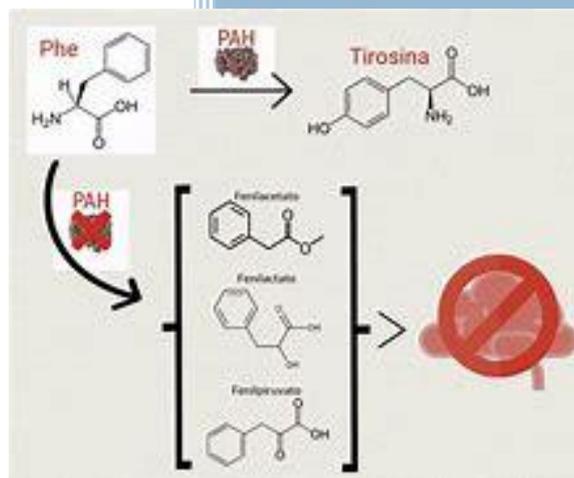


2024

PROTOCOLO FENILCETONURIA



Versión 1

Contenido

Equipo Elaborador del Protocolo	3
Metodología	3
Glosario	4
Introducción	5
Objetivo	6
Objetivo General	6
Objetivos Específicos	6
Alcance	6
Población Objetivo	6
Prevalencia	6
Genética	7
Presentación Clínica	7
Diagnóstico	8
Programa de Seguimiento y Tratamiento	8
Tratamiento Nutricional	8
Tratamiento farmacológico con sapropterina (BH4)	9
Suplementación minerales y vitaminas	9
Protocolo de Seguimiento	10
Clínico y nutricional	10
Bioquímico	10
Evaluación Psicológica	10
Evaluación Neurológica	11
Etapa de transición a la edad adulta	11
Acciones del Equipo de Salud con la Familia	11
Hiperfenilalaninemia No PKU	11
Hiperfenilalaninemia y Embarazo	12
Internación	12
Bibliografía	13
Anexos	15
Tablas	20
Flujograma	21
Modificaciones	22
Firmas	22

Equipo Elaborador del Protocolo

Dra. Aida Lemes. Médico Genetista. Especialista en Errores Innatos del metabolismo. Presidenta de la Sociedad Latinoamericana de Errores Innatos del Metabolismo.

Dra. Cristina Zabala. Médico Pediatra. Ex. Prof. Adj. de clínica Pediátrica.

Dra. Verónica González. Médico Pediatra.

Dr. Alfredo Cerisola. Neuropediatra. Prof. Agdo. de Neuropediatria. Presidente de la Academia Iberoamericana de Neuropediatria.

Lic. en Enfermería Angela Cabrera.

Lic. Nutrición Laura Fernández

Lic. Nutrición Mariana Ruggiero.

Lic. Trabajo Social Silvia Méndez.

Todos los participantes del presente protocolo y se han capacitado en pesquisa neonatal, diagnóstico y tratamiento de Errores Innatos del Metabolismo.

Declaramos no recibir ningún tipo de financiamiento, ni tener conflicto de intereses con relación al presente trabajo.

ACTUALIZACIÓN

Este protocolo fue realizado y publicado en el año 2023.

Será actualizado cada 2 años.

Metodología

Para la elaboración de este protocolo guía se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos hasta diciembre 2022: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, y biblioteca Cochrane. Se utilizó como palabras clave: “fenilcetonuria”, “tratamiento”, “guías”, en idioma español e inglés.

El siguiente protocolo está basado fundamentalmente en las guías europeas y americanas para fenilcetonuria y se actualiza regularmente en función de estas.

Glosario

BH4: Sapropterina

BPS: Banco de Previsión Social

CI: Coeficiente intelectual

CRENADECER: Centro de Referencia Nacional en Defectos Congénitos y Enfermedades Raras

FA: Fenilalanina

HFA: Fumaril acetoacetato hidrolasa

HPA: Hiperfenilalaninemia

PHA: Fenilalanina hidroxilasa

PKU: Fenilcetonuria

PNN: Pesquisa neonatal nacional

Tir: Tirosina

Introducción

La fenilcetonuria (PKU) es un error congénito del metabolismo del aminoácido fenilalanina (FA) debida a deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (PHA) (OMIM 261600). La PHA cataliza la conversión de FA en tirosina (Tir) en una reacción que requiere del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4).

En un pequeño número de casos (2%), la hiperfenilalaninemia (HPA) es causada por defectos en el metabolismo de BH4 o variantes patogénicas en el gen *ADNJC12*.

El aumento de la FA es la anomalía bioquímica central de PKU, siendo las concentraciones normales de FA entre 35-120 $\mu\text{mol/l}$ en sangre.

En pacientes con PKU no tratados, las concentraciones de FA en sangre aumentan considerablemente dando como resultado la formación de metabolitos como el ácido fenilpirúvico altamente neurotóxico. Por el contrario, las concentraciones de Tir suelen ser bajas.

Pueden existir HPA transitorias en diferentes situaciones: prematuros, hijos de madres con fenilcetonuria, en casos de uso de drogas en el niño o en la madre y patología renal del recién nacido.

Históricamente, la deficiencia de PHA se clasificó por las concentraciones de FA antes de iniciar el tratamiento. Sin embargo, luego de la implementación de los programas de pesquisa neonatal (PN) a nivel mundial, la enfermedad se diagnostica antes de que las concentraciones de FA se eleven significativamente. Por este motivo, actualmente se utiliza la tolerancia de FA (medida o estimada) por historial dietético para clasificar la severidad de la deficiencia. Esta medida depende de la edad del paciente, la tasa de crecimiento corporal, el estado de salud del paciente, la precisión de la ingesta y de la adherencia al control dietético.

Actualmente la sugerencia de la Guía Europea para la clasificación de PKU es:

- *HPA leve*: concentraciones de FA 120-360 $\mu\text{mol/l}$ y concentración de Tirosina (Tir) plasmática normal. No requieren de tratamiento nutricional pero sí de seguimiento clínico y bioquímico.
- *PKU con concentraciones FA > 360 $\mu\text{mol/l}$* : siempre requiere tratamiento. A su vez, puede clasificarse como *BH4-PKU sensible* o *BH4-PKU no sensible*.

Objetivo

Objetivo General

- Describir el protocolo diagnóstico, el tratamiento y seguimiento de pacientes con diagnóstico de Fenilcetonuria detectados por el programa Nacional de Pesquisa Neonatal (PNN) asistido en CRENADECER - BPS - Uruguay.

Objetivos Específicos

- Divulgar el presente protocolo entre los especialistas que participan en la asistencia de pacientes pediátricos y adultos con Fenilcetonuria, con el fin de asegurar un manejo uniforme y actualizado de la enfermedad.
- Mejorar la calidad de asistencia de estos pacientes al involucrar a otros especialistas en el manejo de la enfermedad y centralizar la asistencia utilizando protocolos actualizados.
- Capacitar a los padres y/o cuidadores en el conocimiento y manejo de la enfermedad, proporcionando información detallada sobre la importancia del cumplimiento del tratamiento.
- Establecer un sistema de contra-referencia activa que facilite la comunicación y coordinación entre los integrantes del equipo de referencia y los especialistas tratantes en los diferentes prestadores de salud, garantizando una atención integral y continua para los pacientes con Fenilcetonuria.

Alcance

Esta guía está dirigida a profesionales de la salud involucrados en la atención de pacientes con diagnóstico o sospecha de Fenilcetonuria.

Población Objetivo

Recién nacidos con sospecha diagnóstica y personas con diagnóstico confirmado PKU.

Prevalencia

La prevalencia de PKU varía sustancialmente entre etnias y entre diferentes regiones geográficas en todo el mundo. Es generalmente más alta en poblaciones blancas o en Asia central (1:10.000- 15.000 nacidos vivos).

En Europa la prevalencia varía ampliamente de 1-2700 nacidos vivos en Italia a 1:4.500 nacidos vivos en Irlanda a 1:100.000 nacidos vivos en Finlandia.

La prevalencia de PKU en algunos países de Oriente Medio es superior a las poblaciones de Asia Oriental debido a la consanguinidad.

En América del sur varía de 1:25.000 a 50.000 nacidos vivos, con una menor prevalencia en el norte que en la parte sur del continente.

Genética

La PKU está causada por mutaciones en el gen *PAH* ubicado en el cromosoma 12 que codifica la enzima PAH (región q22-24.1). El *PHA* consta de 13 exones y 12 intrones, que cubren en total 100 kb de datos genéticos.

El mecanismo de herencia de la PKU es autosómico recesivo por lo que ambos padres son portadores. El riesgo de recurrencia de la enfermedad es de 25% para cada nuevo embarazo con independencia del sexo fetal. A su vez, los padres de un paciente con PKU, tienen un 50% de probabilidades de tener un niño que sea portador (como ellos) y un 25% de probabilidades de que no hayan heredado la variante patógena (Anexo 6). La PKU es genéticamente muy heterogénea, con más de 1000 variantes de *PHA* identificadas en individuos con PKU en todo el mundo. Muchos pacientes son heterocigotos compuestos lo que conduce a más de 2600 genotipos causantes de PKU conocidos.

Presentación Clínica

La evolución natural de PKU conduce a retardo mental generalmente profundo e irreversible (coeficiente intelectual (CI) < 50) si no es diagnosticada y tratada desde el período neonatal. La causa precisa de la disfunción cerebral en PKU no está clara. En pacientes no tratados, se ha visto una reducción en la arborización dendrítica, reducción en el número de conexiones sinápticas y anomalías de la mielinización del cerebro.

Los síntomas aparecen en los primeros meses de vida con falta de interés por el medio, convulsiones (frecuentemente espasmos masivos), eczema rebelde a tratamiento y olor a humedad o a ratón. Alrededor de los 6 meses, se evidencia el retardo en el neurodesarrollo. En el niño mayor aparecen además graves trastornos de conducta como agresividad, hiperactividad, rabieta y conductas autistas.

Si se inicia el tratamiento precozmente después del nacimiento, se pueden prevenir secuelas. Sin embargo, si el tratamiento ha sido inadecuado por largos períodos de tiempo, los pacientes pueden desarrollar problemas clínicos como trastorno por déficit atencional e hiperactividad y discapacidades específicas del aprendizaje.

Diagnóstico

El diagnóstico de PKU por PN se basa en la determinación de las concentraciones en sangre de FA. Todos los valores de FA superiores a 120 $\mu\text{mol/l}$ (2.0 mg/dL) se consideran patológicos y requieren la realización de una segunda muestra para su confirmación.

Es de fundamental importancia conocer el valor de Tir dado que una relación FA/Tir $>2\mu\text{mol/l}$ es patológica (Figura 2). En nuestro país, la pesquisa neonatal para PKU se realiza por espectrometría de masa en tándem, por lo cual se tiene el resultado de ambos aminoácidos.

Programa de Seguimiento y Tratamiento

El CRENADECER cuenta con un Equipo Interdisciplinario de Tratamiento y Seguimiento de Errores Innatos del Metabolismo el cual realiza el seguimiento de los pacientes detectados. El equipo está integrado por licenciados en nutrición, trabajo social y en enfermería, así como por médicos especializados en pediatría, genética y neuropediatría.

Cuando se confirma un valor de FA patológico en la segunda muestra de PN, se coordina una consulta con dicho equipo, iniciándose el tratamiento y seguimiento específico. A su vez, cada paciente continúa con los controles de salud con su pediatra tratante de su prestador integral de salud, realizándose contra-referencias periódicas.

En la primera entrevista, los padres son informados respecto a las características de la enfermedad, su tratamiento y seguimiento, y se realiza asesoramiento genético. Se indica un estudio sistemático de niveles de FA en papel filtro en hermanos y padres y se solicita secuenciación del gen *PAH* para detectar mutaciones involucradas, previo consentimiento informado. El estudio molecular se realiza en el laboratorio de PN.

Tratamiento Nutricional

El tratamiento de esta enfermedad es fundamentalmente nutricional y de por vida. Se inicia con niveles de FA $> 360 \mu\text{mol/l}$ y relación FA/Tir > 2 . Con niveles entre 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (2-6 mg/dl) se mantiene control bioquímico, pero no se inicia tratamiento nutricional.

El objetivo de este es lograr un adecuado crecimiento y desarrollo, manteniendo el nivel plasmático de FA dentro de los rangos de seguridad, el nivel plasmático de Tir en valores de normalidad y promoviendo el anabolismo.

El tratamiento se basa en la reducción del aporte de alimentos con alto contenido del aminoácido FA. Debido a que éste es un aminoácido esencial, no se debe suprimir totalmente.

Los valores de FA en sangre seguros varían con la edad. Se deben lograr niveles de FA entre 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (2-6 mg/dl) hasta los 12 años y posteriormente, en menos de 600 $\mu\text{mol/l}$. Respecto a los niveles de Tir, se recomienda mantenerlos $\geq 40 \mu\text{mol/l}$.

Se considera que el tratamiento nutricional es más efectivo si se inicia lo más precozmente posible, en las primeras semanas de vida. El esquema inicial de tratamiento está condicionado al valor de FA en sangre en el momento del diagnóstico.

En líneas generales, al inicio del tratamiento, se indica únicamente fórmula especial sin FA, suspendiendo el pecho materno y cualquier otra fórmula para lactantes hasta lograr niveles seguros de FA en sangre (período de lavado). Posteriormente, se indica fórmula especial sin FA y pecho materno, individualizando indicaciones de acuerdo con los niveles de FA y la evolución clínica.

La edad de introducción de alimentación complementaria es igual que en los niños sanos, variando el tipo de alimentos permitidos. Es fundamental para la familia conocer la clasificación de los alimentos permitidos y los prohibidos.

El tratamiento nutricional es individual, es decir que no todos los pacientes tienen los mismos requerimientos. Como parte del programa de seguimiento y tratamiento, el CRENADECER brinda a todo niño con diagnóstico de PKU y en forma gratuita, el sustituto proteico exento de FA y harina especial, libre de FA.

Adecuación del aporte de FA durante episodios de estrés fisiológico

Los niños con PKU deben vacunarse de acuerdo con el esquema nacional. Dado que la administración de vacunas induce catabolismo proteico determinando un aumento de los niveles de FA, se sugiere vacunar al niño, cuando el valor de FA se encuentra próximos a 120 $\mu\text{mol/l}$. Si el valor de FA es mayor a este valor, se sugiere reducir la ingesta de FA entre un 15-25% y, después de una semana, reevaluar el nivel de FA.

En caso de que el paciente presente episodios infecciosos o deba someterse a cirugía, se recomienda reducir la ingesta de FA un 15-25% y aumentar el aporte de energía en un 10% sobre la ingesta habitual para evitar el catabolismo proteico.

Es importante mantener la indicación de fórmula libre de FA en todo momento. Si hubiere menor tolerancia digestiva, se recomienda fraccionar la ingesta de fórmula en volúmenes no mayores a 50-100 ml por hora para facilitar la digestión.

Tratamiento farmacológico con sapropterina (BH4)

El tratamiento dietético se considera el habitual y el más eficaz en cuanto al manejo de la PKU. Las restricciones de FA en la dieta limitan el consumo de aquellos alimentos con proteínas naturales de alto y medio valor biológico.

El dihidrocloruro de sapropterina, un compuesto derivado de BH4 que es capaz de estimular la actividad de la enzima FAH, podría ayudar a mantener niveles seguros de FA en sangre, en particular para aquellos pacientes con defectos enzimáticos leves. Se estima que un 20% de estos pacientes podrían beneficiarse de este tratamiento. Cabe aclarar que en Uruguay no tenemos experiencia con el uso de BH4 en esta patología y no se encuentra incluido en el protocolo de tratamiento actual de CRENADECER.

Suplementación minerales y vitaminas

Desde el primer mes de vida se debe suplementar con vitamina D 400 IU/día hasta los 12 meses de edad. Luego de este período, se deben evaluar los niveles de Vitamina D en sangre y ajustar la dosis de suplementación.

La suplementación de hierro se recomienda a partir de los dos meses de vida a una dosis de 2 mg/kg/día.

Cuando se inicie la alimentación complementaria, se debe suplementar con ácidos grasos omega 3 debido a su importancia en las estructuras de la retina y del sistema nervioso central, así como el mejoramiento de las habilidades motoras. Se recomienda que los ácidos grasos omega 3 constituyan entre el 1% y el 3% de las calorías totales, pudiendo ser obtenidos a través del consumo de aceite de soya, canola o pescado.

Protocolo de Seguimiento

El seguimiento clínico y bioquímico de los pacientes con PKU se realizará de manera individualizada, ajustándose a la evolución de cada caso en particular. En este sentido, se establece un esquema de seguimiento como guía, el cual será adaptado según las necesidades específicas de cada paciente.

Clínico y nutricional

En la Tabla 1 se detalla la frecuencia con que se realiza el control clínico y nutricional. Considerando la jerarquía del tratamiento nutricional los controles nutricionales pueden ser más frecuentes.

Bioquímico

El seguimiento bioquímico se realiza en muestra de sangre en papel filtro mediante dosificación de FA y Tir por espectrometría de masa en tándem. La muestra de sangre se realiza con ayuno dependiendo la edad del paciente. En caso de lactantes el ayuno será de 2 o 3 horas y en niños mayores de 4 horas. Se sugiere efectuar la toma de la muestra de sangre siempre a la misma hora del día (Anexo 1).

Esquema de seguimiento bioquímico:

- Semanalmente los primeros 12 meses.
- Cada 15 días hasta los 12 años.
- Mayores de 12 años y adulto mensual.

El esquema podrá variar dependiendo de la adherencia a la dieta y valores de FA.

A su vez, se realizan exámenes anuales de laboratorio, incluyendo hemograma, proteinograma, metabolismo del hierro, vitamina B12, 25 OH vitamina D y aminoácidos cuantitativos en plasma. Estos estudios permitirán evaluar el estado de salud general del paciente y detectar alteraciones que pueda estar asociada con la enfermedad y el tratamiento.

Evaluación Psicológica

Durante el período preescolar, escolar y adolescente (18 meses, 4 años, 6 años y 12 años), se aplicarán pruebas psicológicas acordes a la edad del paciente (ver Tabla 1). Además, se realizará un abordaje familiar de la enfermedad crónica, ofreciendo apoyo y orientación para mejorar la adherencia al tratamiento y fomentar la aceptación del diagnóstico.

Evaluación Neurológica

Se recomienda realizar un examen clínico por parte de un especialista en neuropediatría en las siguientes etapas del desarrollo del paciente: 6 meses, 18 meses y 4 años (ver Tabla 1). Posteriormente, se realizarán nuevos exámenes de forma individualizada según la evolución del paciente y las necesidades específicas de cada caso.

Además, se considerará la realización de otros exámenes complementarios en forma individualizada, como electroencefalograma, ecografía transfontanelar, resonancia nuclear magnética y potenciales visuales y auditivos.

Etapas de transición a la edad adulta

En esta etapa se deben considerar varios factores como la edad cronológica, la maduración neuropsicológica del paciente, la estabilidad de la enfermedad y la aceptación del paciente y la familia.

Se realiza una transición gradual considerando los factores antes mencionados a partir de los 18 años, donde uno de los médicos del equipo pediátrico continúa las consultas con el equipo de adultos hasta la total aceptación del proceso por parte del paciente y de la familia.

Acciones del Equipo de Salud con la Familia

Educación sobre la enfermedad, con especial énfasis en el tratamiento nutricional y técnica de toma de muestra. En estos puntos, el trabajo cotidiano de las nutricionistas y de la licenciada en enfermería son relevantes, algunas de las acciones que deben cumplir son:

- Enseñar a consumir alimentos de bajo contenido de FA y evitar hábitos que no puedan ser mantenidos en el tiempo.
- Estimular el autocontrol a partir de la edad escolar.
- Acompañamiento social de las trayectorias vitales y en etapas de incorporación a los espacios educativos, donde se coordina interinstitucionalmente apuntando a la difusión a nivel de los equipos docentes de las características de la patología, necesidades y cuidados del niño.

Hiperfenilalaninemia No PKU

Cuando los niveles de FA se encuentran entre 120-360 $\mu\text{mol/l}$ el tratamiento nutricional no está recomendado. Sin embargo, es necesario el seguimiento de estos pacientes hasta la adolescencia asegurando que los niveles de FA no suban con el aumento de ingesta de proteínas.

Hiperfenilalaninemia y Embarazo

Toda mujer con HPA que desea embarazarse debe realizar dieta estricta para lograr niveles de toda la gestación.

La HFA materna afecta el desarrollo fetal y el *síndrome de PKU materna* está claramente descrito por Lenke y Levy. El mismo se caracteriza por dismorfias faciales (que recuerdan al síndrome de alcohol fetal), microcefalia, retraso del desarrollo, retraso del crecimiento, dificultades del aprendizaje y malformación cardíaca.

Por estos motivos, es fundamental la planificación del embarazo en toda mujer con PKU y estricto control clínico y bioquímico.

A su vez, las mujeres con PKU pueden amamantar a sus hijos con pecho directo exclusivo siempre que el niño no tenga la enfermedad.

Internación

La PKU es una enfermedad crónica que no suele presentar descompensaciones agudas metabólicas. Existen pocas situaciones en las que se requiere internación, las cuales se realizan en el prestador integral de salud:

- 1- Al momento del diagnóstico: en caso de que la madre requiera apoyo para sostener lactancia materna, asesoramiento para la extracción de leche o dificultades en el cumplimiento de las indicaciones.
- 2- En caso de embarazo: puede ser necesario internación para asegurar niveles estables de fenilalanina dado el riesgo para el feto.
- 3- Mala adherencia a la dieta, al fallo nutricional del paciente y siempre que el problema persista a pesar del abordaje ambulatorio por equipos multidisciplinarios en territorio.

Bibliografía

- 1- Campistol J, Lambruschini N, Vilaseca MA, Cambra FJ, Fusté E, Gómez L. Hiperfenilalaninemia. En: Sanjurjo P, Baldellou A: Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas hereditarias. Editorial Ergon, España. 2010 : 423-439.
- 2- Guía de diagnóstico y tratamiento de la Fenilcetonuria. Couce ML, González-Lamuiño D, Venegas E, Forga M, Morales M. Editorial Ergon, España. 2020.
- 3- MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, Campistol J, Coşkun T, Feillet F, Giżewska M, Huijbregts SC, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, Rocha JC, Romani C, Trefz F, van Spronsen FJ. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jun 30;15(1):171. doi: 10.1186/s13023-020-01391-y. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Sep 1;15(1):230. PMID: 32605583; PMCID: PMC7329487.
- 4- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *Pediatrics* 2001;108:972-982
- 5- Normas para el óptimo desarrollo de Programa de Búsqueda Masiva de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo congénito y otros Errores Innatos del Metabolismo. Ministerio de Salud Chile 2007.
- 6- Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Jerry Vockley, MD, PhD, Hans C. Andersson, MD3, Kevin M. Antshel, PhD, Nancy E. Braverman, MD, Barbara K. Burton, MD, Dianne M. Frazier, PhD, MPH, John Mitchell, MD, Wendy E. Smith, MD, Barry H. Thompson, MD and Susan A. Berry, MD; For the American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee. *Genetics in medicine.* Volume 16. Number 2. February 2014
- 7- Phenylketonuria Scientific Review Conference: State of the science and future research needs. K. M. Camp, M. A. Parisi, P. B. Acosta, G. T. Berry, D. A. Bilder, N. Blau, O. A. Bodamer, J. P. Brosco, Ch. S. Brownj, A. B. Burlina, B. K. Burton, C. S. Chang, P.M. Coates, A. C. Cunningham, S. F. Dobrowolski o, J. H. Fergusonp, T. D. Franklin j, D. M. Frazier, D. K. Grange r, C. L. Greene, S. C. Groft, C. O. Harding, R. R. Howell, K. L. Huntington, H. D. Hyatt-Knorr, I. P. Jevaji, H L. Levy, U Lichter-Konecki , M. Lindegrenw, M. A. Lloyd-Puryear, K. Matalon, A. MacDonald y, M. L. McPheeters, J. J. Mitchell, S. Mofidi, K. D.Moseleyac, Ch. M. Mueller, A. E. Mulbergae, L. S. Nerurkar, B N. Ogata, A. R. Pariser, S. Prasad, G. Pridjian, S. A. Rasmussen, U. M. Reddy, F.J. Rohr , R. H. Singhc, S. M. Sirrsj, S. E. Stremer, D. A. Taglel, S. M. Thompson, T. K. Urvb, J. R. Utz , F. van Spronsen, J. Vockley, S. E.Waisbren, L. S. Weglicki, D. A. White, Ch. B. Whitley, B. S. Wilfond, S. Yannicelli, Justin M. Young. *Molecular Genetics and Metabolism* 112 (2014) 87–122
- 8- The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment – Review. A. M. J. van Wegberg, A. MacDonald, K. Ahring, A. Bélanger-Quintana, N. Blau, A. M. Bosch, A. Burlina, J. Campistol, F. Feillet, M. Giżewska, S. C. Huijbregts, S. Kearney, V. Leuzzi, F. Maillot15, A. C. Muntau, M. van Rijn, F. Trefz, J. H. Waltherx and F. J. van Spronsen. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017 12:162.
- 9- Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Alteraciones de la B oxidación del Sistema carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A: Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas hereditarias. Editorial Ergon, España. 2010: 423- 439.
- 10- Couce ML, Sánchez-Pintos P, Diogo L, et al. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. *Orphanet journal of rare diseases* 2013, 8:102.
- 11- Lund AM, Skovby F, Everard H, Christensen M, Christensen E. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inherit*
- 12- Megados. 2010, 33 (5):495-500.

- 13- Mason E, Hindmarch CH, Hindmarch K. Medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Endocrinol Diab ME* tab. 2023, 1-11.

Anexos

Anexo 1: Procedimiento para toma de muestra de sangre de talón para PNN

Materiales:

- Alcohol
- Algodón
- Guantes
- Lanceta
- Cinta Adherente
- Soporte para secado de muestra
- Tarjeta

<p>El área rayada indica la zona adecuada para la punción.</p>	
<p>1. Solicitar a la madre que coloque al bebé en posición vertical con uno de los pies descubierto. (mantener el pie cubierto hasta último momento)</p>	
<p>2. Masajear suavemente el talón para facilitar la punción. Desinfectar con alcohol el talón.</p>	
<p>3. Puncionar el talón con la lanceta y descartar la primera gota.</p>	
<p>4. Presionar suavemente el talón para dejar formar la gota de sangre completamente.</p>	
<p>5. Apoyar el papel en la punta de la gota de sangre y permitirle difundir. Asegurarse de que la gota atravesó el papel de ambos lados. Repetir el procedimiento para obtener al menos cuatro gotas.</p>	

<p>6. Dejar secar la muestra al menos cuatro horas en los soportes adecuados, en posición horizontal, lejos de fuentes de calor.</p>	
<p>7. Completar los sobres de envío de la muestra con los datos de la madre y de la maternidad. Enviarlos por correo al Programa.</p>	

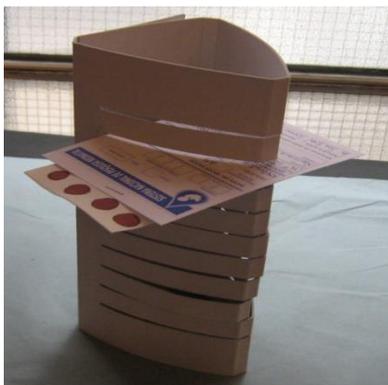
Consideraciones importantes para la toma de muestra

- Para la toma de muestra es importante que el recién nacido haya ingerido alimento que contenga proteína (como leche materna o complemento con contenido proteico). Dicha muestra debe extraerse tras las 40 horas de nacido y antes de la próxima toma de alimento.
- Previo a realizar la toma de muestra, es importante completar en forma clara todos los datos requeridos en ambas caras de la tarjeta. Dado que el tratamiento con ciertos fármacos puede interferir en el análisis, es fundamental indicar la medicación que recibió o reciben la madre y el bebé.
- Todas las tarjetas que entren dentro del criterio “MUESTRAS NO VALIDAS”, serán rechazadas y se solicitará nueva muestra a la maternidad.
- Toda solicitud de nueva muestra implica demora en el diagnóstico final, de allí la importancia de la correcta toma de la muestra inicial.

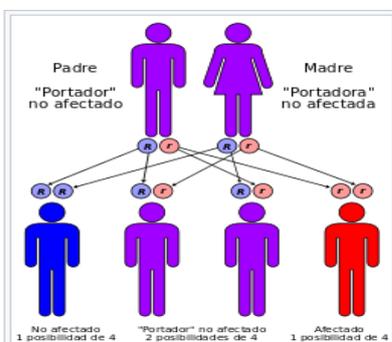
A tener en cuenta:

- Restos de alcohol pueden diluir la muestra y afectar indirectamente los resultados.
- Apretar o exprimir la zona de punción puede causar hemólisis y pasaje de fluido tisular a la muestra.
- Si la muestra se contamina porque entra en contacto con agua, con fórmulas alimenticias, con soluciones antisépticas, etc., debe ser descartada y repetirse.
- Dejar secar la tarjeta en el secador por lo menos dos horas.
- Se debe guardar la tarjeta en el sobre sólo cuando la misma esté completamente seca.
- Un secado insuficiente o en condiciones inadecuadas afecta el resultado de la determinación.
- Si al niño se le realiza una punción venosa para otro examen, se pueden descargar desde la jeringa (sin la aguja), 4 gotas en la tarjeta, sin necesidad de puncionar el talón. No usar la sangre descargada en un tubo porque los anticoagulantes alteran el resultado del examen.
- En recién nacidos que han recibido transfusión previa a la toma de muestra para pesquisa, esperar 8 días para una segunda toma de muestra.
- Siempre que se realice una segunda toma es esencial que el recién nacido esté con ayuno habitual (realizar toma de muestra previo a su alimentación).

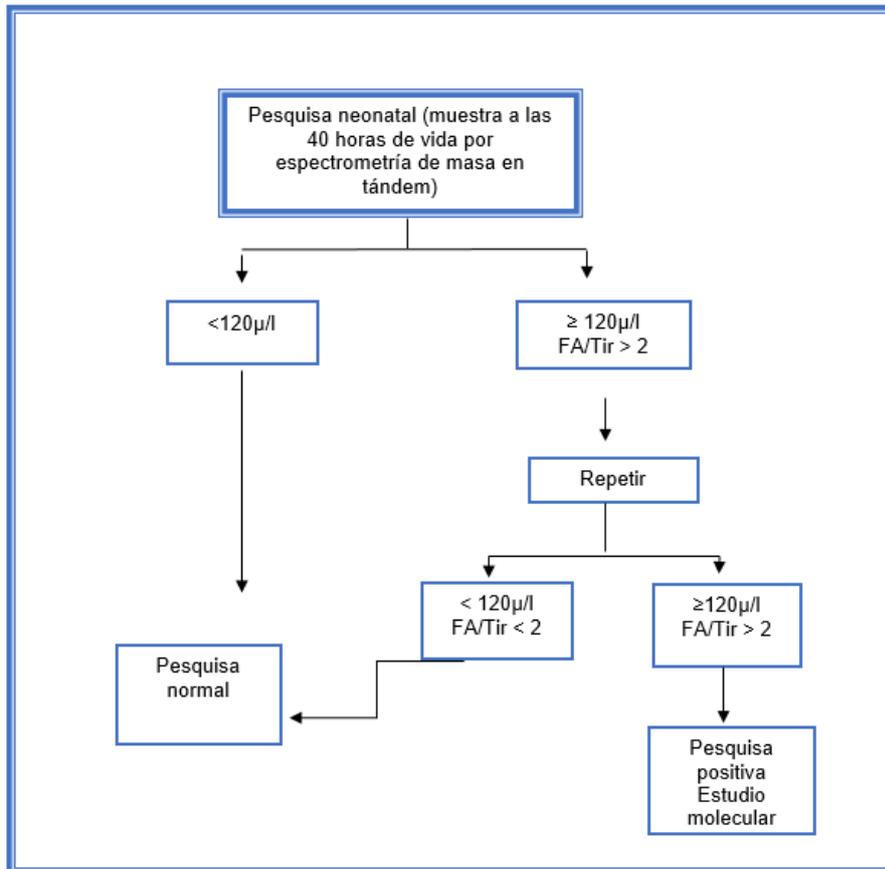
Anexo 5: Secador de tarjeta



Anexo 6: Mecanismo de Herencia Autosómica Recesiva



Anexo 7: Algoritmo diagnóstico hiperfenilalaninemia en Uruguay



Tablas

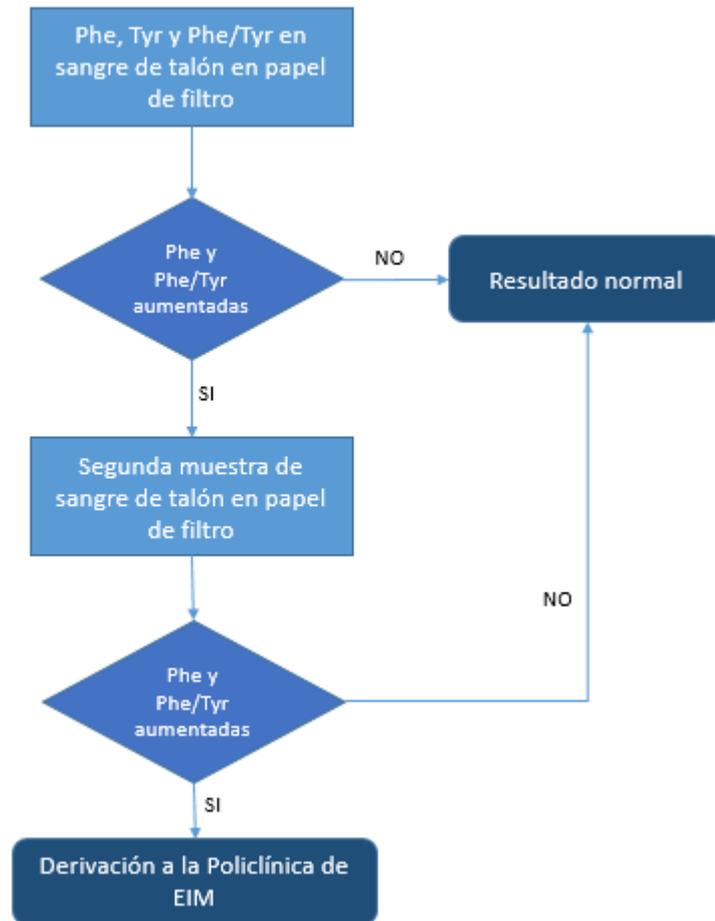
Tabla 1: Seguimiento clínico, nutricional, bioquímico de PKU

*Nivel bioquímico óptimo 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (2-6 mg/dl) hasta los 12 años. < 600 $\mu\text{mol/l}$ en > 12 años.

**Hemograma, proteinograma, metabolismo del hierro, dosificación de Vit B12, 25 OH Vit D y aminoácidos plasmáticos

	<u>Control clínico y nutricional</u>	<u>Control bioquímico*</u>	<u>Control neurólogo</u>	<u>Exámenes de sangre</u> **	<u>Aplicación de test psicológicos</u>
<6 m	C/15d	Semanal			
6-12 m	Mensual	Semanal	A los 6 meses	Anual	
12-24 m	Bimensual	C/15 días	A los 18 meses	Anual	Preescolar
2-12 años	C/4-6m	C/15 días	A los 4 años	Anual	Escolar y adolescencia
Adultos	Anual	Mensual	Individualizada	Anual	

Flujograma



Modificaciones

Versión	Fecha	Modificación
001	01/2024	Versión inicial

Firmas

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
Dra. Aida Lemes. Médico Genetista. Especialista en Errores Innatos del metabolismo. Presidenta de la Sociedad Latinoamericana de Errores Innatos del Metabolismo	Lic. Enf. Ana Saulis	Dra. Ana Papuy
Dra. Cristina Zabala. Médico Pediatra. Ex. Prof. Adj. de clínica Pediátrica.	Dra. Camila Volij IECS	Dra. Analía Lopez IECS
Dr. Alfredo Cerisola. Neuropediatra. Prof. Agdo. De neuropediatria. Presidente de la Academia Iberoamericana de Neuropediatria	Lic. María Celeste Rivas IECS	
Dra. Verónica González. Médico Pediatra	Dra. Diana Fariña	
Lic. en Enfermería Angela Cabrera.		
Lic. Nutrición Laura Fernández		
Lic. Nutrición Mariana Ruggiero		
Lic. Trabajo Social Silvia Méndez		