

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

GUÍA DE PRACTICA CLINICA **GPC**

Tratamiento Nutricional del paciente pediátrico y adolescente con **FENILCETONURIA**

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: **IMSS-554-12**

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL



Av. Paseo de La Reforma #450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: Tratamiento Nutricional del paciente pediátrico y adolescente con Fenilcetonuria, México Secretaría de Salud, 2012.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

CIE-10: E700 Fenilcetonuria clásica
 GPC: Tratamiento Nutricional del paciente pediátrico y adolescente con
 Fenilcetonuria

AUTORES Y COLABORADORES

Coordinadores:	Especialidad	Institución	Cargo/Área
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Nutriología Clínica Pediatría Médica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefa de Área/ División de Excelencia Clínica
Autores :			
Dr. Elba Elisa Delgado González	Pediatría Médica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinadora de Programas Médicos/ Coordinación de Programas Integrados de Salud
Dra. Ma. Eugenia Eligia Alarcón Rodríguez	Pediatría Médica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médica Pediatra/ Hospital General de Zona No. 1. Delegación San Luis Potosí
ND Leticia Martínez Viveros	Nutricionista Dietista	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinadora de programas / Coordinación de Programas Integrados de Salud
LN Evaluz Cano Pérez	Especialista en Nutrición y Dietética	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinadora Delegacional de Nutrición y Dietética/ Delegación Tlaxcala
Validación interna:			
Dra. Martha Guevara Cruz	Nutriología Clínica Pediatría Médica	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	Investigadora de Ciencias Médicas "C" Departamento de Fisiología de la Nutrición
LN Yolanda Jiménez Chávez	Especialista en Nutrición y Dietética Licenciada en Nutrición	Instituto Mexicano del Seguro Social	Especialista en Nutrición/ Hospital General de Zona N° 76 Delegación Estado de México Oriente
M en C. Irma Zazil Olivares Sandoval	Licenciada en Nutrición Maestra en Ciencias	Instituto Nacional de Pediatría	Investigadora en Ciencias Médicas "B"/

ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES	3
1. CLASIFICACIÓN.....	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA	6
3. ASPECTOS GENERALES	7
3.1 ANTECEDENTES.....	7
3.2 JUSTIFICACIÓN.....	7
3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA	8
3.4 DEFINICIÓN	8
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	9
4.1 TRATAMIENTO NUTRICIONAL.....	10
4.1.1 GENERALIDADES E IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO TEMPRANO.....	10
4.1.2 INICIO DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON FENILCETONURIA	10
4.2 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO NUTRICIONAL Y REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES (ENERGÍA Y NUTRIMENTOS).....	13
4.2.1 CONTROL DE INGESTA DE FENILALANINA	13
4.3 FARMACONUTRICIÓN.....	17
4.4 ALIMENTOS Y DIETOTERAPIA	20
4.5 EVALUACIÓN METABÓLICA NUTRICIA.....	22
4.5.1 FALLA DE TRATAMIENTO.....	22
5. ANEXOS.....	25
5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	25
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	26
5.3 MEDICAMENTOS.....	29
5.4 DIAGRAMA DE FLUJO.....	30
6. GLOSARIO.....	31
8. AGRADECIMIENTOS.....	37
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	38
10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR.....	39
11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	40

1. CLASIFICACIÓN.

Catálogo Maestro: IMSS-554-12	
Profesionales de la salud.	Médicos epidemiólogos, Médicos pediatras, Licenciadas en Nutrición, Enfermeras, Neonatólogo
Clasificación de la enfermedad.	CIE-10: E70. Fenilcetonuria clásica
Categoría de GPC.	Segundo y Tercer Nivel de Atención
Usuarios potenciales.	Médicos pediatras, Médicos endocrinólogos, Médicos Nutriólogos, Médicos Epidemiólogo, Licenciadas en Nutrición, Especialistas en Nutrición, Nutricionista Dietista.
Tipo de organización desarrolladora.	Instituto Mexicano del Seguro Social Coordinación de UMAE División de Excelencia clínica
Población blanco.	Paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria.
Fuente de financiamiento / patrocinador.	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas.	Tratamiento oportuno Tratamiento adecuado Disminución de complicaciones de la enfermedad Detección temprana de falla de tratamiento Prevención de retraso mental y discapacidad Mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados
Impacto esperado en salud.	Disminución de la morbilidad y mortalidad en los pacientes con fenilcetonuria tratados oportunamente. Mejora en la calidad de vida con tratamientos adecuados. Disminución de costos al tratar tempranamente a los pacientes y existir adherencia dietoterapéutica.
Metodología.	Elaboración de guía de nueva creación: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor, de acuerdo con la escala utilizada, selección o elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada.>
Método de validación y adecuación.	Enfoque de la GPC: Enfoque a responder preguntas clínicas mediante la adaptación de guías y mediante la revisión sistemática de evidencias. Elaboración de preguntas clínicas. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda. Revisión sistemática de la literatura. Búsquedas mediante bases de datos electrónicas. Búsqueda de guías en centros elaboradores o ó compiladores. Búsqueda en páginas Web especializadas Búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales revisadas: 38 Guías seleccionadas: 2 Revisiones sistemática o meta-análisis: 4 Ensayos controlados aleatorizados: 1 Reporte de casos: 5 Consenso de expertos: 3 Otras fuentes seleccionadas: 23
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social. Método de validación de la GPC: Validación por pares clínicos. Validación interna: Instituto Mexicano del Seguro Social Revisión institucional: Instituto Mexicano del Seguro Social Validación externa: <institución que realizó la validación externa> Verificación final: <institución que realizó la verificación>
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés
Registro y actualización	Catálogo maestro IMSS-554-12 Fecha de Publicación: Septiembre 2012 Fecha de actualización: de 3 a 5 años a partir de la fecha de publicación

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Cuál es la importancia de tratar tempranamente a un paciente con diagnóstico de fenilcetonuria (PKU)?
2. ¿Cómo y cuando se inicia el tratamiento de los pacientes con fenilcetonuria?
3. ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento nutricional en los pacientes con PKU?
4. ¿Cuáles son las recomendaciones energéticas y la importancia de cubrir el 100% los requerimientos en el paciente con fenilcetonuria?
5. ¿Cuáles son las recomendaciones de macronutrientes en los pacientes con fenilcetonuria?
6. ¿Cuál es la cantidad de fenilalanina (phe) que debe aportarse a los pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria, en diferentes edades?
7. ¿Cuál es la importancia de la farmaconutrición en los pacientes con fenilcetonuria en relación a la tirosina, suplementos, tetrahidrobiopterina, vitaminas u otros medicamentos?
8. ¿Cuándo se libera la restricción de fenilalanina en el aporte de los pacientes con fenilcetonuria?
9. ¿Cuáles son los alimentos recomendados para prescripción, con bajo contenido de fenilalanina?
10. ¿Cuáles son las dietas recomendadas en los pacientes con fenilcetonuria?
11. ¿Cómo se hace el seguimiento metabólico en los pacientes con fenilcetonuria?
12. ¿Cómo se diagnostica la falla de tratamiento en los pacientes con fenilcetonuria?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

La fenilcetonuria es un error innato del metabolismo que involucra en su atención aspectos nutriólogicos, clínicos, dietéticos, económicos, sociales y legales, los cuales pueden interferir en el tratamiento y respuesta a éste.

La fenilcetonuria es una enfermedad progresiva, cuyo patrón de herencia es autosómico recesivo y está asociada a mutaciones en el cromosoma 12q22-24.1, tiene una incidencia mundial de 1:10,000-1:20,000 recién nacidos vivos (RNV). En México no se conoce con exactitud la incidencia y se estima que es de 1:20,000 a 1:70,000 RNV. (Lineamiento Técnico, Tamiz Neonatal. Centro Nacional de Equidad y Género y Salud Reproductiva, 2010)

La fenilcetonuria se caracteriza por la ausencia o deficiencia de la fenilalanina-hidroxilasa. En los recién nacidos la fenilalanina se eleva dentro de las primeras horas de vida, al iniciar la ingesta de leche materna o fórmulas infantiles, la elevación de la fenilalanina en rangos fuera de lo normal condiciona daño neurológico y retraso mental. La fenilcetonuria clásica es una enfermedad severa que requiere tratamiento dentro de los primeros 20 días de vida para evitar el retraso mental o discapacidad intelectual irreversible.

El diagnóstico y tratamiento de los pacientes con fenilcetonuria se inició desde hace muchos años en otros países. En 1953 Bickel en Alemania instaura la dieta baja en fenilalanina para tratar la patología y eliminar en algunas ocasiones la fenilalanina. En 1973 en México se inició el tamizaje y tratamiento para hipotiroidismo congénito, en el Diario Oficial de la Federación en 2005 se publican las fórmulas para el tratamiento de pacientes con fenilcetonuria para diferentes grupos étnicos y ese mismo año el Instituto Mexicano del Seguro Social amplió el tamiz neonatal para otras enfermedades metabólicas congénitas entre las que se incluyó la fenilcetonuria.

3.2 JUSTIFICACIÓN

El presente instrumento pretende ayudar al médico y nutriólogo en la toma de decisiones con la mayor evidencia disponible, con el fin de disminuir la variabilidad en el tratamiento, determinar el momento ideal del inicio del tratamiento, limitar la falla terapéutica para alcanzar un impacto positivo en la salud de los pacientes, su familia, la sociedad y los servicios de salud de manera que limite la discapacidad, los costos de hospitalización y complicaciones derivadas de la enfermedad.

3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica: **Tratamiento nutricional en el paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria**, forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del segundo y tercer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. El tratamiento nutricional de los pacientes con fenilcetonuria.
2. La estandarización del seguimiento y detección temprana de la falla de tratamiento nutricional en los pacientes con fenilcetonuria.
3. Disminución de la discapacidad de los pacientes con fenilcetonuria.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.4 DEFINICIÓN

La fenilcetonuria es un error congénito del metabolismo de aminoácidos, con patrón de herencia autosómica recesivo, que se caracteriza por el incremento de la fenilalanina y sus metabolitos en la sangre y líquidos corporales del organismo (Lineamiento Técnico, Tamiz Neonatal. Centro Nacional de Equidad y Género y Salud Reproductiva, 2010).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida y adaptada de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	(GIB, 2007) 2++

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	la [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4.1 TRATAMIENTO NUTRICIONAL

4.1.1 GENERALIDADES E IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO TEMPRANO

4.1.2 INICIO DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON FENILCETONURIA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>La Fenilcetonuria (PKU) es la primera enfermedad metabólica congénita que probó, desde hace más de 60 años, que el manejo nutricional previene la aparición de sintomatología.</p>	<p>IV. [E. Shekelle] <i>Van Spronsen, 2010</i></p>
<p>El diagnóstico neonatal de PKU, seguida por la institución de una dieta baja en fenilalanina, ha sido un éxito notable en la prevención del devastador daño cerebral asociado a PKU sin tratamiento</p>	<p>IV. [E. Shekelle] <i>Van Spronsen, 2010</i></p>
<p>La dieta restringe la ingesta de fenilalanina (phe) a la cantidad mínima requerida, para promover anabolismo proteico.</p>	<p>IV. [E. Shekelle] <i>Van Spronsen, 2010</i></p>

E

La eficacia de tratamiento incrementó a partir de que la dieta baja en fenilalanina se inició en las primeras semanas de vida.

IV.
[E. Shekelle]
Van Spronsen, 2010

R

Diagnosticar e iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible, no más allá de los 10 días.

D
[E. Shekelle]
NIH, 2000

E

Los niveles altos de fenilalanina son considerados tóxicos y con fundamento de que la fenilalanina no es sintetizada por el organismo, se introdujo la dieta baja en fenilalanina.

IV.
[E. Shekelle]
Van Spronsen, 2010

R

Prescribir dieta baja en fenilalanina con suplementación de tirosina y proteína requerida para anabolismo.

D
[E. Shekelle]
Van Spronsen, 2010

E

La cantidad de fenilalanina que normalmente se convierte en tirosina (tyr) representa hasta el 90% de ingesta de fenilalanina.

IV.
[E. Shekelle]
Van Spronsen, 2010

E

La evolución del paciente con PKU tratado desde la primera semana de vida es generalmente excelente, con desarrollo normal, la evaluación de coeficiente intelectual permite identificar que se mantenga en un rango de normalidad.

IV
[E. Shekelle]
Dimikrol M, 2011

E

No hay datos que indiquen que el tratamiento en adolescentes y adultos con PKU deba ser estricto en relación a la restricción de fenilalanina (phe), sin embargo la elevación de la concentración de phe ha mostrado tener una influencia en el funcionamiento cerebral mas allá de la infancia temprana. Puede aparecer disfunción neuropsicológica y neurofisiológica en pacientes mayores, a consecuencia del abandono del control metabólico.

IV
[E. Shekelle]
Dimikrol M, 2011

E

El incremento de la fenilalanina se asocia a una disminución del coeficiente intelectual (CI). La probabilidad es del 15% de un CI menor a 85 cuando la fenilalanina se encuentra por encima de 400 $\mu\text{mol/L}$ y de cerca al 80% cuando la Phe es de 2,000 $\mu\text{mol/L}$.

Ia.
[E. Shekelle]
Lindegren ML, 2012

R

Iniciar la dieta desde la primera semana de vida y continuarla de por vida, para evitar daño neurológico y alteración del desarrollo.

D
[E. Shekelle]
Dimikrol M, 2011

E

Las concentraciones sanguíneas de phe deben ser determinadas repetidamente a intervalos regulares. En la interpretación de los resultados hay que considerar factores como la ingesta deliberadamente baja de phe antes de la toma de la muestra, la ingesta energética, la dosis y tiempos de sustitución proteica, la ingesta de proteína natural, la variación de los niveles séricos de fenilalanina durante el día y a lo largo de varios días, la velocidad de crecimiento y las infecciones.

IV
[E. Shekelle]
Dimikrol M, 2011

E

El tamizaje neonatal para fenilcetonuria, al iniciar el tratamiento con restricción de fenilalanina de forma temprana, previene los daños neurológicos y discapacidad repercutiendo en beneficio clínico y económico.

Ib
[E. Shekelle]
Lord J, 1999

✓/R

El tamizaje neonatal para fenilcetonuria debe realizarse en todo recién nacido para diagnosticar y dar tratamiento dietético temprano y así prevenir la discapacidad por daño neurológico severo.

Punto de Buena Práctica

E

El control y tratamiento del paciente con fenilcetonuria es mejor llevado por un equipo experimentado de profesionales de la salud: médico, psicólogo, dietista metabólico, enfermera y especialista en genética.

III
(E. Shekelle)
Camfield, 2004

R

El manejo del paciente con PKU debe realizarse por un equipo multidisciplinario conformado por profesionales de la salud: Pediatra, epidemiólogo, nutriólogo, psicólogo, enfermera y trabajo social.

C
(E. Shekelle)
Camfield, 2004

R

Los británicos recomiendan que los niveles de phe deben ser monitorizados al menos semanalmente durante la infancia hasta los 4 años de edad, quincenalmente hasta los 10 años y mensualmente después.

IV
[E. Shekelle]
Dimikrol M. 2011

4.2 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO NUTRICIONAL Y REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES (ENERGÍA Y NUTRIMENTOS)

4.2.1 CONTROL DE INGESTA DE FENILALANINA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>El objetivo del tratamiento nutricional para las personas con fenilcetonuria es mantener las concentraciones plasmáticas de fenilalanina (phe) que apoyen el crecimiento óptimo, el desarrollo y el funcionamiento mental, mientras que proporcionan una dieta nutricionalmente completa.</p>	<p>III [E. Shekelle] <i>Poustie VJ, 2008</i></p>
<p>E</p>	<p>El tratamiento nutricional habitual debe mantener niveles sanguíneos de phe entre 120 a 360 $\mu\text{mol/l}$. Sin embargo, hay algunas variaciones de los valores determinados de fenilalanina, entre instituciones y entre los países.</p>	<p>Ia. [E. Shekelle] <i>Lindegren ML, 2012</i></p>
<p>E</p>	<p>Un régimen dietético con bajo contenido de fenilalanina es eficaz para reducir los niveles de fenilalanina sanguínea y mejorar el coeficiente intelectual y los resultados neuropsicológicos.</p>	<p>IV. [E. Shekelle] <i>Rutherford P, 2008</i></p>
<p>R</p>	<p>Disminuir lo más rápidamente posible la fenilalanina sanguínea a valores de 120-360 $\mu\text{mol/L}$ --2-6 mg/dL, al iniciar el tratamiento de un paciente diagnosticado con fenilcetonuria.</p>	<p>IV [E. Shekelle] <i>Ruiz, 2002</i></p>
<p>R</p>	<p>Según los valores sanguíneos de phe hay que elaborar el plan dietético. En algunas ocasiones se requiere suspender totalmente el aporte de fenilalanina, utilizando para ello la Fórmula libre de fenilalanina e iniciarla con aporte de 150 ml/kg/día.</p>	<p>D [E. Shekelle] <i>Ruiz, 2002</i></p>

E

Los nutrimentos recomendados para pacientes con fenilcetonuria son iguales que para sujetos de la misma edad en relación a la energía, hidratos de carbono, grasas, vitaminas, minerales y oligoelementos. El requerimiento diario de proteínas se debe cubrir.

III
[E. Shekelle]
Camfield, 2004

E

El aporte de proteínas en menores de 2 años con formulas bajas en fenilalanina debe ser ≥ 3 g/kg/día y en mayores de 2 años de 2g/kg/día. El aporte de tirosina debe ser de 100 a 120 mg/día.

III
[E. Shekelle]
Wappner R, 2012

E

Un estudio mostró que el requerimiento de fenilalanina medido a través de indicador de oxidación de aminoácidos para niños de edades comprendidas entre 6 y 13 años con PKU clásica fue de 14 mg/kg/día (con un intervalo de confianza del 95%) .

III
[E. Shekelle]
MacDonald 2011.

R

Prescribir la dieta individualizada a los pacientes con fenilcetonuria con las recomendaciones de la DRI.

C
[E. Shekelle]
Camfield, 2004

R

Consultar las recomendaciones dietéticas actualizadas y publicadas en la página electrónica:
http://ods.od.nih.gov/Health_Information/Dietary_Reference_Intakes.aspx

C
[E. Shekelle]
National Institute of Health, 2012

E

La tirosina se convierte en un aminoácido esencial para las personas con fenilcetonuria, dada la imposibilidad de hidroxilar a la fenilalanina y es un aminoácido precursor de la tiroxina, las catecolaminas y la melanina. Los suplementos de tirosina por sí solos no contribuyen a normalizar los niveles de fenilalanina en sangre.

Ia.
[E. Shekelle]
Donlon J, 2007

✓/R

Aportar en la dieta la relación adecuada de todos los aminoácidos, con especial atención en la relación de fenilalanina y tirosina (60:40).

Punto de Buena Práctica

✓/R

Aportar el 100% del requerimiento energético con la distribución energética --hidratos de carbono, lípidos y proteínas-- de acuerdo a las necesidades del paciente, para evitar que se presente catabolismo proteico e incrementen los niveles sanguíneos de fenilalanina.

Punto de Buena Práctica

E

El tratamiento nutricional con alimentos médicos especiales se asocia con riesgos de deficiencias nutricionales, especialmente en relación con vitamina B12, vitamina D, calcio, hierro y ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados.

IV.
[E. Shekelle]
Van Spronsen, 2010

E

Los pacientes afectados por PKU clásica y atípica requieren una restricción de phe en la dieta de por vida, en tanto que los pacientes con hiperfenilalaninemia leve se desarrollarán normalmente sin tratamiento. Sin embargo los niños tratados con dietas restringidas de phe pueden tener problemas nutricionales indeseables.

IV.
[E. Shekelle]
Ogier BH, 2007

✓/R

Se debe vigilar de manera periódica la adherencia a la terapia nutricional, las manifestaciones clínicas de desarrollo adecuado y la presencia de deficiencias nutricionales.

Punto de Buena Práctica

R

Las dietas deben ser suplementadas con fórmulas que contengan aminoácidos libres de fenilalanina y cantidades adecuadas de nitrógeno, vitaminas, minerales y otros micronutrientes.

D
[E. Shekelle]
Ogier BH, 2007

✓/R

Tratar las deficiencias específicas de vitaminas y minerales que se hayan detectado con el análisis de la encuesta dietética o los datos clínicos.

Punto de Buena Práctica

E

La tolerancia a la fenilalanina está definida por la cantidad máxima de phe que el paciente puede ingerir para mantener en sangre niveles de phe entre 2 a 5 mg/dL (120 a 360 umol/L)

IV.
[E. Shekelle]
Guía Francesa, 2010

E

El monitoreo seriado de niveles de phe en sangre se debe realizar en forma semanal, por los primeros 2 a 3 años de vida, mensualmente entre los 7 y 8 años, es un elemento esencial para el tratamiento.

IV.
[E. Shekelle]
Guía Francesa, 2010

E

La elección de rangos terapéuticos y la duración de la dieta continúan siendo tema de debate. Sin embargo en niños de 10 años de edad, se acepta universalmente que los niveles de phe deben mantenerse entre 2 y 5 mg/dL (120 y 300 umol/L).

IV.
[E. Shekelle]
Guía Francesa, 2010

E

La relajación en la dieta por parte del paciente ocurre en la mayor parte entre los 6 y 10 años de edad y entre 11 y 15 años de edad, el 90% de sus familiares tienen conocimiento de que la dieta estricta debe ser continuada de por vida.

III
[E. Shekelle]
Wappner, 2012

E

El tratamiento de por vida es retirado debido a la dificultad que involucra el mantener una dieta, muchos clínicos permiten una relajación en algunos adolescentes y adultos.

En Francia, se recomienda mantener los niveles de phe entre 2 y 15 mg/dL (120-600 umol/L) hasta la edad de 15 a 18 años y por debajo de 20 mg/dL (120 umol/L) en edades posteriores.

IV.
[E. Shekelle]
Haute Autorité de Santé,
2010

R

El National Institute of Health (NIH) recomienda mantener los niveles de phe entre 2 y 6 mg/dL para la etapa neonatal hasta los 12 años de edad, después de esta edad se recomienda mantener los niveles entre 2 y 10 mg/dl; sin embargo, en niñas adolescentes se recomienda entre 2 y 6 mg/dl por tener la probabilidad de embarazarse.

D
[E. Shekelle]
NIH, 2000
NIH2011

R

Mantener los niveles de fenilalanina sanguíneos en los siguientes rangos:

Edad	umol/L
Recién nacido a 12 meses	120 a 360
1-13 años	120 a 360
Mayor a 13 años	120 a 900
Embarazadas	120 a 360

C
[E. Shekelle]
Centro Nacional de Equidad
de Género y Salud
Reproductiva, 2010

R

El NIH menciona que la frecuencia del monitoreo puede variar de acuerdo a las necesidades individuales,

Se sugiere;

- Una vez por semana durante el primer año
- Dos veces por mes del 1 a los 12 años de edad,
- Mensualmente a partir de los 12 años de edad.
- Dos veces por semana durante el embarazo en mujeres con PKU.

D.
[E. Shekelle]
NIH, 2000

Se recomienda determinar la fenilalanina sanguínea con la siguiente frecuencia:



Edad
 -Recién nacido a 12 meses
 -1-13 años
 -Mayor a 13 años
 -Embarazadas

Frecuencia
 -semanal
 - quincenal
 - mensual
 -1 a 2 veces por semana

C
[E. Shekelle]
 Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, 2010



La cantidad y la calidad de la grasa en las dietas de los niños con PKU, en particular los niños pequeños, debe analizarse para optimizar la relación de ácido linoleico:linolenico.

III
(E. Shekelle)
 Rose, 2005



La ingesta baja de ácidos grasos poliinsaturados (LCPUFA) de cadena larga en las dietas de PKU induce marcada depleción de aminoácidos y particularmente de ácido docohexaenoico en los primeros años de la vida. La síntesis endógena de LPUFAS a partir de precursores obtenidos de la dieta son insuficientes para compensar la ingesta baja de LCPUFA, su suplementación en estas dietas en el primer año de vida incrementa los niveles a valores observados en el niño sano que recibe lactancia materna.

Ib
(E. Shekelle)
 Koletzko, 2007

4.3 FARMACONUTRICIÓN

TIROSINA
VITAMINAS Y MINERALES
SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS Y AMINOÁCIDOS
MEDICAMENTOS

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado



En un metanálisis se encontraron tres estudios que abordan los efectos de los aminoácidos largos neutros (LNAA), los estudios incluyeron un total de 47 participantes y no se encontró evidencia de que los niveles de phe fueran reducidos a niveles clínicamente aceptables en el corto tiempo que fueron estudiados.

Ia.
(E. Shekelle)
 Lindegren ML, 2012

R

Se recomienda además de la restricción alimentaria, el consumo diario de un suplemento de aminoácidos con muy bajo contenido o libre de fenilalanina. Este suplemento reemplaza los aminoácidos esenciales y otros nutrientes que pueden estar deficientes en el régimen dietético restrictivo.

III
(E. Shekelle)
Rutherford , 2008

E

La reducción de phe de la dieta por restricción de la proteína derivada de alimentos naturales, puede causar desnutrición y deficiencia de nutrientes. Se debe utilizar fórmulas con aminoácidos libres de phe y suplementados con vitaminas, minerales. Estos productos dietéticos han sido refinados pero mantienen el sabor desagradable y son causa frecuente de dificultad en el cumplimiento de la dieta.

IV.
(E. Shekelle)
Ogier BH, 2007

R

Se debe tener especial cuidado porque algunos de los suplementos de aminoácidos requieren la administración adicional de vitaminas y minerales.

III
(E. Shekelle)
Rutherford , 2008

E

Dos ensayos clínicos aleatorizados y tres no aleatorizados del tratamiento con BH4 (sapropterina), publican que la reducción de los niveles de fenilalanina del 30% (respuesta esperada) se logró en la mitad de los participantes tratados (32 a 50 por ciento).

Ia.
(E. Shekelle)
Lindegren ML, 2012

E

No puede establecerse una conclusión acerca del uso a corto o largo plazo del sustituto proteico en la PKU debido a la ausencia de datos adecuados del ensayo. La práctica actual en el uso del sustituto proteico debe permanecer en observación y monitorización cuidadosa hasta que se obtengan más pruebas de ensayos adicionales. Entretanto, las personas con PKU deben continuar la toma de la cantidad de sustituto proteico que aconsejan sus profesionales de asistencia sanitaria

III
(E. Shekelle)
Rutherford 2008

E

En un ensayo clínico aleatorizado, sólo el 9% de los pacientes con placebo logró la reducción del 30% del nivel de Phe después de 6 semanas, en comparación con el 44% del grupo tratado con BH4.

Ia.
(E. Shekelle)
Lindegren ML, 2012

E

Hay beneficio a corto plazo del uso de sapropterina en algunos pacientes con formas de fenilcetonuria sensibles a sapropterina (formas leves y moderadas). La sapropterina redujo la concentración de fenilalanina en sangre y aumento de la tolerancia a la ingesta de proteínas. No hay eventos adversos graves asociados con el uso sapropterina a corto plazo.

Ia
(E. Shekelle)
Somaraju UR, 2010

R

El uso de la sapropterina debe ser reservado a aquellos pacientes con formas de PKU respondedoras a la tetrahidrobiopterina (PKU leve y moderada).

A
(E. Shekelle)
Somaraju UR, 2010

E

De las Revisiones de Cochrane se encontraron seis ensayos clínicos aleatorizados y cuasialeatorios, en los que investigaron la suplementación con tirosina, además de Phe o en lugar de una dieta restringida en Phe, con los resultados evaluados no se pudo establecer una recomendación sobre la administración de suplementos de tirosina a esta práctica clínica.

I a
(E. Shekelle)
Webster D, 2010
Poustie VJ, 2008

E

Los niveles de lípidos en sangre deben ser controlados. Se debe prescribir la ingesta de aceites vegetales ricos en ácido linolénico, como aceite de canola o aceite de soja, así como suplementos con relación de omega 3 y omega 6.

III
(E. Shekelle)
Moseley K, 2002

E

La cantidad y la calidad de la grasa en las dietas de los niños con PKU, en particular los niños pequeños, debe ser estudiado con detenimiento para optimizar la proporción de ácido linoleico:linolénico.

III
(E. Shekelle)
Rose , 2005

E

La ingesta baja de ácidos grasos poliinsaturados (LCPUFA) de cadena larga en las dietas de PKU induce marcada depleción de aminoácidos y particularmente de ácido docohexaenoico en los primeros años de la vida. La síntesis endógena de LPUFAS a partir de precursores obtenidos de la dieta son insuficientes para compensar la ingesta baja de LCPUFA, su suplementación en estas dietas en el primer año de vida incrementa los niveles a valores observados en el niño sano que recibe lactancia materna

Ia
(E. Shekelle)
Koletzko, 2007



No hay evidencia suficiente de la utilidad de usar Aminoácidos Largos Neutros (LNAA) en el tratamiento de los pacientes con PKU.

1a
(E. Shekelle)
Lindegren ML, 2012

4.4 ALIMENTOS Y DIETOTERAPIA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>No hay consenso internacional acerca de que cuanto tiempo los pacientes con PKU deberían permanecer con su régimen dietético. Las encuestas realizadas en la practica clínica en EU y Canadá revelan que la mayoría de los médicos recomiendan tratamiento dietético y control de los niveles séricos de por vida, especialmente en las mujeres.</p> <p>El abandono de la dieta por parte del paciente ocurre en la mayor parte de las veces entre los 6 y los 15 años de edad.</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>NIH, 2011</i></p>
	<p>El desafío más grande de vivir con fenilcetonuria es la adhesión a una dieta de toda la vida que sólo permite un consumo reducido de alimentos naturales y requiere de la ingesta suficiente de alimento médico (fórmula con AA libre de phe) para proporcionar una nutrición adecuada.</p>	<p>1a (E. Shekelle) <i>NIH, 2000</i></p>
	<p>Las guías británicas recomiendan tomar muestras de sangre para la evaluación de Phe, temprano en la mañana después del ayuno nocturno al tiempo natural del nivel pico, la toma de sangre se recomienda usar la tarjeta de Guthrie, a los niños escolares se les debe responsabilizar de tomar su propia muestra sanguínea.</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Demirkol M, 2011</i></p>
	<p>Los valores de referencia de concentración de Tyr en plasma varían de 35 a 102 umol/L para diferentes grupos de edad y sexo cuando es medida en ayuno. En condiciones postprandiales pueden variar entre 61 y 99 umol/L. La deficiencia del aminoácido Tyr se ha asociado como causa de algunos problemas neuropsicológicos.</p>	<p>IV (E. Shekelle) <i>Demirkol M, 2011</i></p>

E

En niños con fenilcetonuria con tratamiento temprano y continuo se han asociado marcadores bioquímicos y alteración en la función ejecutora. Existe la hipótesis de que una relación elevada de phe:tyr da lugar a una reducción en la síntesis de dopamina a nivel cerebral lo que resulta en alteraciones en la función ejecutora. Niños con relación phe:tyr menor de 6 muestran una función ejecutora normal y niños con una relación mayor a 6 muestran deterioro en la función ejecutora.

IV
[E. Shekelle]
Demirkol M, 2011

R

Como parte del control y seguimiento bioquímico se debe medir la tirosina en sangre y ajustar el aporte para mantener niveles adecuados.

D
[E. Shekelle]
Demirkol M, 2011

R

Debido a sus características nutricionales, la leche materna debe brindarse como un alimento útil en pacientes con fenilcetonuria. Los sustitutos de aminoácidos deben considerarse para la nutrición, por su calidad y disponibilidad.

IV
[E. Shekelle]
Feillet F, 2010

✓/R

Los niveles de phe y tyr deben tomarse por la mañana posterior a un ayuno nocturno.

Punto de Buena Práctica

E

La leche humana es un alimento bajo en proteína, mientras que su contenido promedio de proteína es de 0.9g/100 ml, tiene 0.3 a 0.4 g de proteína funcional (0.2 g de lactoferrina, 0.1 g de lactalbumina y 0.1 g de inmunoglobulina Ig A) y una pequeña cantidad de lisozima; solo 0.6 g/100 ml de proteína, cubren los requerimientos de los lactantes. La leche humana tiene aproximadamente 50 mg/100 ml de phe, y 50 mg/100 ml de tyr. En contraste con las fórmulas infantiles que contienen dos veces mas phe por 100 ml.

IV
[E. Shekelle]
Feillet F, 2010

R

Se recomienda la exclusión de los alimentos con alto contenido proteico que contienen concentraciones elevadas de fenilalanina, por ejemplo la carne vacuna, el pescado, el queso y los huevos. Sin embargo, la fenilalanina es un aminoácido esencial y no puede ser excluido totalmente de la dieta. Por consiguiente, la ingesta apropiada diaria de fenilalanina es proporcionada por cantidades cuidadosamente medidas de alimentos que contienen baja concentración de fenilalanina, por ejemplo las papas, y los productos con cereal.

III
[E. Shekelle]
Rutherford , 2008



Se recomiendan los alimentos que contienen cantidades mínimas de fenilalanina, por ejemplo algunas frutas y verduras, las grasas y el azúcar.

III
[E. Shekelle]
Rutherford, 2008



Sumar la cantidad de la proteína y de fenilalanina de los alimentos ingeridos, basándose en el contenido de nutrimentos de las tablas de alimentos de la FAO, o del Instituto Nacional de la Nutrición.

Punto de Buena Práctica



A pesar de la tirosina se presenta en grandes cantidades en las fórmulas con aminoácidos libres de phe, es muy insoluble y los individuos pueden no recibir cantidades adecuadas, por lo que se recomienda agitar la fórmula antes de su consumo.

IV.
[E. Shekelle]
Acosta PB, 2010



La Fenilalanina Amonio Liasa Pegilada Recombinante (PEG-PAL) es una nueva formulación de la Fenilalanina Amonio Liasa (PAL) que se está utilizando en ensayos clínicos. Esta nueva modalidad de tratamiento ha mostrado resultados promisorios en estudios de fase I con un promedio de reducción de phe de 62% y sin efectos adversos severos

IV.
[E. Shekelle]
Feillet, 2010

4.5 EVALUACIÓN METABÓLICA NUTRICIA

4.5.1 FALLA DE TRATAMIENTO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado



En este estudio de cohortes se evaluó el impacto del abandono del tratamiento a la edad de 8 años de 125 pacientes con PKU y se encontró que el IQ y sus DS a los 8, 14 y 18 años de edad fueron por debajo de lo normal, solo el aquellos pacientes cuya actividad residual de la Fenilalanina hidroxilasa mayor del 25% mantuvieron su puntaje de IQ

II b.
[E. Shekelle]
Greeves, 2000

R

Se recomienda evaluación nutricional

Resultados primarios

- (1) Concentración de fenilalanina en sangre
- (2) Concentración de tirosina en sangre
- (3) Aumento de peso / índice de masa corporal / puntuación Z/ percentiles/ otros índices de estado nutricional o crecimiento
- (4) Medidas de rendimiento neuropsicológico
- (5) Medidas de inteligencia
- (6) Ingesta de energía y nutrientes

Resultados secundarios

- (1) Medidas de conducta alimentaria
- (2) Medidas de calidad de vida
- (3) Muerte

(Anexo 5.3, Cuadro 1, ver en tablas anexas)

III
(E. Shekelle)
Rutherford , 2008
Demirkol, 2011

E

Es necesario medir en los niños con PKU la composición corporal. Esto puede mejorar la adecuación nutricional para preservar en niveles óptimos la masa magra

IV
(E. Shekelle)
MacDonald , 2011

E

Con el aumento de la obesidad infantil, es importante medir rutinariamente la grasa corporal en los niños e identificar aquellos que son mayores en los riesgos de las comorbilidades de la obesidad.

IV
(E. Shekelle)
MacDonald, 2011

E

Las curvas de crecimiento se deben considerar como un estándar en lugar de una referencia ya que describe la expectativa de niños sanos.

IV
(E. Shekelle)
MacDonald , 2011

E

En un estudio aleatorizado doble ciego cross over con 8 adultos se evaluó el efecto de la exposición a Phe vs placebo durante una semana con periodo de lavado correspondiente, se aplicaron pruebas psicométricas de Weschler y se evaluaron aspectos de depresión, enojo, tensión, fatiga y energía, se encontró que durante el tiempo que recibieron phe presentaron efectos negativos en el estado de animo y rendimiento neuropsicológico.

Recomiendan que los pacientes deben ser educado sobre sopesar las desventajas del abandono de la dieta y el efecto sobre su estado de animo aunado a las consecuencias de las fallas en el proceso de la atención, la dieta restringida de por vida es la opción mas recomendable para la mayoría de los pacientes

II b
(E. Shekelle)
Amber E, 2011

E

Se les debe advertir a los pacientes con PKU que el riesgo de abandonar el manejo nutricional puede causarle efectos neuropsicológicos adversos.

II b
[E. Shekelle]
Amber E, 2011

E

Los pacientes con PKU se pueden clasificar en tres diferentes fenotipos usando la tolerancia a la phe: PKU clásica con una tolerancia de phe menor de 20 mg/Kg/día, variantes de PKU (formas moderadas) con tolerancia entre 20 y 50 mg/Kg/día e hiperfenilalaninemia leve, con una tolerancia de mas de 50 mg/Kg/día. Mas detallada es la clasificación en cuatrodiferentes fenotipos, los cuales definen PKU Clasica con con tolerancia de phe 20 mg/Kg/día (250 a 300 mg/día), PKU moderada con tolerancia de phe 20 a 25 mg/Kg/día (350 a 400 mg/día), PKU leve con tolerancia de phe 25 a 50 mg/Kg/día e hiperfenilalaninemia leve con pacientes sin dieta

IV
[E. Shekelle]
Blau N, 2011

Factores que afectan los niveles de fenilalanina.

Tasa de hidroxilación de fenilalanina:

- catabolismo proteico
- balance negativo de energía y proteínas
- Tasa de crecimiento
- Edad
- Género
- La dosis de aminoácidos libres
- tratamiento de BH4
- Concentración de fenilalanina de sangre
- Embarazo

IV
(E. Shekelle)
MacDonald, 2011

E

Balance proteico está fuertemente influenciado por el balance de energía.

El balance negativo de energía y / o el agotamiento de glucosa se traducirá (gluconeogénesis) con degradación aminoácidos de cadena ramificada.

IV
(E. Shekelle)
MacDonald 2011

R

Mantener los niveles plasmáticos de phe entre 120 a 360 µmol/l, así como los niveles de tirosina.

A
[E. Shekelle]
Lindgren ML, 2012

5. ANEXOS

5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

Tratamiento Nutricional del paciente pediátrico con Fenilcetonuria

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.

Publicados durante los últimos 5 años.

Documentos enfocados a tratamiento.

Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema: Tratamiento Nutricional del paciente pediátrico con Fenilcetonuria en PubMed.

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: Classical Phenylketonuria. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): Classification, complications, diet therapy, epidemiology, metabolism, prevention and control, therapy. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 1 resultado, de los cuales no se utilizó la guía.

Protocolo de búsqueda de GPC.

Resultado Obtenido

("Phenylketonurias/classification"[Mesh] OR "Phenylketonurias/complications"[Mesh] OR "Phenylketonurias/diet therapy"[Mesh] OR "Phenylketonurias/drug therapy"[Mesh] OR "Phenylketonurias/epidemiology"[Mesh] OR "Phenylketonurias/metabolism"[Mesh] OR "Phenylketonurias/therapy"[Mesh])

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 5 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en 6 de estos sitios se obtuvieron 69 documentos, de los cuales se utilizaron 4 documentos para la elaboración de la guía.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	NICE	1	0
2	TripDatabase	33	1
	Fisterra	1	0
3	NHS	25	3
4	NGC	9	1
5	GIN	0	0
Totales		69	4

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de nutrición en el paciente pediátrico con fenilcetonuria. Se obtuvieron 3 RS, 3 de los cuales tuvieron información relevante para la elaboración de la guía

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006) .

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presenta la escala de evidencia como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

CUADRO 1. VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON FENILCETONURIA

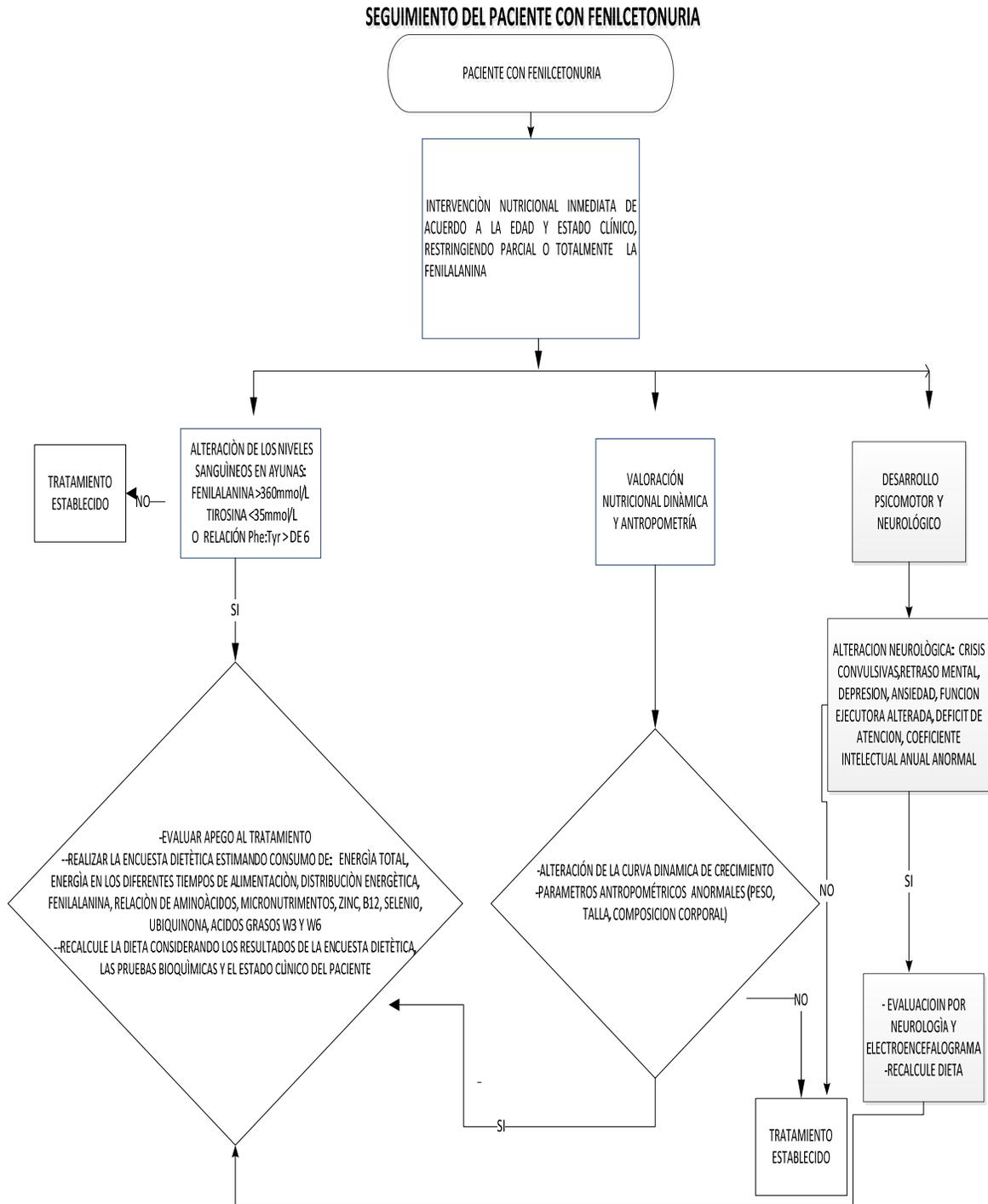
Cuadro 1		
Vigilancia del tratamiento y seguimiento en pacientes con Fenilcetonuria		
Grupo de edad	Determinación de fenilalanina	Seguimiento clínico
0- 2 años	Semanal	Cada mes o 3 meses (c,d)
3 a 9 años	Semanal o quincenal	Cada 3 o 6 meses (d,e,f)
10 a 15 años	Quincenal o mensual	Cada 6 meses (e,f)
Mayor de 16 años	Mensual o bimensual	Anual (e,f)
<p>a. Peso, estatura, circunferencia cefálica, estatus general de salud, evaluación neuropsicológica; encuesta dietética de 3 días para evaluar ingesta de micronutrientes y tolerancia a fenilalanina.</p> <p>b. Perfil de todos los aminoácidos, vitaminas, minerales y elementos traza, carnitina, calcio y fósforo, biometría hemática, ferritina, albúmina, colesterol, HDL-y LCL-colesterol, homocisteína, ácidos grasos, ácido metilmalónico sérico. Según indicación médica anualmente y pacientes con poca adherencia.</p> <p>c. Promover alimentación complementaria a la lactancia materna hasta los dos años de edad.</p> <p>d. Evaluar peso, circunferencia cefálica, peso/talla, índice de masa corporal en score z de las curvas percentilares (WHO Anthro, version 3.2.2, Enero 2011, http://www.who.int/childgrowth/software/en/) en los primeros 5 años.</p> <p>e. Evaluar índice de masa corporal en las curvas percentilares para 2 a 20 años, para detectar sobrepeso y obesidad.</p> <p>f. Densidad ósea cada dos años.</p>		
<p>Modificada de la tabla publicada en Demirkol M, Giżewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i>. 2011; 104: S31–S39.</p>		

5.3 MEDICAMENTOS

CUADRO 2. ALIMENTOS MÉDICOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON FENILCETONURIA

Clave	Nombre	Edad indicada	Efectos adversos
010.000.5400.00	Fórmula de inicio libre de fenilalanina	De 0 a 6 meses de edad	Alteración de crecimiento en pacientes con deficiencia de fenilalanina.
010.000.5401.00	Fórmula de seguimiento libre de fenilalanina.	De seis a doce meses de edad	Alteración de crecimiento en pacientes con deficiencia de fenilalanina.
010.000.5402.00	Fórmula libre de fenilalanina para adolescentes y adulto.	Adolescente y adulto	Ninguna

5.4 DIAGRAMA DE FLUJO.



6. GLOSARIO.

Ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados: ácido araquidónico, ácido docosahexaenoico y ácido dihomo-g-linoléico

Ácido linoléico: ácido graso esencial poli-insaturado (PUFAs) no sintetizado en el organismo, incoloro o de color pálido, con dos enlaces insaturados, se encuentra en aceites de linaza y cártamo.

Ácido linolénico: ácido graso esencial, poliinsaturado (PUFAs) no sintetizado en el organismo. Presente en los glicéridos de linaza y en otros aceites vegetales.

Ácido docosahexaenoico: ácido formado a partir del ácido linolénico, precursor de las prostaglandinas.

Aminoácidos Largos Neutros (LNAA): molécula orgánica con un grupo amino (NH_2) y un grupo carboxilo (COOH).

Calcio [Ca]: elemento metálico alcalino-térreo con número atómico 20. Peso atómico 40. Es el quinto elemento más abundante en el cuerpo humano, se concentra en hueso principalmente, menores cantidades en espacio extracelular y tejidos blandos.

Catecolamina: compuesto simpático mimético constituido por una molécula de catecol y la porción alifática de una amina. Si se produce en el cuerpo actúa como transmisor. Ejemplo: dopamina, adrenalina y noradrenalina.

Cochrane: librería con información basada en evidencia

Coefficiente intelectual: relación matemática entre factores que pueden utilizarse para medir o valorar una característica determinada bajo condiciones específicas.

Cross over: ensayo clínico controlado donde por diseño metodológico el paciente es su propio control, y la intervención es con medicamento a evaluar versus placebo.

Energía: capacidad para realizar un trabajo o una actividad vigorosa. La energía humana se expresa como contracción muscular y como producción de calor. La energía química hace referencia a la energía que se libera de una reacción química.

Ensayo clínico aleatorizado: estudio diseñado para obtener un volumen de datos clínicos para intentar establecer una valoración estadísticamente significativa de un tratamiento.

Falla de tratamiento: respuesta subóptima al tratamiento, reducción en la fenilalanina plasmática no satisfactoria (< 30%) posterior a la institución del tratamiento.

Farmaco-nutrición: terapia en la que se administra nutrientes para efectos específicos, independientes de la nutrición.

Fase lútea: fase del ciclo menstrual

Fenilcetonuria: Error congénito del metabolismo de aminoácidos, con patrón de herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por el incremento de la fenilalanina y sus metabolitos en la sangre y líquidos corporales del organismo.

Fenilalanina: aminoácido esencial para el crecimiento y desarrollo normal de lactantes y niños y para el metabolismo proteico normal durante toda la vida.

Fenilalanina Amonio Liasa Pegilada Recombinante (PEG-PAL): enzima d origen vegetal que degrada la fenilalanina a amonio y ácido transcinámico, productos que pueden ser eliminados por orina. La proteína ha sido recubierta por una capa glucídica (pegilada, peg-PAL), que reduce la formación de anticuerpos.

Fenotipo: características observables completa de un organismo o grupo. Grupo de organismos que tienen un aspecto similar entre sí.

Fórmula exenta de fenilalalina: fórmula con ausencia del aminoácido esencial fenilalanina.

Gasto energético: energía consumida por el trabajo o la actividad corporal durante un período completo.

Gluconeogénesis: formación de glucógeno a partir de ácidos grasos y proteínas, en lugar de carbohidratos.

Grasas: sustancia constituida por lípidos o ácidos grasos.

Hiperfenilalaninemia: incremento en la concentración de fenilalanina en sangre. Probablemente secundaria a posibles defectos en el metabolismo de la fenilalanina.

Hierro: elemento metálico esencial para la síntesis de hemoglobina. Se utiliza como hematógeno en sales y complejos.

Hidratos de carbono: elemento de un grupo de compuestos orgánicos en el que los más importantes son el azúcar, almidón, celulosa y caucho. Principal fuente de energía de las funciones orgánicas y necesarios para el metabolismo de otros nutrientes.

Hidroxil: radical que un átomo de oxígeno y un átomo de hidrógeno.

Índice de masa corporal: fórmula para determinar obesidad. Se calcula a partir de dividir el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su estatura en metros.

Inmunoglobulina IgA: una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo. Principal anticuerpo de las mucosas de intestino, bronquios, saliva y lágrimas. Presente en todas las secreciones del organismo.

Insoluble: incapaz de disolverse en un determinado solvente.

Lactoferrina: proteína fijadora de hierro presente en los gránulos de los neutrófilos.

Lactoalbúmina: proteína simple presente en la leche.

Leche humana: líquido secretado por las glandulas mamarias del ser humano. Alimento básico que contiene carbohidratos, proteínas, grasas en suspensión, calcio, fósforo, vitamina A, rivo flavina, niacina, tiamina, y cuando la leche está enriquecida, vitamina B.

Lisozima: enzima con acciones antisépticas. Presente en los granulocitos y monocitos, saliva, sudor, leche materna y lágrimas.

Metanálisis: método sistemático para la evaluación de datos estadísticos basado en los resultados de diversos estudios independientes de un mismo problema.

Micronutrientos: compuestos orgánicos o elementos químicos necesarios sólo en mínimas cantidades para los procesos fisiológicos del organismo (yodo, zinc).

Minerales: en nutrición, mineral denominado por el nombre del metal , no metal, radical o fosfato, en lugar del compuesto del que forma parte.

Nitrógeno amino-ácido: cantidad de sustancia nitrogenada presente en sangre en forma amino-ácida.

Obesidad: aumento anormal de la proporción de células grasas, especialmente en las víceras y en el tejido subcutáneo del cuerpo. Cuando el peso corporal supera en un 20% el peso ideal para la edad, sexo, peso, talla y hábito corporal.

Oligoelementos: elemento esencial para la nutrición o los procesos fisiológicos. Prácticamente indetectable a la detección.

PKU clásica: fenilcetonuria clásica.

PKU atípica: fenilcetonuria atípica.

Puntuación z: distancia a lo largo de la escala horizontal de la distribución normal estándar. Determina si una observación es posible que ocurra con bastante frecuencia o si es improbable.

Rango terapéutico (RT): como la concentración plasmática de un fármaco, con la cual el 80 por 100 de los sujetos se encuentran libres de síntomas y no presentan efectos tóxicos.

Sapropterina: el cofactor de la hidroxilasa de fenilalanina

Seguimiento metabólico: evaluación de los controles bioquímicos en una determinada enfermedad

Sobrepeso: peso corporal superior al normal después de ajustarlo teniendo en cuenta la altura, complexión corporal y la edad.

Tarjeta de Guthrie: papel filtro para la colección de muestras hemáticas

Tetrahydrobiopterina: cofactor no proteico que se sintetiza a partir de guaosín trifosfato (GTP) a través de 3 reacciones enzimáticas.

Tolerancia farmacológica: proceso de adaptación celular a determinada substancia farmacológicamente activa de forma que son necesarias dosis cada vez mayores para producir los mismos efectos fisiológicos.

Tirosina: aminoácido sintetizado en el cuerpo sintetizado a partir del aminoácido esencial fenilalanina. Presente en la mayoría de las proteínas, es un precursor de la melanina y de varias hormonas como la adrenalina y la tiroxina.

Vitaminas: compuesto orgánico esencial para el normal funcionamiento fisiológico y metabólico del organismo.

Vitamina B12: cianocobalamina

Vitamina D: vitamina liposoluble relacionada con los esteroides y esencial para la formación de huesos y dientes, para la absorción de calcio, fosforo y magnesio en el aparato gastrointestinal.

ABREVIATURAS

AA : Aminoácido

BH4 :Tetrahydrobiopterina

DS : Desviación estándar

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EU : Estados Unidos

FA : Fenilalanina

FAO: Food and Agriculture Organization

GET: Gasto energético

GER: Gasto de energía en reposo

IQ : Coeficiente intelectual

mg/dL: miligramos por decilitro

µmol/L:micromolas por litro

LNAAs : Aminoácidos Largos Neutros

NIH: Human National Institut

OMS: organización mundial de la salud

Phe: fenilalanina

Phe:Thyr : Relación fenilalanina-tirosina

PKU: Fenilcetonuria

Tyr: tirosina

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta PB, Matalon KM. Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism. In: Acosta PB, editor. Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders. Boston: Jones and Bartlett Publishers; 2010: 119-174.
2. Ahring K, Be'langer-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, MacDonald A, Motzfeldt K, Nowacka M, Robert M, van Rijn M. Blood phenylalanine control in phenylketonuria: a survey of 10 European centres. Eur Jour of Clinical Nutrition. 2011; 65:275–278.
3. Amber E, cols High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomized double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Inherit Metab Dis 2011;34:165-171 www.springerlink.com/content/j538344u086q415u/fulltext.pdf
4. Burton B, Nowacka M, Hennermann j, Lipson M, Grange D, Chakrapani A, Friedrich Trefz F, Dorenbaum A, Imperiale M. Safety of extended treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: Results of a phase 3b study. Molecular Genetics and Metabolism 2011; 103: 315–322.
5. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck J, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. Molecular Genetics and Metabolism 104 (2011) S2–S9.
6. Camfield CS, Joseph M, Hurley T, et al. Optimal management of fenilalaninanylketonuria: a centralized expert team is more successful than a decentralized model of care. J Pediatr. 2004; 145: 53–57.
7. Campistol J, González M, Gutiérrez A, Vilaseca. Tratamiento y control de los pacientes con fenilcetonuria: Resultados del Grupo Colaborativo de Unidades de Seguimiento en España. Med Clin. 2012; 138 (5):185–191.
8. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Tamiz neonatal. Detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo. Lineamiento técnico. Primera edición, 2010.
9. Cockburn F, Barwell BE, Brenton BP, et al Report of Medical Research Council Working Party on Pheylketonuria. Recommendations on the dietary management of Phenylketonuria. Arch Dis Child 1993; 68: 426-427.
10. Demirkol M, Giżewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. Molecular Genetics and Metabolism. 2011; 104: S31–S39.
11. Donlon J, Levy H, Scriver. Hiperfenilalaninemia . La deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill; 2007. Capítulo 77.
12. Food and Agriculture Organization. (FAO). Tabla de valor nutritivo de los alimentos. Consultado en junio de 2012 en <http://www.fao.org/DOCREP/005/AC854T/AC854TO3.htm#noteM> .
13. Feillet F, Van Spronsen FJ, MacDonald A, Trefz FK, Demirkol M, Giovannini M, Bélanger-Quintana A, Blau N. Challenges and Pitfalls in the Management of Phenylketonuria. Pediatrics 2010; 126: 333-342.
14. Feillet F, Agostoni C. Nutritional issues in treating phenylketonuria. J Inherit Metab Dis 2010; 33: 659–664.

15. Greeves LG, Patterson CC, Carson DJ, Thom R, Wolfenden MC, Zxchocke J, Graham CA, Nevin NC Trimble E. Effect of genotype on changes in intelligence quotient after dietary relaxation in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia. *Archives of Disease in Childhood*; Mar 2000; 82:216-221.
16. Haute Autorité de Santé. Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des maladies Phénylcétonurie Protocole national de diagnostic et de soins. Mars 2010. Consultado en abril de 2012 en www.has-sante.fr.
17. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Composición de alimentos mexicanos (CD). México DF.
18. National Institute of Health. Nutriente recommendations: Dietary reference intakes. Consultada en junio 2012 en http://ods.od.nih.gov/Health_Information/Dietary_Reference_Intakes.aspx.
19. Koletzko B, Sauerwald T, Demmelmair H, Herzog M, von Schenck U, Böhles H, Wendel U, Seidel J. Dietary long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants with phenylketonuria: a randomized controlled trial: *Journal of Inherited Metabolic Disease*. Jun 2007; 30(3):326.
20. Lindegren ML, Krishnaswami S, Fannesbeck C, Reimschisel T, Fisher J, Jackson K, Shields T, Sathe NA, McPheeters ML. Adjuvant Treatment for Phenylketonuria (PKU). *Comparative Effectiveness February 2012. Review 56*. Consultado en febrero de 2012 en: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm
21. Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, Chalmers . Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53:179-186.
22. MacLeod EL, Gleason ST, SC van Calcar, Ney DM. Reassessment of phenylalanine tolerance in adults with phenylketonuria is needed as body mass changes. *Mol Genet Metab*. 2009; 98: 331–337.
23. MacDonald A, Rocha J, van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011(104):10–18.
24. Moseley K, R Koch, Moser AB. Lipid status and long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations in adults and adolescents with phenylketonuria on phenylalanine-restricted diet. *J Inherit Metab Dis*. 2002; 25: 56–64.
25. National Institute of Health. Consensus Statement. Phenylketonuria: Screening and Management, 2000; 17(3): 1-33.
26. Ogier E, Abadie V, Feillet F, Parscau L. Management of Phenylketonuria and Hyperphenylalaninemia. *J Nutr*. 2007; 137: 1561S–1563S,
27. Onis M, Onyango E, Borghi A, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and dolescents, *Bull. World Health Organ*. 2007: 660 -667
28. Poustie VJ, Rutherford P. Administración de suplementos de tirosina para la fenilcetonuria. [Cochrane Database Syst Rev](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091517). 2010; Jan 20(1):CD001304. Consultado en febrero de 2012 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091517>.
29. Quirk M, Schmotzer B, Singh R. Predictive equations underestimate resting energy expenditure in female adolescents with phenylketonuria. *J Am Diet Assoc*. 2010; 110(6): 922–925.
30. Reed-Seashore M, Wappner R, Sechin Cho, MD‡; Richard A. Kronmal, PhD§; Virginia Schuett, MS, RD‡; and Margretta Reed Seashore, MD. Management of Phenylketonuria for Optimal Outcome: A Review of Guidelines for Phenylketonuria Management and a Report of Surveys of Parents, Patients,

- and Clinic Directors Pediatrics 1999; 104(6). URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/6/e68>;
31. Report of the Expert Working Group British Inherited Metabolic Disease Group UK Newborn Screening Programme Centre. Julio 2010. Consultado en febrero 2012 en www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk.
 32. Report of the NIH National Institute of Health. Consensus Development Conference on Phenylketonuria (PKU): Screening and Management: Chapter III, 2011. Consultado en febrero 2012 en www.nichd.nih.gov/publications/pubs/pku/sub31.cfm.
 33. Rose H, White F, Macdonald A, Rutherford P, Favre E. Fat intakes of children with phenylketonuria on low phenylalanine diets. *Journal of human nutrition and dietetics*. 2005; 18 (5): 395-400.
 34. Ruiz-Pons M, Santana-Vega C, Trujillo-Armas R, Sánchez-Valverde F, Dalmau-Serra J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (II). *Acta Pediatr Esp* 2002; 60: 393-401.
 35. Rutherford P, Poustie VJ. Sustitutos proteicos para niños y adultos con fenilcetonuria (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 36. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD008005. DOI: 10.1002/14651858.CD008005.pub2. <http://www.update-software.com/PDF-ES/CD008005.pdf>
 37. Van Spronsen F, Huijbregts S, Bosch A, Leuzzi V. Cognitive, neurophysiological, neurological and psychosocial outcomes in early-treated PKU-patients: A start toward standardized outcome measurement across development. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011; 104:45–51.
 38. Van Spronsen F. Mild hyperphenylalaninemia: to treat or not to treat. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34:651–56.
 39. Van Spronsen F, Enns G. Future treatment strategies in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010; 99:S90–S95.
 40. Wappner R, Cho S, Kronmal A, Schuett V, Seashore R. Management of Phenylketonuria for Optimal Outcome: A Review of Guidelines for Phenylketonuria Management and a Report of Surveys of Parents, Patients, and Clinic Directors. *American Academy of Pediatrics* 2012: 4-9.
 41. Webster D, Wildgoose J. Tyrosine supplementation for phenylketonuria (. The Cochrane Library 2010, Issue 8.

8. AGRADECIMIENTOS.

Se agradece a las autoridades de Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Dra. Irma Hortensia Fernández Gárate

Titular de la Coordinación de Programas Integrados
de Salud
Secretaria

Srita. Luz María Manzanares Cruz

División de Excelencia Clínica. Coordinación de
UMAЕ

Sr. Carlos Hernández Bautista

Mensajería
División de Excelencia Clínica. Coordinación de
UMAЕ

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de la División de Excelencia Clínica
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefe de área Médica
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

Directorio sectorial.

Secretaría de Salud / SSA

Mtro Salomón Chertorivski Woldenberg

Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh

Director General del IMSS

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE

Mtro. Sergio Hidalgo Monroy Portillo

Director General del ISSSTE

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín

Titular del DIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Juan José Suárez Coppel

Director General de PEMEX

Secretaría de Marina / SEMAR

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza

Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional / SEDENA

General Guillermo Galván Galván

Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General / CSG

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Secretario del Consejo de Salubridad General

Directorio institucional.

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno

Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos

Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. José de Jesús González Izquierdo

Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez

Coordinadora de Áreas Médicas

Dr. Arturo Viniegra Osorio

División de Excelencia Clínica

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud	Presidente
Dr. Pablo Kuri Morales Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Romeo Rodríguez Suárez Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. David García Junco Machado Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Alfonso Petersen Farah Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz Secretario del Consejo de Salubridad General	Titular
Dr. Pedro Rizo Ríos Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General	Titular
General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Vicealmirante Servicio de Sanidad Naval, M. C. Urólogo Rafael Ángel Delgado Nieto Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. José Rafael Castillo Arriaga Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Guadalupe Fernández Vega AlbaFull Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dra. Martha Griselda del Valle Cabrera Directora General de Integración Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. José Meljem Moctezuma Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Francisco Hernández Torres Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza Directora General de Información en Salud	Titular
M en A María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Dr. Norberto Treviño García Manzo Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tamaulipas	Titular 2012-2013
Dr. Germán Tenorio Vasconcelos Secretario de Salud en el Estado de Oaxaca	Titular 2012-2013
Dr. Jesús Frago Bernal Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tlaxcala	Titular 2012-2013
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Dra. Mercedes Juan López Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud	Asesor Permanente
Dra. Sara Cortés Bargalló Presidenta de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina	Asesor Permanente
Dr. Francisco Bañuelos Téllez Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente
Ing. Ernesto Dieck Assad Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados	Asesor Permanente

TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO Y ADOLESCENTE CON FENILCETONURIA

Dr. Sigfrido Rangel Fraustro

Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud

Dra. Mercedes Macías Parra

Presidenta de la Academia Mexicana de Pediatría

Dr. Esteban Hernández San Román

Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC

Asesor Permanente

Invitado

Secretario Técnico