana Obstet. Ginecol. [internet] 2003 [Acceso 23 de diciembre de 2019]; 29(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2003000300008&Ing=es
4. Carderon López G, Jimenez Parilla F, Losada Martínez A. Screening neonatal [Internet]. Sevilla: Asociación Española de Pediatría; 2008 [Consultado el 7 de enero de 2020]. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/>
5. Koch R, Trefz F, Waisbren S. Psychosocial issues and outcomes in maternal PKU. Mol Genet Metab [Internet]. 2010 [Consultado el 12 de abril de 2020] ;(99):69-73. Disponible en: <http://www.elsevier.com/locate/ymgme> Psychosocial
6. Kniffin C. OMIM Clinical Synopsis - #261600 - PHENYLKETONURIA; PKU [Internet]. Omim.org. 2010 [Consultado el 12 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.omim.org/clinicalSynopsis/261600?highlight=261600>
7. Gómez Lopez L, Gutierrez Sánchez A, Lambruschini Ferri N, Pérez - Dueñas B, Fusté E, Vilaseca Buscà M. et al. Aplicación del protocolo de actuación para embarazadas con fenilcetonuria clásica: tres gestaciones con éxito. Acta Pediatr Esp [Internet]. 2006 [Consultado el 16 de noviembre 2019];(64):225-231. Disponible en: <http://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/nutricion-infantil/714->

aplicaci%C3%B3n-del-protocolo-de-actuaci%C3%B3n-para-embarazadas-con-fenilcetonuria-cl%C3%A1sica-tres-gestaciones-con-%C3%A9xito

8. Orphanet: Fenilcetonuria materna [Internet]. Orpha.net. 2020 [Citado el 18 de febrero 2020]. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=1889&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Fenilcetonuria-materna&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Fenilcetonuria-materna&title=Fenilcetonuria%20materna&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=1889&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Fenilcetonuria-materna&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Fenilcetonuria-materna&title=Fenilcetonuria%20materna&search=Disease_Search_Simple)
9. Brown A, Fernhoff P, Waisbren S, Frazier D, Singh R, Rohr F, et al. Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet Med* [Internet]. 2002 [Consultado el 12 de abril de 2020] ;(Vol 4 No 2):84-88. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/gim20021>
10. Servicio Madrileño de salud. Protocolo para la detección de hiperfenilalaninemia materna. Madrid: Servicio de prevención de la enfermedad;.
11. Campistol Plana J, Vilaseca Buscà M, Cambra Lasaosa F, Lambruschini Ferri N, Fusté Rich M, Mallolas Jiménez J, et al. El mundo de la PKU. 3ª ed. Barcelona: Hospital materno-infantil Sant Joan de Déu - Universitat de Barcelona; 2013.
12. Bodamer O. Detección sistemática de la fenilcetonuria. *Ann Néstle*. 2010;(Vol. 68 N° 2):55-59.
13. Detección precoz de enfermedades congénitas [Internet]. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León. [Citado el 10 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/es/protege-salud/salud-infantil/deteccion-precoz-enfermedades-congenitas>
14. Camino León R, Delgado Pecellin C, García Gonzalez R, Ortega Sanchez P, Pérez Ramos F, Ruiz Cortés E., et al. Programa de cribado

neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de Andalucía [Internet]. Sevilla: Consejería de salud de Andalucía; 2016 [Consultado el 7 de enero de 2020]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud>

15. Peredo O. P, Raimann B. E, Cataldo G. X, Gallardo S, Cornejo E. V. Síndrome de fenilketonuria materna, un nuevo desafío para Chile. Rev Chil Nutr [Internet]. 2010 [Consultado el 15 de marzo de 2020]; (Vol 37 N° 1):112-116. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182010000100011
16. Protocolo: hiperfenilalaninemia y embarazo. Barcelona: Hospital Clínic, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona.; 2016.
17. Lee P, Lilburn M, Baudin J. Maternal phenylketonuria: experiences from the United Kingdom. Pediatrics [Internet]. 2003 [Consultado el 12 de abril de 2020];(Vol 112 No 6): 1553. Disponible en: https://pediatrics.aappublications.org/content/112/Supplement_4/1553.long
18. Koch R, Hanley W, Levi H, Matalon K, Matalon R, Rouse B, et al. The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984–2002. Pediatrics [Internet]. 2003 [Consultado el 12 de abril de 2020] ;(Vol 112 No 6):1523. Disponible en: https://pediatrics.aappublications.org/content/112/Supplement_4/1523.long
19. Waisbren S, Rokni H, Bailey I, Rohr F, Brown T, Warner-Rogers J. Social factors and the meaning of food in adherence to medical diets: results of a maternal phenylketonuria summer camp. Inher Metab. 1997;25-26.
20. Totsika V, Sylva K. The Home Observation for Measurement of the Environment Revisited. Child Adolesc Ment Health. 2004;(Vol 9 No 1).
21. Romeu Martínez M, Rodríguez Díaz L, Vázquez Lara J, de Dios Pérez M, Díaz Lozano P, Romeu Martínez B. Programa Formativo de la Especialidad de Enfermería Obstétrico-Ginecológica (Matrona)

VOLUMEN 2 Enfermería Maternal y del Recién Nacido I Parte. 2ª ed.
Madrid: Instituto Nacional de Gestión Sanitaria; 2017.

- 22.** Campistol J, Julieta Gonzalez M, Pablo Gutiérrez A, Villaseca M.
Tratamiento y control de los pacientes con fenilcetonuria: resultados del Grupo Colaborativo de Unidades de Seguimiento en España Jaume.
Med Clin. 2012;(138(5):186-190.
- 23.** González Muñoz Y, Palomino Camargo C, Pérez Sira E, Mahfoud Hawilou A. Terapias nutricionales novedosas y otros enfoques utilizados en el tratamiento de pacientes con fenilcetonuria. Actual nutr. 2013;(Vol 14 N° 3):211-213.

ANEXOS

Tabla 1. Ingesta Recomendada (Recommended Dietary Allowance o RDA) (15)

Categoría	Kcal	Prot (g)	Fe (mg)	Zn (mg)	Se (µg)	Vit C (mg)	Vit A (µg ER)	Vit E (mg ET)	Vit K (µg)
Gestación 1er trim	2300	75	30	15	65	70	800	10	65
Gestación 2º trim	2500	75	30	15	65	70	800	10	65
Gestación 3er trim	2500	75	30	15	65	70	800	10	65
Lactancia 1er semestre	2700	65	15	19	75	95	1300	12	65
Lactancia 2º semestre	2700	65	15	16	75	90	1200	11	65

Categoría/ años	Ca (mg)	Vit D (µg cole)	Vit B1 (mg)	VitB2 (mg)	Niacina (mg EN)	VitB6 (mg)	Folatos (µg EDF)	VitB12 (µg)
Gestación	1000	5	1.4	1.4	18	1.9	600	2.6
Lactancia	1000	5	1.5	1.6	17	2	500	2.8

Tabla 2. Alimentos permitidos y prohibidos en dieta de la Fenilcetonuria (15)

Alimentos permitidos y prohibidos en la Fenilcetonuria		
Prohibidos	Permitidos libres	Controlados
Carnes, pescados, mariscos, huevos, leche y derivados, pan, pastelería, frutos secos, leguminosas, aspartame y todo alimento que lo contenga	Azúcar, aceite, margarinas vegetales sin leche, zumos de fruta en polvo, maicena, alimentos aprotéicos, especias	Cereales, patatas, verduras, frutas, purés infantiles sin alimentos prohibidos

Tabla 3. Clasificaciones en los grados de hiperfenilalaninemia según disitntos autores (23)

Diferencias existentes en la clasificación abordada por varios autores para pacientes con HFA por deficiencia de FAH.

Clasificación	Belmont et al., 2012 ²⁷		Feillet et al., 2010 ²⁶		Ramírez et al., 2007 ²³	
	mg/dL	µM	mg/dL	µM	mg/dL	µM
HFA benigna	2-6	120-360			2-4	120-240
HFA clínicamente significativa	>6-10	>360-600	2-10*	120-600	>4-10	>240-600
PKU moderada	>10-16.6	>600-1.000	>10-20	600-1.200	>10-16.6	>600-1.000
PKU clásica	>16.6	>1.000	>20	>1.200	>16.6	>1.000