

## Modelo chileno de seguimiento a largo plazo para fenilcetonuria (PKU)

Prof. M.Sc. Verónica Cornejo,<sup>1</sup> Lic. Gabriela Castro,<sup>1</sup> Lic. Eloina Fernández,<sup>1</sup> Dr. Juan Francisco Cabello,<sup>1,2</sup> Dra. Erna Raimann,<sup>1</sup> Ps. De la Parra A,<sup>1</sup> TM.Betta Katherine,<sup>1</sup> Dra. Carolina Arias,<sup>1</sup> Dra. Pilar Peredo,<sup>1</sup> Bqco. Alf Valiente,<sup>1</sup> Dra. Marta Colombo<sup>2</sup>

### RESUMEN

El programa de pesquisa neonatal en Chile se inició en 1984 a través de un convenio entre el Ministerio de Salud y el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), de la Universidad de Chile, a fin de realizar un plan piloto para la detección neonatal de fenilcetonuria (PKU) en el área central de Santiago. En 1989 el INTA, en conjunto con el Servicio de Salud Occidente de Santiago en su área rural, se inició un programa para el diagnóstico neonatal de PKU e hipotiroidismo congénito (HC), que abarcó al 20% de la población de recién nacidos (RN) del país; se halló una incidencia para la PKU de 1:14,640 RN y de 1:2000 RN para HC, hallazgos que permitieron establecer una relación costo-beneficio favorable, validando su implementación como programa Nacional. En 1992 el Ministerio de Salud de Chile dictaminó el inicio del programa de pesquisa neonatal para PKU e HC, para 1998 se logró cubrir a todo el país.

El INTA es el Centro de Referencia Nacional para la confirmación diagnóstica y para realizar el tratamiento a largo plazo de los pacientes con PKU e HC. El programa de seguimiento consiste en realizar evaluaciones médicas, nutricionales, neurológicas psicológicas y bioquímicas en forma periódica para lograr un crecimiento y desarrollo normales.

A la fecha se han diagnosticado 184 niños con PKU clásica o moderada; todos están en el programa de seguimiento estricto.

**Palabras clave:** Fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, pesquisa neonatal, centro de referencia nacional.

### ABSTRACT

Chilean newborn screening program began in 1984 through of a covenant between the National Ministry of Health and the Chilean University through its Institute of Nutrition and Food Technology (INTA) with the aim of implementing a pilot study for neonatal detection of phenylketonuria (PKU) in Santiago's central area. In 1989 a program for neonatal diagnosis of PKU and congenital hypothyroidism (HC) was initiated by INTA along with Santiago's occidental health ministry rural area, which covered 20% of newborn population. PKU and HC had an incidence of 1:14,640 and 1:2000 living newborns respectively. These findings allowed the establishment of a favorable cost/benefit ratio which validated the implementation of a program with National character. In 1992 the Chilean Ministry of Health ruled the initiation of PKU and HC newborn screening program and by 1998 the coverage across the country was achieved.

INTA is the National Reference Center for confirmation and long term treatment for PKU and HC patients. A follow-up program consists of medical, nutritional, neurological and psychological outcome evaluations as well as periodic biochemical testing in order to guarantee normal patient growth and development.

To date 184 children have been diagnosed with classic or moderate PKU, all of them follow a strict monitoring program.

**Key words:** Phenylketonuria, congenital hypothyroidism, neonatal screening, national reference center.

<sup>1</sup> Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso.

Correspondencia: Dra. Verónica Cornejo. Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile. vcornejo@inta.uchile.cl

Recibido: julio, 2012. Aceptado: octubre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Cornejo V, Castro G, Fernández E, Cabello JF y col. Modelo chileno de seguimiento a largo plazo para fenilcetonuria (PKU). Acta Pediatr Mex 2012;33(6):301-307.

**L**a historia del programa de pesquisa neonatal en Chile se inicia en el año 1984 a través de un convenio entre el Ministerio de Salud y el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, para realizar un plan piloto para la detección neonatal de fenilcetonuria (PKU) en el área central de Santiago, con el objetivo de analizar y conocer la factibilidad de implementar este tipo de programas en Chile<sup>14</sup>. En 1988 se publicó un estudio donde se estableció que la edad de diagnóstico para la

PKU era en promedio de tres años 11 meses, cuando ya existía un retraso mental<sup>1</sup>.

Considerando la urgencia de comenzar el diagnóstico temprano de PKU, en 1989 el INTA, en conjunto con el Servicio de Salud Occidente de Santiago en su área rural, inició un programa para el diagnóstico neonatal de PKU e hipotiroidismo congénito (HC), abarcando al 20% de la población de recién nacidos (RN) del país. Los resultados fueron categóricos; se halló una incidencia para la PKU de 1:14,640 RN y de 1:2,000 RN para HC, hallazgos que permitieron establecer una relación costo-beneficio favorable, validando su implementación como programa Nacional<sup>2</sup>.

En 1992 el Ministerio de Salud de Chile dictaminó el inicio del programa de pesquisa neonatal para PKU e HC, que se implementó progresivamente en las 13 regiones en que se divide geográficamente nuestro país. Pero fue hasta en 1998, cuando el programa logró cubrir a todo el país<sup>3</sup>.

Después de 20 años de programa se han diagnosticado 184 casos con PKU moderada o clásica con una incidencia aproximada de 1:20,000 RN<sup>4</sup>.

El INTA es el Centro de Referencia Nacional para la confirmación diagnóstica y para realizar el tratamiento a largo plazo. Todo niño en quien se confirma una PKU ingresa al programa de seguimiento que consiste en realizar evaluaciones médicas, nutricionales, neurológicas psicológicas y bioquímicas en forma periódica para lograr un crecimiento y desarrollo normales<sup>5,6</sup>. Basándonos en nuestra experiencia y para unificación de criterios se creó un protocolo de seguimiento cuyo objetivo es: lograr un óptimo crecimiento y desarrollo, mantener el nivel plasmático de fenilalanina (Phe) dentro de límites que prevengan el retraso mental y un nivel plasmático de TIR en límites adecuados y fomentar anabolismo<sup>7</sup>.

## PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

### Metas del control metabólico

*Nivel plasmático de Phe:* Mantener valores en sangre entre 2 a 8 mg/dL (121 a 480 uM), los que varían según edad (Cuadro 1).

*Nivel plasmático de tirosina:* Mantener niveles entre 1- 1.8 mg/dL (55 y 100 uM). Con niveles bajo <0.8 mg/dL (55 uM), iniciar suplementación en forma libre (300 - 600 mg/día) y evaluar un mes después con acilcarnitina y ajustar dosis.

**Cuadro 1.** Control de fenilalanina permitido en niños con Phe en seguimiento

Grupo de edad	Control metabólico (mg/dL)
Recién nacidos a 12 meses	2 - 4
1 a 8 años	2 - 6
Sobre 8 años	2 - 8

La muestra es tomada entre 2 a 4 horas postprandial

## TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE INICIO

### Medición de Phe en sangre al diagnóstico

- Bajo 6 mg/dL (<360 uM): se mantiene lactancia materna exclusiva, con controles de Phe en sangre total semanalmente, si los valores se incrementan, se restringe la ingesta de proteínas, modulando la leche materna o fórmulas maternizadas.
- Entre 6 y 10 mg/dL (360-600 uM): se realiza restricción de ingesta de FA. Para ello se estima el volumen total de líquidos (150 mL/kg/día, según la ingestión diaria recomendada (*Recommended Dietary Intake: RDIs*), y se entrega un 50% del volumen como leche materna (Cuadro 2) o fórmula maternizada y un 50% como fórmula libre de Phe. Se evalúan valores de Phe en sangre semanalmente, si estos aumentan se inicia dieta restringida en Phe<sup>8</sup>.
- Sobre 10 mg/dL (>600 uM): suspensión inmediata de la lactancia materna, de fórmula maternizada o de ambas. Se estima volumen de líquido (150 mL/kg/día) indicando todo el volumen diario como fórmula especial libre de Phe (ocho tomas, cada tres horas). Despues de cinco a siete días, si el valor del aminoácido ha descendido bajo 10 mg/dL (< 600 uM), se reintroduce la ingesta de

**Cuadro 2.** Consumo de leche materna según edad y crecimiento en diferentes percentiles

Edad (meses)	Leche humana (ml) (percentil 50 <sup>th</sup> )	Leche humana (ml) (percentil 5 <sup>th</sup> – 90 <sup>th</sup> )
0.2	640	510 – 740
0.5	660	530 – 780
1.0	700	560 – 840
2.0	750	610 – 920
3.0	830	670 – 1000
4.0	900	720 – 1060
5.0	940	760 – 1160
6.0	1000	790 – 1200

Fuente: Cornejo y cols<sup>9</sup>

Phe a través de leche materna combinada con fórmula especial, siempre manteniendo primero la entrega de fórmula sin Phe y luego lactancia materna.

**Energía:** Aportar según recomendaciones de la RDI, considerando siempre que se mantenga una relación de 150 kcal no proteicas por gramo de nitrógeno. Se pueden usar maltodextrina y aceite vegetal (aceite de canola), de preferencia con ácidos grasos esenciales que contengan ácido docosahexaenoico (DHA), para completar 120 a 150 kcal/kg/día y para promover el anabolismo.

## TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE SEGUIMIENTO

### Prescripción de Phe

- Cuando el nivel plasmático de Phe está bajo los 6 mg/dL (360 uM/L) se introduce la Phe en la dieta.
  - El aporte de dicho aminoácido dependerá del nivel plasmático que tenga el niño después de la suspensión, basándose en las recomendaciones establecidas (Cuadro 3).
- La evolución se observa cada siete días, vigilando que exista un adecuado crecimiento pondoestatural.
- Si el nivel plasmático de Phe es menor a 2 mg/dL (<60 uM) se aumenta el aporte del aminoácido en 50 mg/día, si es mayor a 6 mg/dL (>360 uM) se disminuye la ingesta en

30 mg de Phe/día.

- Cada cambio en la alimentación va seguido de una evaluación del valor de Phe (siete días después) para hacer ajustes en la indicación.
- Aplicar encuesta de recordatorio de 24 h y realizar cálculo de ingesta actual, lo más cercano a la medición del valor de Phe <sup>9</sup>.
- Entre el tercer y quinto mes de vida, hay una desaceleración en el crecimiento, por lo que se debe reducir discretamente el aporte de Phe y ajustarlo a cada caso, si el valor aumentó sin causa aparente. Si el niño espontáneamente deja de tomar una fórmula durante la noche, se deberá disminuir el número de tomas, manteniendo el mismo aporte de Phe y otros nutrientes y reevaluar nivel en siete días.
- Al quinto mes de vida, se inician jugos y papillas de frutas. Se indica una colación de media mañana en sustitución a una toma de leche. En esta etapa no se cuantifica el aporte de Phe de las frutas por su bajo contenido.
- Considerando que la dieta prohíbe el consumo de alimentos de origen animal (cuadro 4), al sexto mes se inicia la primera comida sólida solo en base a vegetales. Inicialmente se considera una ingesta de 100 mg de Phe aportado por almuerzo y colación de mañana,

**Cuadro 3.** Recomendación de nutrientes en PKU

Edad	Fenilalanina (mg/kg)	Tirosina (mg/kg)	Proteína (gr/kg)	Energía (kcal/kg)	Líquido (ml/kg)
<b>Lactantes</b>					
0 – 3 m	25-70	300-350	3.5-3.0	95- 145	160-135
3 – 6 m	20-45	300-350	3.5-3.0	95- 145	160-130
6 – 9 m	15-35	250-300	3.0-2.5	80-135	145-125
9 – 12 m	10-35	250-300	3.0-2.5	80-135	135-120
<b>Niñas/os (años)</b>					
1-4	200-400	1.72-3.0	> 30	900-1800	900-1800
4-7	210-450	2.25-3.5	>35	1300-2300	1300-2300
7-11	220-500	2.55-4.0	>40	1650-3300	1650-3300
<b>Mujeres</b>					
11-15	250-750	3.45-5.0	>50	1500-3000	1500-3000
15-19	230-700	3.45-5.0	>55	1200-3000	1200-3000
> 19	220-700	3.75-5.0	>60	1400-2500	2100-2500
<b>Hombres</b>					
11- 15	225-900	3.38-5.5	>55	2000-3700	2000-3700
15- 19	295-1100	4.42-6.5	>65	2100-3900	2100-3900
> 19	290 1200	4.35-6.5	>70	2000-3300	2000-3300

Fuente: Nutrition support protocols<sup>10</sup>

**Cuadro 4.** Alimentos permitidos y prohibidos en PKU

Prohibidos	Permitidos libres	Controlados
Carnes, pescados, mariscos, huevos, leche y derivados, pan, pastelería, frutos secos, leguminosas, aspartame y todo alimento que los contenga.	Azúcar, aceite, margarinas vegetales, jugos de fruta en polvo, maicena, alimentos a proteícos, condimentos.	Cereales, papas, verduras, frutas, colados infantiles sin alimentos prohibidos.

- cantidad que debe ser incluida dentro del total de Phe indicada. Enseñar a la madre (u otro miembro de la familia) a calcular la cantidad de Phe aportada por los alimentos. Para facilitar esta actividad se debe entregar una tabla de contenido de Phe de los alimentos <sup>10</sup>.
- Al noveno mes de edad se indica la segunda comida sólida. Se debe reducir el aporte de Phe proveniente de la leche materna, de las fórmulas infantiles o de ambas, para aumentar la proveniente de alimentos (vegetales y frutas). Se indican 200 mg de Phe al día, que se van modulando de acuerdo a la tolerancia del niño y al nivel plasmático del aminoácido. Se indican tres tomas de leche, dos comidas y una colación de media mañana <sup>11</sup>.
  - Al año de edad la recomendación de ingesta de Phe se establece según las recomendaciones por edad y el nivel plasmático de este aminoácido. Se debe cambiar la consistencia de los alimentos. Después de los 15 meses aparecen los molares, por lo que se deben incorporar alimentos picados entre los 12 y 18 meses y después de esta edad, enteros o picados. Los alimentos a proteícos, constituyen una excelente herramienta para el tratamiento de estos pacientes, ya que permiten aumentar el volumen y favorecen la adherencia a la dieta.

#### Indicación de Phe durante episodios de estrés fisiológico

- La vacunación debe ser aplicada cuando el valor de Phe es igual o inferior a 2 mg/dL ( $\leq 60$  uM), ya que inducen aumento del nivel plasmático por el catabolismo proteico que provocan. Si el valor de Phe está sobre 4 mg/dL ( $>240$  uM), se debe disminuir la ingesta de Phe en un 15% y después de una semana reevaluar el nivel del aminoácido en sangre.
- En presencia de cuadros infecciosos, reducir la ingesta de Phe en un 15%, ya que el nivel del aminoácido tiende a aumentar independientemente de la dieta. Aumentar el aporte de energía en un 10% sobre la ingesta habitual

(a partir de maltosa dextrina o aceite vegetal) para evitar catabolismo. Mantener un nivel adecuado de hidratación y balance electrolítico, empleando sales de rehidratación oral cuando corresponda.

- Si valor de Phe está sobre 8 mg/L (480 uM), se debe suspender ingesta de Phe y dar solo fórmula libre de dicho aminoácido. Reiniciar la introducción de Phe en un 50% de la prescripción, una vez que el nivel haya descendido bajo 6 mg/L (360 uM/L).

#### Prescripción de proteína

- Se comienza con un aporte proteico de 1.5 a 1.8 g/kg/día y se va aumentando progresivamente hasta cubrir 2.5 a 3.0 g/kg/día.
- Al inicio el 50% de las proteínas proviene de fórmula sin Phe, debido a que los niños están recibiendo leche materna o fórmulas infantiles. Posteriormente se incrementa al 70% o a un 80% y se transforma en la única fuente de proteínas de alto valor biológico.
- Los requerimientos de proteína se aumentan en los períodos de crecimiento acelerado, por lo que se debe incrementar la cantidad de la fórmula sin Phe, ya que es la única fuente de proteínas de alto valor biológico.

#### Prescripción de energía

- En los primeros 12 meses de vida se requieren entre 100 y 120 kcal/kg/día. Se recomienda complementar con maltosa dextrina y aceites vegetales de preferencia las que contengan ácidos grasos omega 3 ( $\alpha$ -linolénico o DHA), para promover el anabolismo.
- A partir del año de vida las recomendaciones se basan en la RDI, ajustándolas al estado nutricional de cada niño.
- Una ingesta inadecuada de energía puede retrasar o detener el crecimiento, bajas de peso y/o reducir el nivel de transferrina plasmática. La pérdida de peso puede elevar el nivel plasmático de Phe, como resultado del catabolismo proteico endógeno.

### Prescripción de líquidos

- En los primeros meses de vida se calcula 150 mL/kg/día, posteriormente se mantiene una aporte de 1,5 mL por caloría ingerida hasta la adolescencia. En adultos se calcula 1 mL por caloría ingerida.
- Cuando se eleva la temperatura corporal y hay vómitos o diarrea, los requerimientos de líquidos se deben incrementar.

### Control bioquímico

- Anualmente se deben evaluar: perfil bioquímico, perfil lipídico, hemograma y niveles de tirosina, durante los dos primeros años, posteriormente, cada dos o tres años, lo que dependerá de la evolución del niño.
- La frecuencia para la evaluación de los niveles plasmáticos de Phe y tirosina se realiza según la edad (Cuadro 5).

**Cuadro 5.** Frecuencia de control de fenilalanina en niños PKU en seguimiento

Grupo etáreo (años)	frecuencia control de valor de fenilalanina (Phe)
< 1	cada 7 días
1 a 2	cada 15 días
> 2	cada mes

### Suplementación de minerales y vitaminas

Desde el primer mes vida:

Vitamina D: La dosis recomendada de 400 UI/d el primer año y luego 600 UI/d permanentemente. Aquellos lactantes que reciben fórmula fortificada con vitamina D en volúmenes superiores a 500 ml/día podrían no requerir suplementación y se recomienda una encuesta nutricional para establecer el rango de suplementación. En caso de no ser posible el uso diario, se recomiendan 2 dosis de 100,000 UI durante el primer año de vida, al mes y a los 6 meses <sup>11</sup>. En Chile por estar ubicado al extremo sur del mundo (latitud sur de 17° al 53°), es necesaria la suplementación farmacológica en lactantes para cubrir las recomendaciones.

Hierro: En niños prematuros y de bajo peso al nacer, suplementar con 1 a 2 mg/kg/día y en niños con peso de nacimiento bajo 2,000 g (2 mg/kg/día) <sup>11</sup>. En niños alimentados con leche materna, al cuarto mes de vida se debe iniciar suplementación de hierro (6 mg/día en el primer semestre de vida y 10 mg/día hasta los tres años).

Zinc: a partir del cuarto mes, suplementar con 5 mg/día durante el primer año y después con 10 mg/día hasta los tres años, posteriormente con 15 mg/día.

Ácidos grasos esenciales: Desde el primer mes se debe suplementar con ácidos grasos omega 3 por su importancia en estructuras de la retina y del sistema nervioso central (SNC). Aportar entre 1 y 3% de las calorías totales como ácido linoléico (aceite de maíz, maravilla, pepa de uva etc.) y el 1% como ácido alfa linolénico (aceite de soya o de canola), y como fuente de DHA usar aceite de pescado (150 mg/día) <sup>12</sup>.

Desde los 12 meses: se recomienda suplementar con 400 mg calcio/día, En la adolescencia aumentar a 800 mg/día, ya que en esta etapa de la vida ocurre la mayor fijación de calcio óseo, formándose en este periodo un tercio de la masa ósea de adulto. En individuos con PKU se han observado densitometrías óseas más bajas en relación a un grupo control <sup>13-15</sup>.

### Educación

- La educación nutricional se enfoca al establecimiento de buenos hábitos desde un inicio. Se debe variar la dieta del lactante para introducir la mayor cantidad de sabores y texturas, dado que la alimentación de los niños con PKU se basa principalmente en frutas y verduras.
- Se debe confeccionar material específico para apoyar la educación dirigida a la madre y el núcleo familiar.
- Insistir en enseñar a consumir alimentos de bajo contenido de Phe y a no establecer hábitos alimentarios que no puedan ser mantenidos en el tiempo (ej.- probar alimentos prohibidos).
- Desde los diez años se inician talleres de autocontrol cuyo objetivo es enseñar a preparar la fórmula sin Phe, calcular la ingesta de Phe y, relacionarlo con los niveles en sangre. Además en toda mujer PKU, entregar información clara y precisa para prevenir síndrome de PKU materna.

### EXPERIENCIA CHILENA DEL SEGUIMIENTO DE PACIENTES PKU

A la fecha se han diagnosticado 184 niños con PKU clásica o moderada; todos están en el programa de seguimiento estricto en el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile.

Del total, 98 son hombres y 86 mujeres, con una promedio de edad de diagnóstico de  $18 \pm 9.5$  días de vida y niveles de Phe iniciales promedio de  $18.8 \pm 37.2$  mg/dL (límites 57.0 a 6.4 mg/dL).

La edad actual fluctúa entre los 20 años a un mes de vida (Cuadro 6). Todos los pacientes se encuentran en tratamiento nutricional con una dieta restringida en Phe, con aporte de proteínas de las cuales entre 60 y 80% proviene de la fórmula sin Phe.

**Cuadro 6.** Grupos de edad de pacientes con PKU de Chile

Edad (años)	PKU (n)
0-1	16
1,1- 5	46
5,1 – 11	61
11,1 – 15	30
15,1 – 18.0	24
18,1 y más	7

El estado nutricional del 75% es normal; el 8% tiene sobrepeso; el 12.5 tiene obesidad y 4.5% tiene peso bajo.

El protocolo considera un buen control metabólico cuando los valores de Phe en sangre son inferiores a 8.5 mg/dL ( $< 510$  uM). Al evaluar el grupo completo se pudo determinar que 88% de los niños tenían una buena adherencia al tratamiento, y los valores de Phe eran inferiores a 8.5 mg/dL. Un 8% del total tuvo un control moderado, con valores promedio de 8.5 a 10 mg/dL (510-600 uM). Un 4% tenía baja adherencia a la dieta, ya que sus valores de Phe en sangre estaban entre 10 y 14 mg/dL (600 – 840 uM).

El protocolo considera realizar evaluaciones psicométricas periódicamente, utilizando la escala de Bayley en menores de 36 meses. Del total de niños menores de 36 meses el promedio de coeficiente de desarrollo mental (MDI) fue de  $92.3 \pm 11.4$  en menores de 12 meses y en niños mayores de  $84.7 \pm 14$  puntos (límites de normalidad entre 85 a 115).

En niños mayores se utiliza la escala psicométrica de Wechsler (WISC, WAIS). En este grupo se encontró un coeficiente intelectual total (CIT) promedio en preescolares de  $98 \pm 12.5$ ; en escolares,  $92.8 \pm 10.6$  y en adolescentes,  $91.6 \pm 3.5$ . La clasificación en base a los límites fue: normal promedio, CI 90 a 110; normal lento,

CI 80 a 89; normal superior, CI 110 a 120; límitrofe, CI 70 a 79; deficiencia intelectual leve, CI 55 a 69.

Actualmente el INTA ha implementado un policlínico para adolescentes con PKU desde los diez años de edad, de los cuales 34 son mujeres y 39 varones.

El grupo de 34 niñas PKU tiene en promedio  $13.4 \pm 2.2$  años de edad con nivel de Phe en sangre de  $8.5 \pm 2.9$  mg/L ( $510 \pm 174$  uM). La ingesta de Phe promedio fue de  $12.9 \pm 9$  mg/kg/día, ingesta asociada a una PKU clásica ( $\leq 20$  mg Phe/kg/día)<sup>8</sup>. Reciben un total de  $57.9 \pm 16$  g/día de proteínas, de los cuales  $40.9 \pm 7.6$  g/día son proteínas proveniente de la fórmula sin Phe, cubriendo un 70% del total de proteínas diarias. La ingesta de calorías promedio fue de 1,848 cal/día, El aporte de calcio estaba en un 114% sobre recomendación de la RDI, para el zinc de un 137% y de un 150% de hierro.

El 73.4% de la muestra tuvo un índice de masa corporal (IMC (kg/m<sup>2</sup>)) en rango de normalidad, 12.5% era sobre peso y 10.9 tenían obesidad. Al evaluar el desarrollo cognitivo, mediante la escala de WISC-R, el 90% tiene un CI normal.

El grupo de mujeres adolescentes entre 14 y 18 años está conformado por 17 mujeres con PKU. En este grupo el objetivo es lograr un buen control metabólico y prevenir el síndrome de PKU materna; por ello se mantienen controles médicos, nutricionales, psicométricos periódicos. El valor de Phe en sangre se mide mensualmente y se debe mantener entre 2 y 4 mg/dL (120 a 240 uM). La fórmula láctea especial es subvencionada por el Ministerio de Salud de Chile hasta los 18 años de edad, y en mujeres PKU cubre toda la etapa pre concepcional y durante el embarazo. Se enfatiza que el autocontrol es esencial para lograr prevenir los efectos deletéreos que tiene la Phe sanguínea sobre el feto<sup>13</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Colombo M, Troncoso L, Raimann E, Perales C.G, Barros T, Cornejo V. Diagnóstico de Fenilketonuria en Chile. Rev Chil Ped 1988;59:235-9.
- Cornejo V, Raimann E, Moraga M, Colombo M. Programa de rastreo neonatal de fenilketonuria. Rev Chil Ped 1990;61:309-12.
- Cornejo V. Normas para el óptimo desarrollo de programas de búsqueda masiva de Fenilketonuria (PKU), e Hipotiroidismo Congénito (HC) y otros errores congénitos del metabolismo. Editorial Ministerio de Salud, División de Prevención y Control de Enfermedades. República de Chile: Norma general técnica nº 93; 2007. p. 1-59.

4. Cornejo V, Raimann E, Cabello JF, Valiente A, Becerra C, Opazo M, Colombo M. Past, present and future of newborn screening in Chile. *J Inherit Metab Dis* 2010; DOI 10.1007/s10545-010-9165-8.
5. Cornejo V, Raimann E, Colombo M. Implementación y desarrollo de los programas de detección neonatal. In: Colombo M, Cornejo, E, Raimann E (eds). *Errores innatos en el metabolismo del niño*. Chile: Universitaria; 2010. p. 365-76.
6. van Spronsen FJ, Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: The need for a new guideline. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(6):673-9.
7. Cornejo V, Raimann E. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. En: *Errores innatos en el metabolismo del niño*. Eds. Colombo M, Cornejo V, Raimann E. 3ra Ed. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 2010. p.65-72.
8. Cornejo V, Manríquez V, Colombo M, Mabe P, Jiménez M, De la Parra A, Valiente A, Raimann E. Fenilquetonuria de diagnóstico neonatal y lactancia materna. *Rev Med Ch* 2003; 131:1280-7. (IF: 0.271).
9. Nutrition support protocols. 4ta edition. protocol 1. Phenylketonuria (PKU). 2001. p. 1-32.
10. Castro G. Tesis de posgrado en enfermedades crónicas no transmisibles de origen nutricional. *Confección de un instrumento nutricional para el tratamiento de la Fenilquetonuria*. Tesis para optar al título de Especialista en enfermedades crónicas no transmisibles de origen nutricional, INTA, Universidad de Chile, Santiago, 2005.
11. Guía de alimentación del niño(a) menor de 2 años hasta la adolescencia, Gobierno de Chile, Ministerio de Salud, Departamento de nutrición y ciclo vital, División de prevención y control de enfermedades. 2005. p. 25-7.
12. Beblo S, Reinhardt H, Demmelmair H, Muntau AC, Koletzko B. Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor skills in children with phenylketonuria. *J Pediatr* 2007;150(5):479-84.
13. Peredo P, Raimann E, Cataldo X, Gallardo G, Cornejo V. Síndrome de Fenilquetonuria Materna: un nuevo desafío para Chile. *Rev Chil Nutr* 2010;37(1):111-7.