

Aplicación del protocolo de actuación para embarazadas con fenilcetonuria clásica: tres gestaciones con éxito

L. Gómez López¹, A. Gutiérrez Sánchez¹, N. Lambruschini Ferri¹, B. Pérez-Dueñas², E. Fusté³, M.A. Vilaseca Buscà⁴, J. Campistol Plana²

Unidad de Seguimiento de la Fenilcetonuria. ¹Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición.

²Servicio de Neurología. ³Servicio de Psicología. ⁴Laboratorio de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitari «Sant Joan de Déu». Esplugues (Barcelona)

Resumen

El síndrome de fenilcetonuria materna (SFM) aparece en hijos de madres afectadas por hiperfenilalaninemia grave o moderada con concentraciones plasmáticas elevadas de fenilalanina (Phe) durante los meses previos y/o la gestación. Cursa con malformaciones similares al síndrome alcohólico fetal y es especialmente frecuente la aparición de microcefalia y retardo mental y del desarrollo. La planificación y los controles estrictos de Phe durante el embarazo son fundamentales para evitar la aparición de SFM. Presentamos un protocolo de seguimiento y nuestra experiencia en tres embarazos que han finalizado con éxito.

Abstract

Title: Application of a protocol for pregnant women with classic phenylketonuria: three successful pregnancies

Maternal phenylketonuria syndrome (MPS) occurs in children whose mothers have severe or moderate hyperphenylalaninemia and present high plasma phenylalanine levels during the months prior to and/or throughout pregnancy. MPS presents with malformations similar to those associated with fetal alcohol syndrome, the most common of which are microcephaly, congenital heart defects and mental and developmental retardation. Planning and strict control of phenylalanine levels during pregnancy are essential for the prevention of the development of MPS. We present a follow-up protocol and our experience with three successful pregnancies in women with phenylketonuria.

Palabras clave

Fenilcetonuria materna, cardiopatía congénita, microcefalia

Keywords

Maternal phenylketonuria, congenital heart defects, microcephaly

Introducción

El síndrome de fenilcetonuria materna (OMIM: 261600) fue descrito por Dent en 1956¹. Se presenta en hijos de madres afectadas por hiperfenilalaninemia grave (fenilcetonuria clásica) o moderada con niveles elevados de fenilalanina (Phe) en sangre durante los meses previos y/o la gestación, bien por desconocimiento de la enfermedad o por mal control metabólico.

El SFM puede cursar con retraso mental en un 92% de los casos, microcefalia en un 73%, retraso de crecimiento intrauterino en un 40%, malformaciones cardíacas de diversos tipos en un 12%, y atresia de esófago y dismorfias faciales, aunque estas últimas son menos frecuentes². Las dismorfias faciales son similares a las que se observan en el síndrome alcohólico fetal y tienden, al igual que la microcefalia y el retraso del crecimiento, a mejorar con el tiempo. Las alteraciones faciales 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 grandes³.

La Phe, al igual que otros aminoácidos, atraviesa la placenta con un gradiente maternofetal de 1:1,2-1,9. Este gradiente, favorable al feto, parece estar especialmente elevado durante el primer trimestre de la gestación. Las concentraciones elevadas de Phe son difícilmente metabolizables debido a la inmadurez fetal del sistema hepático de hidroxilación y al carácter de portador obligado del feto. El aumento de Phe compete con la tirosina y con otros aminoácidos en su paso al feto a través de la barrera placentaria, del trofoblasto y del sistema nervioso central (SNC) fetal por la barrera hematoencefálica. La Phe y los déficit de tirosina y de otros aminoácidos actuarían como agentes teratógenos, dificultando el desarrollo cerebral (especialmente la mielinización) y ponderal y la aparición de malformaciones en el feto.

TABLA 1

Ganancia ponderal recomendada según el índice de masa corporal (IMC) previo al embarazo

Categoría	IMC	Aumento de peso recomendado
Infrapeso	<20	12,5
Normal	20-25	11,5
Sobrepeso	25-30	7
Obesa	30-40	7
Obesa mórbida	≥40	–

El peso, la talla y el perímetro craneal del recién nacido son inversamente proporcionales a las concentraciones maternas de Phe durante la gestación. Sin embargo, el estado nutricional de la mujer antes del embarazo, su ingesta calórica, el consumo de proteínas de la fórmula exenta de Phe inferior al 50% de lo recomendado para esa paciente y la escasa ganancia ponderal durante la gestación, la inteligencia de la madre, el genotipo, el nivel socioeconómico y el apoyo familiar tienen también una gran influencia en el desarrollo fetal⁴⁻⁷ (tabla 1).

El efecto teratógeno depende del momento en el que se produce la exposición a niveles elevados de Phe. La cardiogénesis ocurre entre el día 18 y 50 de la gestación, por lo que es en este momento en el que las concentraciones elevadas de Phe tienen mayor efecto teratógeno⁴. Las cardiopatías más frecuentes son los defectos septales, la persistencia del conducto arterioso, la coartación de aorta y la tetralogía de Fallot.

Los efectos teratógenos son mínimos o nulos si se logran niveles de Phe entre 120 y 360 $\mu\text{mol/L}$ (2-6 mg/dL) durante los tres meses previos a la concepción^{1,4} y durante toda la gestación. Por este motivo, el embarazo tiene que planearse previamente. La pareja debe estar informada de las posibles complicaciones pese a realizar un control correcto, ya que pueden existir elevaciones transitorias no detectadas. Los controles se tienen que iniciar varios meses antes del embarazo hasta lograr las concentraciones de Phe en sangre recomendadas durante los tres meses previos a la concepción. Múltiples estudios han evidenciado que la probabilidad de padecer SFM aumenta cuanto más tardío es el control en la gestación. Cuando el control se inicia a partir de las 20 semanas de gestación no se observa ningún beneficio aparente⁸.

Como centro de referencia para la fenilcetonuria (PKU) en Cataluña, en el año 2001, elaboramos un protocolo de actuación para mujeres con PKU que deseaban un embarazo basándonos en protocolos descritos previamente en la bibliografía⁹⁻¹¹ y adaptándolos a nuestras necesidades y posibilidades. El objetivo principal del control dietético fue mantener unos niveles de Phe en sangre en los tres meses previos y durante toda la gestación entre 120 y 360 $\mu\text{mol/L}$ (2-6 mg/dL), además de aportar la energía, proteínas, vitaminas y minerales que precisaba la paciente. Este trabajo pretende evaluar los resultados obtenidos una vez aplicado en tres pacientes.

Material y métodos

Protocolo de seguimiento de embarazadas con PKU

Controles

Controles previos a la gestación

Consejo genético:

En la planificación del embarazo debe recordarse a la pareja las características de la herencia de la PKU e informar con detalle del SFM. Los puntos a exponer son:

- La PKU es una enfermedad autosómica recesiva.
- La descendencia de un hombre con PKU no presentará SFM.
- No es necesario ni viable el estudio genético molecular del padre si éste no padece PKU, ya que el número de mutaciones descritas hasta el momento es de alrededor de 500.
- Las características del SFM y los posibles riesgos de padecerlo pese a que el control sea óptimo. Se han encontrado pequeñas alteraciones en el desarrollo psicomotor y un aumento en la incidencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en este grupo de niños^{6,8}.

Control de Phe:

- Los controles rutinarios de Phe y tirosina (Tyr) se pueden realizar en sangre seca impregnada en papel de filtro (del diagnóstico precoz de la PKU) por la mañana, en ayunas, ya que es cuando las concentraciones de Phe son superiores (los niveles por la noche son 50-70 $\mu\text{mol/L}$ inferiores si se sigue una dieta restringida en Phe suplementada con la fórmula especial).
- Si se trata de una madre ya conocida por el equipo, bien controlada y con una tolerancia a la Phe conocida, se reevalúa la dieta y su tolerancia y se inicia la monitorización.
- Si no se conoce la tolerancia de la paciente, se limita el aporte de Phe a la cantidad mínima recomendada para el primer trimestre (200 mg/día de Phe) y se inicia la monitorización.
- Los niveles de Phe se controlarán dos veces a la semana, por ejemplo, lunes (para ver el efecto de la alimentación el fin de semana) y jueves.

El objetivo es lograr 24¹² controles consecutivos (3 meses) entre 120 y 360 $\mu\text{mol/L}$ y tras lo cual se pueden retirar las medidas anticonceptivas. Si los controles no son correctos, se debe reevaluar la dieta y su seguimiento. Si los controles son correctos, se puede efectuar sólo un examen de sangre seca semanal.

- Si se ha producido un embarazo no planificado y después de la quinta semana de gestación los niveles de Phe son superiores a 600 mg/dL, las posibilidades de secuelas graves son elevadas.

Aporte de nutrientes y energía (tabla 2)

- Al inicio de la monitorización se debe replantear la dieta, revisar los conocimientos, las dudas de la paciente y sus posibles errores dietéticos. Los aportes de hidratos de carbono, lípidos, vitaminas y minerales son los recomendados

TABLA 2

Aportes de Phe, proteínas y energía recomendados en mujeres embarazadas con PKU

Trimestre	Phe (mg/día)	Energía (kcal/día)
<i>1.º (0-14 sem)</i>		
15-19 años	200-600	2.200 (2.000-3.500)
≥19 años	200-600	2.200 (2.000-3.000)
<i>2.º (14-27 sem)</i>		
15-19 años	200-800	2.500 (2.000-3.500)
≥ 19 años	200-800	2.500 (2.000-3.000)
<i>3.º (27-41 sem)</i>		
15-19 años	300-1.200	2.500 (2.000-3.500)
≥19 años	300-1.200	2.500 (2.000-3.000)
sem: semanas.		

por la RDI (Recommended Dietary Intakes). La evaluación de la dieta y del consumo de nutrientes se puede efectuar con la información que nos aporte la paciente y, además, con una encuesta nutricional de tres días que incluya un día del fin de semana.

- Se rediseña la dieta para aportar la cantidad de proteínas y energía adecuadas (recordar que la concentración de Phe puede aumentar si el aporte de energía es escaso).
- Evaluar el aporte de proteínas mediante fórmulas especiales libres de Phe. Indicar una ingestión de 1-2 g/kg de peso de proteínas.
- Se realiza una analítica de valoración nutricional, que incluya: aminograma, albúmina, ácido fólico, vitamina B₁₂, vitamina B₆, calcio, fósforo, selenio, cobre, cinc, colesterol, triglicéridos y ferritina.
- Si existen déficit en estos nutrientes que no se puedan cubrir con la dieta, iniciar la suplementación.
- Empezar tratamiento con ácido fólico a 5 mg/día si el aporte registrado en la encuesta dietética es bajo. Esta situación es poco frecuente ya que la base de la dieta de estos pacientes es la fruta y la verdura y las fórmulas especiales están suplementadas en ácido fólico.

Controles durante la gestación

Al inicio de la gestación se tiene que efectuar de nuevo la analítica de valoración nutricional y repetirla a las 12, 20 y 32 semanas, junto con una encuesta de valoración nutricional de los 3 días previos a la analítica. Los controles por parte del obstetra son los mismos que se realizan en una embarazada sin PKU.

Phe. Se deben mantener unas concentraciones de Phe de entre 120 y 360 µmol/L (2 a 6 mg/dL) durante toda la gestación. Para ello, se recomendará una ingestión de Phe aproximada de 6 mg/kg/día (entre 200 y 1.200 mg/día dependiendo de la edad, la tolerancia y la semana de gestación) (tabla 2). A partir de la semana 20-22 de gestación, los requerimientos de Phe se incrementan y la tolerancia del feto es mayor, por lo que los aportes pueden llegar a aumentar hasta un 15%¹³. Una forma de

valorar el grado de cumplimiento de la dieta es mediante el índice de control de dieta (ICD), que se calcula realizando la media de las medianas de todos los valores de fenilalanina valorados a lo largo de la vida del paciente.

Determinaciones de Phe durante la gestación. Se valorará en sangre seca dos veces a la semana. Si los niveles son:

- Correctos: realizar uno o dos controles a la semana.
- Indetectables: aumentar un 25% de la Phe prescrita y reevaluar en tres días. Si persisten indetectables, repetir el mismo proceso hasta lograr niveles dentro del intervalo recomendado.
- Inferiores a 120 µmol/L y con una ingestión que parece correcta, aumentar el aporte en un 5-10% y reevaluar en tres días. Repetir el proceso hasta lograr niveles adecuados.
- Superiores a 360 µmol/L y la gestante no está enferma, evaluar un exceso de Phe en la dieta, reducir 5-10% y reevaluar en tres días. Repetir el proceso hasta lograr niveles dentro del intervalo terapéutico.
- Superiores a 360 µmol/L y la gestante está enferma, disminuir aporte de Phe de uno a tres días y repetir un nuevo control.

Tirosina. La suplementación se tiene que empezar sólo si los niveles plasmáticos son inferiores a 50 µmol/L en más de una determinación. La dosis se modificará según el aminograma. Los niveles adecuados de Tyr son de 50-80 µmol/L.

Determinaciones de Tyr durante la gestación. Se valorará en sangre seca junto con la fenilalanina al menos una vez a la semana. Si los niveles son:

- Indetectables y ha cumplido bien la dieta, aumentar el aporte un 25% de la prescripción y reevaluar en 7 días; si no han aumentado los niveles de Tyr, repetir de nuevo el proceso.
- Inferiores a 50 µmol/L y ha comido bien, aumentar el aporte un 5-10% y reevaluar en 7 días.

Proteínas. Se recomienda fraccionar la ingestión proteica en 3 comidas y 1 resopón con el fin de mejorar la retención nitrogenada. La cena debería incluir unos 12 g de proteínas y al menos 400 kcal con el fin de disminuir niveles de Phe matinales. Los requerimientos de proteínas son mayores si la fuente principal son exclusivamente L-aminoácidos.

Energía. Se debe aportar la energía necesaria para conseguir un correcto aumento de peso. Los requerimientos energéticos pueden ser mayores de los previstos si los aportes de proteínas son sólo en forma de L-aminoácidos. Entre los 15 y los 19 años el aporte nunca tiene que ser inferior a 45 kcal/kg del peso ideal en el embarazo (entre 2.000 y 3.500 kcal/día) ni inferiores a 35 kcal/kg en mujeres de más de 19 años (entre 2.000 y 3.000 kcal/día) (tabla 2).

Peso: controlar ganancia ponderal una vez al mes.

- Si el aumento de peso es menor al recomendado, incrementar el aporte de kcal un 10% mediante suplementos energéticos y alimentos libres de Phe. Este procedimiento debe repetirse hasta que exista aumento de peso.
- La madre deberá ingresar para control si presenta escasa ganancia ponderal, vómitos incoercibles o mal control de Phe.

Controles ecográficos. Se deben efectuar los controles ecográficos rutinarios y una ecografía de alta resolución entre la 18 y 20 semana (antes del sexto mes) valorando especialmente el crecimiento fetal, el perímetro craneal y las posibles malformaciones cardíacas.

Controles después del parto

Es frecuente que las madres relajen la dieta tras el parto, lo que puede incrementar la ansiedad y la frecuencia de depresión posparto⁸. Este hecho no impide que puedan dar lactancia materna.

Estudio del RN

- Exploración neonatal habitual, con especial atención a las posibles malformaciones asociadas.
- Test de diagnóstico precoz de PKU a las 48 horas de vida.
- Al mes de vida, nueva exploración clínica y un aminograma completo.
- Valoración cardiológica antes de los dos primeros meses de vida.
- Seguimiento neurológico y psicológico del niño al año, 7 y 14 años^{1, 14}.

Experiencia en la Unidad

Pacientes

Las pacientes tenían una media de edad de 30 años. Fueron diagnosticadas de PKU clásica en el periodo neonatal y siguieron dieta estricta durante los primeros 8-10 años de vida, momento en que se liberalizó para ser retomada en la adolescencia. Una de las pacientes nunca se ha adaptado y siempre ha tomado dieta libre. Presentaban un nivel de estudios bajo-medio. Las características generales de las pacientes se detallan en la tabla 3. Las pacientes y sus parejas fueron informadas con anterioridad de los riesgos de un embarazo no controlado, por lo que la planificación se llevó a cabo con antelación, con un máximo de un año y un mínimo de cuatro meses.

Resultados

Inicialmente se reevaluó la dieta, se ajustaron las dosis de la fórmula especial exenta de Phe y se realizó un estudio analítico completo. En la analítica inicial no se observó ninguna alteración a excepción de la Phe.

Los niveles de Phe y Tyr se controlaron dos veces a la semana durante todo el embarazo y las pacientes presentaron un buen índice de control de la dieta trimestral (tabla 3). Al analizar las determinaciones de Phe de forma individual, se observan escasos incrementos, no superiores a 7 mg/dL, justificados por procesos infecciosos intercurrentes. Destaca, sin embargo, que, con mayor frecuencia, presentan un descenso de los valores de Phe secundario al aumento de las necesidades de Phe y a que las pacientes realizan de forma voluntaria una restricción de la ingesta si desconocen el contenido de Phe de los alimentos.

La valoración de la ingesta se llevó a cabo mediante encuestas dietéticas de tres días en cada trimestre del embarazo. Observamos que la proporción de macronutrientes era correcta, mientras que el aporte calórico se situaba en el nivel inferior de las recomendaciones (2.000 kcal medias ingeridas), por lo que, en diversas ocasiones, las pacientes precisaron modificaciones dietéticas para enriquecer calóricamente sus alimentos.

Se realizó una analítica general trimestral, y las pacientes presentaban en el segundo control un descenso de los niveles de hierro, cinc, selenio y calcio pese a que la ingestión de la fórmula especial era correcta. Las tres pacientes requirieron una suplementación con un polivitamínico. Ninguna de las embarazadas precisó suplementación con Tyr.

En el segundo trimestre requirieron un incremento de la ingestión de proteínas naturales, por la tendencia al descenso de los niveles de Phe, llegando a tolerar entre 8 y 9 g de proteínas de alto valor biológico.

Los embarazos finalizaron en las semanas 38, 39 y 40 de gestación. Un parto se llevó a cabo por cesárea, por desproporción pelvifetal, y los otros dos fueron eutócicos. Ninguno presentó complicaciones. Dos de los recién nacidos tenían un peso adecuado, mientras que en el tercero el peso era bajo para la edad gestacional (tabla 4). La exploración neonatal fue normal y las ecografías cerebrales, abdominales y cardíacas no mostraron alteraciones. Todos presentaban un test de cribado neonatal dentro de la normalidad. Hoy en día los niños tienen entre 2 y 4 años y un desarrollo pondostatural y psicomotor normal. En todos los casos las madres liberalizaron la dieta tras el parto y realizaron lactancia artificial por decisión personal.

TABLA 3

Características generales de las madres con PKU

Pacientes	Genotipos	Phe al diagnóstico (µmol/L)	Edad embarazo (años)	CI	ICD 2 años previos al trimestre antes del embarazo	ICD Trimestre antes del embarazo	ICD 1.º trimestre de la gestación	ICD 2.º trimestre de la gestación	ICD 3.º trimestre de la gestación	Postparto
1	Y204x/R261Q	1.284	31	97	904	304 (117)	241 (86)	111 (60)	204 (110)	1.745
2	R261Q/S349P	1.295	31	76	404	171 (63)	250 (44)	123 (54)	134 (40)	820 (71)
3	P147S/S349P	1.937	27	103	573	222 (76)	229 (71)	160 (50)	156 (23)	580 (93)

ICD: índice control de dieta: media (DE) del trimestre (n= 12 determinaciones); CI: coeficiente intelectual.

TABLA 4

Resumen de las características de los recién nacidos de madre con PKU

Madre PKU	Sexo recién nacido	Edad gestacional	Tipo de parto	Peso (g)	Talla (cm)	PC (cm)	Apgar	Exploración neurológica
1	Varón	40	Eutócico	2.750	48	32,5	9/10/10	Normal
2	Hembra	38	Distócico	3.800	51	37	9/10/10	Normal
3	Varón	39	Eutócico	3.050	49	35	9/10/10	Normal

Discusión

Los pacientes PKU son controlados de forma habitual por pediatras especializados en metabolismo en centros de referencia localizados en diferentes áreas del país. El control y el tratamiento se mantienen de por vida, por lo que muchas de estas pacientes se encuentran ya en edad fértil. Si bien el seguimiento del embarazo debe ser realizado por el obstetra, el manejo nutricional preconcepcional y durante la gestación lo si-

gue efectuando el equipo de seguimiento de PKU de cada región. La utilización de un protocolo y una hoja de seguimiento facilitan esta labor (tabla 5).

La información previa sobre esta entidad se tiene que elaborar desde que las adolescentes PKU se encuentren en edad fértil¹⁵ para evitar embarazos no deseados. Sin embargo, existe aún un grupo de madres PKU no diagnosticadas¹⁶, especialmente las que nacieron antes de que se iniciara el diagnóstico precoz en España

TABLA 5

Hoja de seguimiento de la embarazada con PKU (continúa)**HOJA DE CONTROL PKU MATERNA Paciente:**

Edad: Talla: IMC: Aumento de peso recomendado:

Datos / Edad gestacional	1. ^{er} control	AC (meses) +1 +2		AC (meses) +3 +4		0 semana	1 semana	2 semana	3 semana	4 semana	5 semana	6 semana	7 semana	8 semana	9 semana
Fecha															
Peso	x			x		x							x		
Ganancia ponderal						x		x	x						
Nivel de Phe (1)	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Tirosina (2)	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Aminograma	x					x									
Índice control de dieta trimestral	x					x									
Ingestión de Phe (encuesta nutricional)	x					x									
Gramos fórmula libre de Phe	x					x									
kcal de la dieta	x					x									
Proteínas de la dieta	x					x									
Hematócrito	x					x									
Ferritina/albúmina	x					x									
Vitamina B ₁₂ /ácido fólico	x					x									
Selenio/cinc	x					x									
Colesterol	x					x									
Triglicéridos															
Suplementos vitamínicos															
Ecografía fetal						x									
Ecografía de alta resolución															
Complicaciones															

TABLA 5

Hoja de seguimiento de la embarazada con PKU (continuación)

HOJA DE CONTROL PKU MATERNA Paciente:

Edad:	Talla:	IMC:	Aumento de peso recomendado:															
<i>Datos / Edad gestacional</i>	10 semana	11 semana	12 semana	13 semana	14 semana	15 semana	16 semana	17 semana	18 semana	19 semana	20 semana	21 semana	22 semana	23 semana	24 semana	25 semana		
Fecha																		
Peso			x						x							x		
Ganancia ponderal																		
Nivel de Phe (1)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Tirosina (2)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Aminograma			x									x						
Índice control de dieta trimestral			x									x						
Ingestión de Phe (encuesta nutricional)			x									x						
Gramos fórmula libre de Phe			x									x						
kcal de la dieta			x									x						
Proteínas de la dieta			x									x						
Hematócrito			x									x						
Ferritina/albúmina			x									x						
Vitamina B ₁₂ /ácido fólico			x									x						
Selenio/cinc			x									x						
Colesterol			x									x						
Triglicéridos																		
Suplementos vitamínicos																		
Ecografía fetal			x									x						
Ecografía de alta resolución												x						
Complicaciones																		
<i>Datos / Edad gestacional</i>	26 semana	27 semana	28 semana	29 semana	29 semana	30 semana	31 semana	32 semana	33 semana	34 semana	35 semana	36 semana	37 semana	38 semana	39 semana	40 semana	41 semana	42 semana
Fecha																		
Peso					x							x		x		x		x
Ganancia ponderal																		
Nivel de Phe (1)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Tirosina (2)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Aminograma									x									
Índice control de dieta trimestral									x									
Ingestión de Phe (encuesta nutricional)									x									
Gramos fórmula libre de Phe									x									
kcal de la dieta									x									
Proteínas de la dieta									x									
Hematócrito									x									
Ferritina/albúmina									x									
Vitamina B ₁₂ /ácido fólico									x									
Selenio/cinc									x									
Colesterol									x									

TABLA 5

Hoja de seguimiento de la embarazada con PKU (continuación)

HOJA DE CONTROL PKU MATERNA		Paciente:																
Edad:	Talla:	IMC:		Aumento de peso recomendado:														
Datos / Edad gestacional	26 semana	27 semana	28 semana	29 semana	29 semana	30 semana	31 semana	32 semana	33 semana	34 semana	35 semana	36 semana	37 semana	38 semana	39 semana	40 semana	41 semana	42 semana
Triglicéridos																		
Suplementos vitamínicos																		
Ecografía fetal									x									
Ecografía de alta resolución																		
Complicaciones																		

(1) Phe 2 veces/semana (lunes/jueves); (2) Tyr 1 vez/semana; AC: antes de la concepción; X: semanas en las que se debe realizar el control.

y mujeres procedentes de países en los que no se practica el test de detección precoz. Hemos de sospechar un SFM cuando la madre tenga una historia personal o familiar sugestiva de PKU, en toda madre con retraso mental o inteligencia límite sin diagnóstico, y en aquellas que tengan un hijo previo con microcefalia, retraso mental o cardiopatía, especialmente malformaciones de cavidades izquierdas, coartación de aorta y conducto persistente¹⁷.

Una de las limitaciones que se nos presentó a la hora de elaborar el protocolo fue que casi no existen pautas de actuación publicadas y que hay pocos datos sobre la evolución de la embarazada y el seguimiento nutricional que se le debe efectuar. La mayor parte de la bibliografía se centra en los niveles de Phe recomendados y las posibles secuelas en el recién nacido.

En la evolución nutricional es importante destacar el descenso de los niveles de cinc y selenio pese a la suplementación con polivitamínicos que contenían estos dos minerales y los aportes de la fórmula especial exenta de Phe. No sabemos cómo estos dos déficit pueden influir en el desarrollo fetal; sin embargo, creemos que es importante valorar de forma sistemática los niveles de minerales y suplementar de forma precoz.

La pauta ha sido un instrumento que nos ha facilitado el seguimiento estrecho del embarazo y de los niños hijos de madre PKU, así como la extracción de posteriores conclusiones. Pensamos que esta aplicación puede ser útil para otros centros de seguimiento de pacientes PKU.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo de REDEMETH (G03/054). El autor BPD ha disfrutado durante este periodo de una beca de REDEMETH. ■■■

Bibliografía

- Lee PJ, Lilburn M, Baudin J. Maternal phenylketonuria: experiences from the United Kingdom. *Pediatrics*. 2003; 112: 1.553-1.556.
- Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control pre-conception and throughout pregnancy. *J Pediatr*. 2004; 144: 235-239.
- Hanley WB, Azen C, Koch R, Michals-Matalon K, Matalon R, Rouse B, et al. Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (MPKUCS) the 'outliers'. *J Inherit Metab Dis*. 2004; 27: 711-723.

- Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics*. 2003; 112: 1.534-1.536.
- Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 143-146.
- Clarke JT. The Maternal Phenylketonuria Project: a summary of progress and challenges for the future. *Pediatrics*. 2003; 112: 1.584-1.587.
- Rouse B, Matalon R, Koch R, Azen C, Levy H, Hanley W, et al. Maternal phenylketonuria syndrome: congenital heart defects, microcephaly, and developmental outcomes. *J Pediatr*. 2000; 136: 57-61.
- Waisbren SE, Azen C. Cognitive and behavioural development in maternal phenylketonuria offspring. *Pediatrics*. 2003; 112: 1.544-1.547.
- Smith I, Lee P. The hyperphenylalaninaemias. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, eds. *Inborn metabolic diseases*. Nueva York: Springer, 2000; 178-179.
- Maggie Lilburn. Personal experience in the dietary management of maternal phenylketonuria usin XP maxamum [dissertation]. University College London Hospitals: The Middlesex Hospitals London, 1999.
- Matalon K, Castiglioni L, Roth F, Funk-Wentzel P, Acosta PB, Austin V, et al. (National Institute of Child and Human Development). Maternal PKU Collaborative Study: Protocol for Nutrition Support of Maternal PKU, 1998. Contract no. NO-1-HD-2-3148.
- Waisbren SE, Levy HL. Effects of untreated hyperphenylalaninemia on the fetus: further study of families identified by routine cord blood screening. *J Pediatr*. 1990; 116: 926-929.
- Levy HL, Waisbren SE, Guttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse B, et al. Pregnancy experiences in the woman with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatrics*. 2003; 112: 1.548-1.552.
- Widaman KF, Azen C. Relation of prenatal phenylalanine exposure to infant and childhood cognitive outcomes: results from the International Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatrics*. 2003; 112: 1.537-1.543.
- Feillet F, Abadie V, Berthelot J, Maurin N, Ogier H, Vidailhet M, et al. Maternal phenylketonuria: the French survey. *Eur J Pediatr*. 2004; 63: 540-546.
- Campistol Plana J, Arellano Pedrola M, Poo Arguelles P, Escofet Sotera C, Pérez Olarte P, Vilaseca Buscà MA. Embriofetopatía por fenilcetonuria materna. Una causa de retardo mental poco diagnosticada. Revisión de ocho observaciones. *An Esp Pediatr*. 1999; 51: 139-142.
- Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Matalon R, Rouse B, et al. The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics*. 2003; 112: 1.523-1.529.