

Programa Provincial de Atención a los Errores Congénitos del Metabolismo. Matanzas

SOBRE LA PREVENCIÓN DE DEFECTOS CONGÉNITOS EN LOS HIJOS DE MUJERES FENILCETONÚRICAS MEDIANTE LA INTERVENCIÓN ALIMENTARIA, NUTRIMENTAL Y METABÓLICA

Dairys Laura Falcón Rodríguez^{1†}, Eldalina Rodríguez Hernández^{2†}, Jiovanna Contreras Roura^{3‡}.

RESUMEN

Introducción: Las concentraciones séricas elevadas de fenilalanina (*Phe*) en una mujer fenilcetonúrica (FNC) durante las etapas preconcepcional y prenatal se trasladan al retraso mental del feto, microcefalia, retraso del crecimiento intrauterino y anomalías congénitas (fundamentalmente cardiovasculares) entre otras secuelas irreversibles. Las mujeres FNC deben adherirse a una dieta de contenido restringido de *Phe* como mínimo 6 meses antes de la concepción, y durante todo el embarazo, a fin de que la *Phe* sérica se mantenga entre 120 – 360 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (\equiv 2 – 6 mg.dL^{-1}), y disminuir con ello el riesgo de complicaciones fetales. **Objetivo:** Presentar el impacto de la intervención alimentaria, nutricional y metabólica sobre el producto de la concepción hecha en 2 mujeres FNC atendidas en la Consulta especializada en Errores Congénitos del Metabolismo (ECM) de la provincia de Matanzas. **Métodos:** Las mujeres FNC recibieron asesoramiento genético en el período preconcepcional acerca del riesgo implícito en un embarazo no planificado, y fueron educadas en la dietoterapia de la FNC, y los métodos para el aseguramiento del control metabólico de la enfermedad mediante la adherencia dietoterapéutica. Se elaboró un protocolo de seguimiento clínico, alimentario, nutricional, y metabólico de las mujeres FNC durante las etapas preconcepcional y prenatal. Se programaron las consultas de seguimiento durante toda la ventana de observación de las mujeres. Se evaluó la calidad del producto final de la concepción. **Resultados:** Se logró la adherencia de las mujeres a la dietoterapia prescrita. Las cifras séricas de *Phe* fueron < 6 mg.dL^{-1} en todos los momentos de muestreo. Nacieron dos niñas sanas a término. Hasta el momento en que se redacta esta presentación las niñas no han presentado defectos congénitos ni afectaciones neurológicas. **Conclusiones:** Se demuestra el impacto efectivo de la intervención alimentaria, nutricional y metabólica en la FNC, y la importancia del seguimiento de la mujer FNC desde la etapa preconcepcional hasta el parto, para el logro de un producto de la concepción libre de complicaciones. **Falcón Rodríguez DL, Rodríguez Hernández E, Contreras Roura J. Sobre la prevención de defectos congénitos en los hijos de mujeres fenilcetonúricas mediante la intervención alimentaria, nutricional y metabólica.** RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2019;29(2):222-235. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: *Fenilcetonuria / Errores congénitos del metabolismo / Embarazo / Nutrición.*

¹ Médico, Especialista de Primer grado en Genética Clínica. Máster en Atención Integral al niño. ² Médico, Especialista de Primer grado en Pediatría. Máster en Nutrición en Salud Pública. ³ Licenciada en Bioquímica. Máster en Ciencias.

[†] Programa Provincial de Atención a los Errores Congénitos del Metabolismo. Matanzas. [‡] Departamento de Cromatografía. Laboratorio de Análisis de Aminoácidos. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana.

INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria (FNC) es un error congénito de las rutas de utilización de aminoácidos aromáticos como la fenilalanina (*Phe*) debido a la deficiente actividad de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa, o la ausencia de la tetrahidrobiopteridina (BH4) como cofactor de la misma.¹⁻⁵ La acumulación crónica en el tiempo de la *Phe* en la sangre del paciente conduce al daño del Sistema Nervioso Central (SNC), y con ello, al retraso mental grave.⁶⁻⁷

El Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo del Centro Nacional de Genética Médica fue creado a inicios de los 1980s para el aseguramiento bioquímico del diagnóstico bioquímico de los errores congénitos del metabolismo (ECM) en Cuba.⁸⁻¹⁰ En los inicios la *Phe* sérica se ensayaba en muestras de sangre inmovilizadas en papel de filtro mediante la inhibición del crecimiento microbiano desarrollada por Guthrie-Susi.¹¹ Ya en 1983 se introdujeron las técnicas fluorimétricas de determinación de la *Phe*,¹² lo que significó un enorme paso de avance en el reconocimiento de los ECM en Cuba.¹³⁻¹⁵ El desarrollo diagnóstico permitió que a partir de 1984 se iniciara el “Programa Nacional de Detección de las Hiperfenilalaninemias en la población cubana”,¹⁶⁻¹⁷ que abarcó todo el país a partir de 1986, y que se mantiene activo y en continuo perfeccionamiento hasta hoy día.

Desde la fecha de apertura del programa hasta el momento actual se han captado más de 80 recién nacidos FNC.¹⁸ También se han captado pacientes FNC de mayores edades que nacieron antes de 1986, y que eran atendidos en los hogares de impedidos físicos y mentales del Sistema Nacional de Salud (SNS) de Cuba, y los remitidos desde las salas de ingreso y las consultas especializadas de Neuropediatría de los diferentes hospitales pediátricos del país.¹⁹⁻²⁰

Dentro de la población cubana de FNC se encuentran varias mujeres en edad reproductiva que pudieran estar expuestas al efecto teratogénico de los niveles séricos elevados de *Phe* sobre la descendencia llegado el momento de decidir si tendrán hijos.²¹ Asimismo, el riesgo de aborto espontáneo es mayor en la mujer FNC descontrolada metabólicamente.²² El síndrome de fenilcetonuria materna (SFM) se define entonces como aquel que se produce en el acto de la concepción de toda fémina FNC o hiperfenilalaninémica que, en ese momento, se presenta con niveles de *Phe* en la sangre $> 6 \text{ mg.dL}^{-1}$, bien sea por desconocer su condición de FNC o, en caso de conocerlo, por la incapacidad de mantener los niveles sanguíneos de *Phe* dentro del rango seguro antes y durante la gestación.²³⁻²⁴

Al igual que otros aminoácidos, la *Phe* atraviesa la placenta favorecida por un gradiente 1:2 materno-fetal.²⁵ El gradiente materno-fetal de la *Phe* parece estar elevado durante el primer trimestre de la gestación, y cantidades ingentes de *Phe* llegan al feto a través de la placenta procedente de la madre fenilcetonúrica.²⁵ El feto es incapaz de metabolizar la *Phe* debido a la inmadurez del sistema hepático de hidroxilación del aminoácido.²⁶⁻²⁷ Las cifras sanguíneas aumentadas de *Phe* compiten con la tirosina (y otros aminoácidos) en el paso hacia el feto a través de la barrera placentaria, a nivel del trofoblasto, y en su marcha hacia el SNC fetal por la barrera hematoencefálica.²⁸ Tal situación contribuye al aumento de la *Phe* en la sangre y el cerebro del feto, y a las deficiencias concomitantes de tirosina (*Tyr*) y otros aminoácidos, todo lo cual afecta el desarrollo ponderal y cerebral del mismo; y a la aparición de malformaciones fetales.

Sin embargo, los efectos teratogénos de la hiperfenilalaninemia son mínimos (o incluso nulos) si se logran niveles sanguíneos de *Phe* entre $120 - 360 \mu\text{mol.L}^{-1}$

($\equiv 2 - 6 \text{ mg.dL}^{-1}$) durante los 3 - 6 meses previos a la concepción, y durante toda la gestación. Por este motivo, el embarazo de la mujer FNC debe ser planificado conscientemente.²⁹⁻³¹ Los padres prospectivos deben estar informados de las características de la FNC como enfermedad, el riesgo de complicaciones fetales debido a los estados no detectados de hiperfenilalaninemia, y la necesidad de la adherencia dietoterapéutica para el logro del control metabólico de la enfermedad y la inclusión de las cifras séricas de *Phe* dentro del rango tenido como seguro para el feto. Un embarazo exitoso y un producto sano de la concepción solo son posibles si el control metabólico se logra (como mínimo) 6 meses antes de la concepción.³²

El éxito del “Programa Nacional de Detección de las Hiperfenilalaninemias en la población cubana” ha significado la aparición de mujeres en edad fértil que requieren de acompañamiento y seguimiento constantes para el logro del embarazo.³³⁻³⁴ La Consulta especializada de ECM de la provincia de Matanzas ha elaborado un “Protocolo de seguimiento de las embarazadas fenilcetonúricas” que pauta las acciones alimentarias, nutrimentales y metabólicas a realizar durante las etapas preconcepcional y prenatal del embarazo en aras del control metabólico, el aseguramiento de cifras séricas seguras de *Phe*, la adherencia terapéutica, el soporte diagnóstico bioquímico especializado, y la minimización del riesgo fetal.³⁵ Para la redacción de este protocolo se han tenido en cuenta experiencias documentadas previamente.³⁶

En esta presentación se muestran los resultados de la administración de este protocolo en 2 mujeres FNC atendidas en la provincia, y que lograron productos de la concepción a término, sanos, y libres de malformaciones.

Exposición del Protocolo de seguimiento de las embarazadas fenilcetonúricas

El “Protocolo de seguimiento de las embarazadas fenilcetonúricas” se orienta a prevenir los defectos congénitos en los hijos de madres diagnosticadas previamente con FNC mediante las intervenciones alimentarias, nutricionales y metabólicas que se requieren para asegurar el control metabólico a mediano y largo plazo de la enfermedad primaria. En virtud de tal, el protocolo prevé acciones en las etapas preconcepcional y prenatal del embarazo de la mujer FNC que recorren desde la orientación dietoterapéutica y el seguimiento nutricional hasta la realización de los controles metabólicos (incluyendo la dosificación de la *Phe* sérica) para corroborar el logro de los objetivos terapéuticos.

Como parte de la planificación del embarazo de la mujer FNC, se le debe recordar a la pareja el patrón de herencia autosómica recesiva de la enfermedad, e informar en detalle de las características del SFM, y el riesgo posible de padecerlo. Aun cuando el control metabólico de la mujer FNC sea óptimo, se han encontrado alteraciones (si bien leves) del desarrollo psicomotor de los niños nacidos con madres FNC, y un aumento en la incidencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en ellos.³⁷ Por ello, la pareja debe ser instruida en la adopción de medidas contraceptivas para evitar un embarazo no deseado, más en una situación clínico-metabólico adversa.

El protocolo ha previsto la realización de controles mensuales de *Phe* sérica en la mujer FNC durante la etapa preconcepcional del embarazo. En esta etapa la *Phe* se determina en muestras de suero mediante protocolos de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en el Centro Nacional de Genética Médica (La Habana, Cuba). Se trata de que la *Phe* sérica alcance valores

entre 120 – 360 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (equivalente a 2 – 6 mg.dL^{-1}) durante al menos 6 meses consecutivos. Logrado esto, se le recomienda a la pareja la suspensión de las medidas contraceptivas, y la consecución del embarazo. Si la meta terapéutica de la *Phe* sérica no es alcanzada, se debe reevaluar la calidad nutrimental de la dieta prescrita a la mujer FNC, y la adherencia a la misma. En este punto, también se debe evaluar el aporte de proteínas de alto valor biológico mediante fórmulas enterales libres de *Phe*.

El control metabólico de la mujer FNC en la etapa preconcepcional también incluye las determinaciones bioquímicas de interés nutricional como la albúmina y las proteínas totales, el colesterol total, los triglicéridos, la glicemia basal (léase en ayunas), la hemoglobina (Hb) y el hierro sérico.

La suplementación con ácido fólico (5 mg.día^{-1}) se inicia desde la propia etapa preconcepcional para minimizar la ocurrencia de malformaciones fetales como los defectos de cierre del tubo neural, las malformaciones gastrointestinales, y las cardiopatías congénitas.

Una vez embarazada, se evalúa exhaustivamente el estado nutricional de la mujer FNC, y se asegura que el peso corporal sea el que corresponda para el sexo, la edad y la talla, a fin de evitar ganancias inapropiadas de peso durante los meses siguientes.

El seguimiento prenatal de la mujer FNC implica la realización de controles semanales de *Phe* mediante determinaciones en sangre inmovilizada sobre papel de filtro en el Laboratorio SUMA. El protocolo también prevé la determinación quincenal de la *Phe* mediante HPLC en muestras de suero obtenidas por punción venosa antecubital (de preferencia) en el Centro Nacional de Genética Médica (La Habana, Cuba). Las determinaciones de *Phe* se complementarán con un perfil bioquímico nutricional en cada trimestre de la gestación.

El protocolo prevé un encuentro quincenal con la mujer FNC y sus familiares mientras dure la etapa prenatal para el registro del peso corporal, la evaluación del comportamiento de la *Phe* sérica, y la realización de ajustes/cambios en el plan de cuidados generales y las intervenciones alimentarias, nutrimentales y metabólicas.

Dada la condición de riesgo genético incrementado de la embarazada FNC, se realizan exámenes ultrasonográficos (US) en cada uno de los tres trimestres de la gestación: *Primer trimestre*: A las 12 semanas del embarazo; *Segundo trimestre*: Entre las 20 – 22 semanas; y *Tercer trimestre*: Entre las 28 – 32 semanas. El examen US completado en el segundo trimestre se orienta a la valoración de la estructura de los órganos fetales, y se complementa con un ecocardiograma fetal para descartar la presencia de malformaciones en el producto de la concepción. Por su parte, el examen US practicado en el tercer trimestre comprende análisis biométricos (como la medición de los diámetros biparietal y bitrocantérico, las circunferencias cefálica y abdominal, y la longitud del fémur) para la estimación del peso fetal y una reevaluación de los órganos fetales.

El protocolo de seguimiento también propone acciones después del parto. Es frecuente que las madres FNC relajen (e incluso abandonen) tras el parto la dietoterapia prescrita, lo que puede incrementar la frecuencia de la depresión posparto. Por consiguiente, se debe insistir en la adherencia de la madre FNC a la dietoterapia seguida durante el embarazo. El control clínico y dietético se acompañará también de la determinación de la *Phe* sérica.

La condición de FNC de la mujer no está reñida con la práctica de la lactancia materna. Así, se debe animar a la madre FNC a que amamante a su criatura a libre

demanda, y de forma exclusiva, durante los primeros 6 meses de vida extrauterina.

Sobre las acciones de seguimiento del niño nacido de madres fenilcetonúricas

El protocolo redactado incluye acciones de reconocimiento y seguimiento de los niños nacidos de madres FNC. Al nacimiento, se realiza la exploración neonatal recomendada, pero con especial atención en la detección de las posibles malformaciones asociadas al SFM que puedan presentar en el recién nacido (RN). La exploración clínica se repite al mes de vida extrauterina del RN, y se acompaña de exámenes ultrasonográficos (abdominal y transfontanelar) y ecocardiográficos para la detección de malformaciones silentes, o para trazar el daño orgánico subyacente en la malformación. El test de pesquiasaje neonatal de la FNC se completa en el quinto de nacido el niño.

Al egreso, el RN se dispensariza en su área de salud por el médico de familia según lo dispuesto por el Programa de Atención Materno-Infantil (PAMI), y será seguido mensualmente por el pediatra asignado al área de salud hasta el año de edad.

Presentación de caso clínico #1

En la Consulta especializada en ECM de la provincia de Matanzas fue atendida una primera gestante FNC de 34 años de edad, nacida y domiciliada en la propia provincia, y diagnosticada de la forma clásica de la FNC a los 9 meses de vida extrauterina. Se ha de señalar que la atención y seguimiento de esta primera gestante FNC brindó las experiencias necesarias para poner a punto el protocolo de seguimiento preconcepcional y prenatal de las mujeres FNC que se ha expuesto en este ensayo.³⁵ El seguimiento preconcepcional de la mujer FNC se inició en el año 2012, y se extendió por 7 meses. Una vez compensada metabólicamente, la

mujer quedó embarazada en el 2013. La *Phe* sérica en el momento del embarazo fue de 1.53 mg.dL⁻¹. Se aseguró también que la *Phe* se mantuviera dentro de los intervalos aceptables de comportamiento biológico durante todo el embarazo. Los otros controles bioquímicos completados en cada trimestre también fueron adecuados.

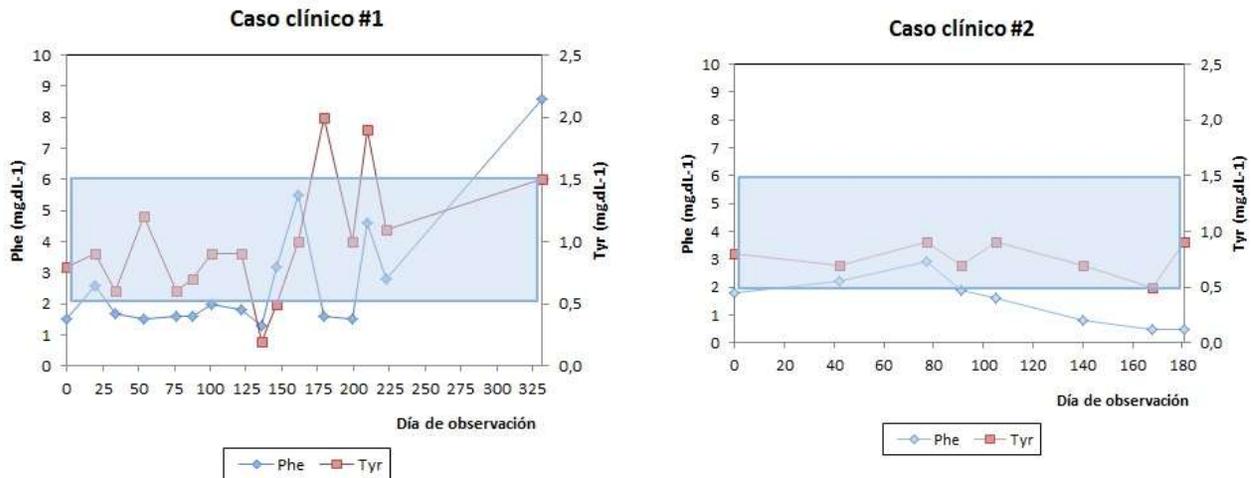
El producto de la concepción fue una niña a término, con peso adecuado para la edad gestacional (EG), y libre de defectos congénitos. Tanto el pesquiasaje neonatal activo del RN, como la determinación de la *Phe* sérica, revelaron que la niña nacida estaba libre de la FNC.

Presentación de caso clínico #2

Se presenta el caso de una segunda mujer FNC, de 26 años de edad, nacida y domiciliada en la provincia de Villa Clara, diagnosticada de FCM mediante pesquiasaje neonatal activo; y que fue beneficiada con el protocolo de seguimiento implementado en la consulta ECM especializada de Matanzas ante pedido personal expreso. La mujer conoció del embarazo exitoso de la primera gestante FNC atendida en la consulta ECM, y solicitó la atención preconcepcional, extendida hasta la consecución del embarazo y el nacimiento del niño gestado.

La valoración bioquímica inicial reveló cifras de *Phe* sérica de 11.25 mg.dL⁻¹: superiores en (casi) 2 veces al punto superior de corte. La paciente, su esposo, y demás familiares, fueron informados detalladamente de los riesgos de un embarazo en este ambiente de descontrol metabólico, la necesidad de un embarazo planificado para asegurar tanto la salud de la madre como la del producto de la concepción, y como condición imprescindible, el logro de la compensación metabólica.

Figura 1. Evolución de los niveles séricos de fenilalanina (*Phe*) y tirosina (*Tyr*) en las gestantes beneficiadas con el “Protocolo de seguimiento de las embarazadas fenilcetonúricas”.



Fuente: Elaboración propia de las autoras con datos almacenados en los registros del protocolo.

En el momento inicial se recomendó el completamiento de una prueba de sobrecarga con *Phe* en el esposo de la paciente, a los fines de evaluación del riesgo neonatal. Dado el patrón de herencia autosómica recesiva de la FNC, la paciente tiene dañados (léase también mutados) los dos alelos del gen codificante de la enzima fenilalanina hidroxilasa que es responsable de la transformación de la fenilalanina en tirosina.

La ausencia de síntomas de la enfermedad en el esposo orienta hacia dos posibilidades: la primera, que sea un portador sano de la enfermedad que tiene dañado solo uno de los dos alelos del gen; mientras que la segunda posibilidad es que esté libre de la enfermedad al tener preservados los alelos del gen en cuestión. En la primera instancia, la posibilidad de que los hijos padezcan también la enfermedad es del 50%. En la segunda de las instancias, la descendencia del matrimonio tendría una probabilidad del 100% de ser siempre

portadores de la enfermedad, pero no la padecerían.

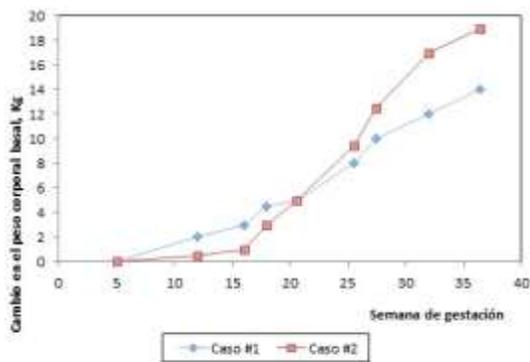
La administración del test de sobrecarga con *Phe* revelaría entonces una acumulación significativa en sangre del aminoácido, asociado a una baja tasa de conversión de *Phe* en tirosina, en el caso incluso de portadores sanos de la FNC. Afortunadamente, la sobrecarga con *Phe* completada en el esposo de la paciente reveló que el metabolismo del aminoácido fue adecuado, y que por lo tanto, éste estaba libre de la enfermedad.

El asesoramiento genético previo al inicio del seguimiento preconcepcional de la mujer FNC también incluyó la apreciación del riesgo de ocurrencia del SFM en un gestante FNC que empieza el embarazo con cifras de *Phe* sérica $> 6 \text{ mg.dL}^{-1}$, y las consecuencias que comporta para el feto. La consulta de riesgo preconcepcional comprendió igualmente la educación de posibles complicaciones materno-fetales debido a aumentos transitorios, no

detectados, de la *Phe* sérica durante la gestación.

La normalización de los indicadores de la actividad metabólica en esta segunda mujer ocurrió a los 13 meses de iniciada la intervención, momento en que se decidió el embarazo. La *Phe* sérica en el momento de la captación del embarazo era de 2.2 mg.dL^{-1} .

Figura 2. Evolución de la ganancia de peso en las gestantes beneficiadas con el “Protocolo de seguimiento de las embarazadas fenilcetonúricas”.



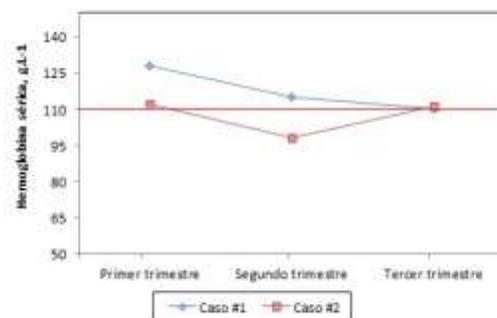
Fuente: Elaboración propia de las autoras con datos almacenados en los registros del protocolo.

La Figura 1 muestra la evolución de las cifras séricas de *Phe* y *Tyr* a lo largo del embarazo, y cómo éstas permanecieron siempre dentro de la zona de “seguridad” materno-fetal, indicando con ello un mejor control metabólico. En este punto, se ha de decir que, debido a la lejanía de la paciente de su domicilio natural, y las molestias y dificultades que el traslado interprovincial pudiera ocasionarle (a ella y al producto de la concepción), el equipo de salud decidió que las determinaciones de *Phe* sérica se hicieran con una frecuencia mensual,

acompañadas de otras en paralelo en papel de filtro cada 15 días en el área de salud que la contiene. Estas previsiones añadieron una capa extra de seguridad al protocolo de seguimiento de la *Phe* sérica durante el embarazo.

La Figura 2 muestra la curva de ganancia de peso observada en esta segunda paciente. El cambio en el peso corporal fue como sigue: A la captación: Peso corporal: 59.0 Kg vs. IMC: 23.6 Kg.m^{-2} ; A las 36 semanas de gestación: Peso corporal: 78 Kg ($\Delta = 18.0 \text{ Kg}$) vs. IMC: 31.2 Kg.m^{-2} ($\Delta = 7.6 \text{ Kg.m}^{-2}$).

Figura 3. Evolución de la hemoglobina sérica en las gestantes beneficiadas con el “Protocolo de seguimiento de las embarazadas fenilcetonúricas”.



Fuente: Elaboración propia de las autoras con datos almacenados en los registros del protocolo.

La Figura 3 muestra la evolución de la Hb sérica en las pacientes beneficiadas con el protocolo descrito en esta presentación de caso. Se logró que las mujeres concluyeran el embarazo con una $\text{Hb} \geq 110 \text{ g.L}^{-1}$.

Alcanzado el tercer trimestre de la gestación, y habiendo completados tanto los exámenes de seguimiento del metabolismo aminoacídico como los ecográficos, y ante el buen pronóstico del final del embarazo, se

decidió el alta de la paciente con vistas al parto institucional en la provincia de domicilio. Se redactó el correspondiente programa de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica para ejecución en el área de salud, y bajo la supervisión del médico y la enfermera de la familia. Finalmente, la paciente ingresó en el Hospital Materno-Infantil Provincial de la ciudad de Santa Clara (Villa Clara) a las 37 semanas de gestación para la realización electiva del parto. La niña producto de la concepción nació por vía vaginal, con valores preservados de la longitud supina, el peso corporal y la circunferencia cefálica. No se encontraron malformaciones congénitas después de completados el examen físico neonatal y la ecografía abdominal. El examen neurológico, junto con una ecografía transfontanelar, no reveló daño cortical ni encefálico. El pesquizado neonatal, hecho en el quinto día de vida extrauterina, devolvió valores de *Phe* dentro de los intervalos esperados para una persona sana. La determinación confirmativa de *Phe* sérica fue $< 4 \text{ mg.dL}^{-1}$.

DISCUSIÓN DE CASO

Este trabajo ha servido para presentar el impacto beneficioso de un protocolo para el seguimiento de las embarazadas FNC que ha sido diseñado en la consulta especializada en la atención de los ECM en la provincia de Matanzas para el logro de la concepción primero, y un embarazo a término y sin complicaciones después. La característica distintiva de este protocolo respecto de otros construidos con iguales propósitos es la incorporación de la mujer FNC desde la etapa preconcepcional, incluso antes de que se proponga la tenencia de la descendencia; y el inicio de acciones correctivas para asegurar la constancia metabólica como condición previa de la mujer FNC antes de concebir.

Experiencias anteriores han producido resultados mixtos tras la restricción de las fuentes dietéticas de *Phe* durante el embarazo.³⁸⁻⁴⁰ El beneficio observado pudiera explicarse (entre otras cosas) por la adherencia estricta de la mujer FNC a las recomendaciones alimentarias y nutrimentales en la etapa pregestacional y/o la ocurrencia de formas menos graves de la enfermedad que todavía aseguran un aprovechamiento variable de la *Phe* ingerida como para evitar la intoxicación y el envenenamiento celular. El fracaso dietoterapéutico sería adscrito entonces a las formas graves de la FNC que impiden la utilización periférica del aminoácido, provocan descompensación metabólica, y causan intoxicación de células y tejidos debido a los niveles crónicamente elevados de *Phe*, más allá de la adherencia terapéutica de la paciente.⁴¹⁻⁴⁴ Por consiguiente, la inclusión en el protocolo de la mujer FNC desde la etapa preconcepcional permitiría la formulación de juicios de valor y pronóstico requeridos para un tratamiento efectivo, a la vez que (re)educaría a la mujer FNC en la inculturación de las recomendaciones alimentarias, nutrimentales y conductuales que el equipo de salud le hará en aras de la consecución de la concepción y el embarazo.

El protocolo expuesto en esta comunicación también ordena y regulariza el seguimiento de la embarazada FNC, y el producto de la concepción, explotando para ello todas las oportunidades tecnológicas creadas por el SNS tales como la ecografía, las determinaciones fluorimétricas de las concentraciones séricas de *Phe*, y la confirmación de la presencia del aminoácido mediante cromatografía líquida de alta presión. Tales recursos tecnológicos se ponen a disposición de los equipos de salud a los fines de asegurar el nacimiento de un niño libre de complicaciones, o llegado el caso, identificar tempranamente la malformación presente y actuar consecuentemente.

CONCLUSIONES

El protocolo expuesto en este trabajo para el seguimiento preconcepcional y prenatal de las mujeres FNC, y que ha sido puesto en práctica en la Consulta de atención especializada de los ECM en la provincia de Matanzas, ha hecho posible el logro de embarazos a término, no complicados, en las primeras gestantes FNC de Cuba. El impacto del protocolo ha sido coronado por la corroboración del nacimiento de sendas niñas libres tanto de la enfermedad, como de otros defectos genéticos. Se confirma así que el embarazo planificado de la mujer FNC sirve a la prevención de la ocurrencia de embriopatías debidas al SFM. El control metabólico de la FNC desde que la futura madre planifica su gestación, y durante todo el embarazo hasta el nacimiento de la criatura, es la única opción terapéutica efectivamente posible.

Futuras extensiones

La información sobre el comportamiento y la evolución de la FNC se debe acumular desde que las niñas FNC arriban a la edad fértil durante la adolescencia (lo que suele ocurrir en Cuba alrededor de los 13 años de edad) con el objetivo primario de evitar embarazos no deseados, y para apercibir las en los riesgos a los que se exponen, y los daños que pueden ocurrir en el feto, si la gestación no se planifica adecuadamente.

En el momento actual, el protocolo de seguimiento de las embarazadas FNC ha sido administrado a las mujeres FNC cuyos productos de la concepción se demostraron libres tanto de la enfermedad, como de defectos genéticos. En la medida en que se amplíe la población-diana de las intervenciones previstas en el protocolo expuesto, éste incorporará nuevas acciones como las requeridas en aquellos casos en que

debido al tono metabólico del recién nacido, no sea posible la lactancia materna.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por el constante estímulo para redactar esta presentación, y por la ayuda prestada durante la etapa creativa.

SUMMARY

Rationale: Elevated serum phenylalanine (Phe) concentrations in a phenylketonuric (PKU) woman during the preconceptional and antenatal stages of life translate into mental retardation of the fetus, microcephaly, intrauterine growth arrest, and congenital anomalies (most of them regarding heart and major vessels) among other irreversible sequelae. PKU women should adhere to a Phe-restricted diet at least 6 months before conception, and throughout pregnancy, for serum Phe to remain within the 2 – 6 mg.dL⁻¹ range, and thus reducing the risk of fetal complications. **Objective:** To present the impact of food, nutritional and metabolic interventions upon the product of conception as completed on 2 PKU women assisted at the Outpatient Clinic specialized in Congenital Metabolic Errors (CME) of the province of Matanzas. **Methods:** PKU women received genetic counseling during the preconceptional period on the risk implicit in an unplanned pregnancy, and were educated in PKU diet therapy, and the methods for securing metabolic control of the disease by means of dietetic adherence. A protocol for clinical, food, nutritional and metabolic follow-up of PKU women during preconceptional and antenatal stages was drafted. Follow-up consultations were programmed throughout the observation window of the PKU women. Quality of the final product of conception was assessed. **Results:** Adherence of the PKU women to the prescribed diet was achieved. Phe serum figures were < 6 mg.dL⁻¹ at all sampling moments. Two healthy babies were born at term. Up until this very moment when this report is written the newborn babies have not presented with congenital defects neither with neurological disorders. **Conclusions:** The effective impact of food, nutritional and metabolic intervention in PKU is shown, as well as the importance of the follow-up of the PKU woman since preconceptional stage up through delivery, in

order to achieve a product of conception free of complications. **Falcón Rodríguez DL, Rodríguez Hernández E, Contreras Roura J.** On the prevention of congenital defects in the offspring of phenylketonuric women by means of food, nutritional and metabolic interventions. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2019; 29(2):223-236. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Phenylketonuria / Congenital errors of metabolism / Pregnancy / Nutrition.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Udenfriend S. Phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1961;9:691-4.
2. Erlandsen H, Fusetti F, Martinez A, Hough E, Flatmark T, Stevens RC. Crystal structure of the catalytic domain of human phenylalanine hydroxylase reveals the structural basis for phenylketonuria. *Nature Struct Biol* 1997;4:995-1000.
3. Shintaku H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment. *Curr Drug Metab* 2002;3: 123-31.
4. Scriver CR, Kaufman S, Einsensmith RC, Woo SLC. The hyperphenylalaninemias. En: *The metabolic and molecular bases of inherited diseases* [Editores: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D]. Séptima edición. Mc Graw Hill. New York: 1995. Pp 1015-75.
5. Campistol J, Lambruschini N, Vilaseca MA, Canbra FJ, Fuste E, Gomex L. Hiperfenilalaninemia. En: *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias* [Editores: Sanjurjo P, Baldellou A]. Editorial Ergon SA. Madrid: 2001. Pp 195-206.
6. Menkes JH. The pathogenesis of mental retardation in phenylketonuria and other inborn errors of amino acid metabolism. *Pediatrics* 1967;39:297-308.
7. Kahler SG, Fahey MC. Metabolic disorders and mental retardation. *Seminars in Medical Genetics* [Part C]. *Am J Med Genet* 2003;117:31-41.
8. Pascual JDB, Guzmán Rubí E. Errores congénitos del metabolismo y síndromes neurológicos. Resultado de un pesquiasaje en masa en una población seleccionada de retrasados mentales. *Rev Cubana Pediatr* 1973;45:165-81.
9. Diez A. Errores congénitos del metabolismo. En: *Memorias de un Congreso Nacional de Pediatría*. La Habana: 1984. pp. 47-55.
10. Barrios B. Resultados del estudio de un grupo de errores congénitos del metabolismo en Cuba. *Encuentro Cuba-Italia de Genética*. Centro Nacional de Genética Humana. La Habana: 1992. Pp 24-27.
11. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338-43.
12. Machado C, Solís RL, Bécquer D, Cazanave J, Fernández JL. The ultramicroanalytical system (SUMA) as a new approach to the newborn screening for hyperphenylalaninemias. En: *Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening* [Editores: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF]. IKON/MAP. Boston, Massachusetts: 1996. pp.238-9.
13. Gutiérrez R, Gutiérrez E, Barrios B, Marcos L. Correlación entre el genotipo y el fenotipo bioquímico en pacientes cubanos con hiperfenilalaninemias. *Rev Cubana Pediatr* 2005;77:45-67.
14. Pérez González B, Ruiz Desviat L, Martínez-Pardo M, García Muñoz MJ, Ugarte M. Fenilcetonuria: 30 años de investigación y prevención. *Anal Real Acad Farm* 1999;65:271-3.
15. Gutiérrez García E, Barrios García B, Gutiérrez Gutiérrez R, Damiani Rossel A. Caracterización molecular de

- fenilcetonúricos cubanos. *Rev Cubana Pediatr* 2002;75(2):101-5.
16. Heredero L. Un programa de genética en un país en desarrollo: Cuba. *Bol Of Sanit Panamer* 1993;115(1):32-8. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/16323>. Fecha de última visita: 15 de Septiembre del 2018.
 17. Marcheco Teruel B. El Programa Nacional de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos de Cuba: 1981-2009. *Rev Cubana Genet Comunit* 2009;3:2-3.
 18. Barrios García B. El diagnóstico de las encefalopatías heredometabólicas en el recién nacido: Una labor multidisciplinaria. *Rev Cubana Genética Humana* 2000;2(1):1-10. Disponible en: <http://biblioteca.unicafam.edu.co:2048/login?url=http://site.ebrary.com/lib/bibliounicafamsp/Doc?id=10048808>. Fecha de última visita: 10 de Noviembre del 2017.
 19. Heredero L, Atencio G, Vega JL, Gutiérrez E, Damiani Rosselli A. Diagnóstico precoz de fenilcetonuria en Cuba: Informe preliminar. *Rev Cubana Pediatr* 1986;58:27-33.
 20. Gutiérrez E, Barrios B, Damiani A. Estudio de prevalencia de la Fenilcetonuria en una muestra de niños con retraso mental. *Rev Cubana Pediatr* 1989;61:94-8.
 21. Gutiérrez García E, Barrios García B. Estudio de las concentraciones de fenilalanina en suero de gestantes y sus fetos. *Rev Cubana Pediatr* 1994;66:32-6.
 22. Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: Pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:374-82.
 23. Mabry CC, Denniston JC, Nelson TL, Son CD. Maternal phenylketonuria: A cause of mental retardation in children without the metabolic defect. *N Engl J Med* 1963;269:1404-8.
 24. Álvarez Fumero R. Enfermedades heredometabólicas y embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2003;29(2):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2003000200001&script=sci_arttext&tlng=pt. Fecha de última visita: 10 de Noviembre del 2017.
 25. Paolini CL, Marconi AM, Ronzoni S, Di Noio M, Fennessey PV, Pardi G, Battaglia FC. Placental transport of leucine, phenylalanine, glycine, and proline in intrauterine growth-restricted pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5427-32.
 26. Ryan WL, Orr W. Phenylalanine conversion to tyrosine by the human fetal liver. *Arch Biochem Biophys* 1966;113: 684-6.
 27. Rähä NC. Phenylalanine hydroxylase in human liver during development. *Pediatr Res* 1973;7:1-4.
 28. Ryan WL, Orr W. Phenylalanine conversion to tyrosine by the human fetal liver. *Arch Biochem Biophys* 1966;113: 684-6.
 29. Matalon R, Michals K, Azen C, Friedman E, Koch R, Rouse B; *et al.* Maternal PKU Collaborative Study: Pregnancy outcome and postnatal head growth. *J Inherit Metab Dis* 1994;17: 353-5.
 30. Platt LD, Koch R, Hanley WB, Levy HL, Matalon R, Rouse B; *et al.* The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria: Report of a 12-year study. *Am J Obstetr Gynecol* 2000;182: 326-33.
 31. López LG, Sánchez AG, Ferri NL, Pérez-Dueñas B. Application of a protocol for pregnant women with classic phenylketonuria: Three

- successful pregnancies. *Acta Paediatr Esp* 2006;64:38-46.
32. Nielsen KB, Wamberg E, Weber J. Successful outcome of pregnancy in a phenylketonuric woman after low-phenylalanine diet introduced before conception. *The Lancet* 1979;1(8128): 1245.
 33. Comisión Cubana de Errores Congénitos del Metabolismo. Atención a la fenilcetonuria en Cuba. MINSAP Ministerio de Salud Pública. La Habana: 2002.
 34. Perdomo JC, Luna E, Domínguez ME, Castro M, Rodríguez D, Landa M; *et al.* El programa de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos en la provincia de matanzas: 1988-2008. *Rev Cubana Genet Comunit* 2009;3(2):3-11. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2_3/rcgc0523010%20esp.html. Fecha de última visita: 10 de Noviembre del 2017.
 35. Falcón Rodríguez DL, Rodríguez Hernández E, Monzón Molina M, Sabatier García O, Contreras Roura J. Implementación de Protocolo de seguimiento Preconcepcional y Prenatal a pacientes con Fenilcetonuria. Memorias del Congreso de Genética Comunitaria. La Habana: 2014. Disponible en: <http://www.geneticacomunitaria2014.sld.cu/index.php/geneticacomunitaria/2014/paper/view/248>. Fecha de última visita: 10 de Noviembre del 2017.
 36. Marcos Plasencia LM. Soporte alimentario, nutricional y metabólico de los fenilcetonúricos en Cuba. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2012;22(2 Supl): S1-S77.
 37. 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(Suppl 4):S1537-S1543.
 38. Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ. Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: The importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am J Clin Nutr* 2008;88:700-5.
 39. Brown AS, Fernhoff PM, Waisbren SE, Frazier DM, Singh R, Rohr F; *et al.* Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet Med* 2002;4: 84-9.
 40. Michals K, Acosta PB, Austin V, Castiglioni L, Rohr F, Wenz E, Azen C. Nutrition and reproductive outcome in maternal phenylketonuria. *Eur J Paediatr* 1996;155(1 Suppl):S165-S168.
 41. Cleary M, Trefz F, Muntau AC, Feillet F, van Spronsen FJ, Burlina A; *et al.* Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: a review of possible relationships with outcomes. *Mol Genet Metab* 2013;110: 418-23.
 42. Güttler F, Guldberg P. Mutations in the phenylalanine hydroxylase gene: Genetic determinants for the phenotypic variability of hyperphenylalaninemia. *Acta Paediatr* 1994;83:49-56.
 43. Santos LL, Fonseca CG, Starling AL, Janeiro JN, Aguiar MJ, Peixoto MG, Carvalho MR. Variations in genotype-phenotype correlations in phenylketonuria patients. *Genet Mol Res* 2010;9:1-8.
 44. Kang E, Paine RS, Driscoll K, Wisniewski B. Elevation of plasma phenylalanine levels during pregnancies of women heterozygous for phenylketonuria. *J Paediatr* 1963;63: 283-9.

ANEXOS.

Anexo 1. Resultados ultrasonográficos completados en la etapa prenatal de la primera gestante. Leyenda: EG: Edad gestacional. DBP: Diámetro biparietal. CC: Circunferencia cefálica. LF: Longitud del fémur. CA: Circunferencia abdominal. PAA: Pared abdominal anterior. LA: Líquido amniótico. LC: Latidos cardíacos. TN: Traslucencia nuchal. HN: Hueso nasal. LCC: Longitud cráneo-caudal. ECO: Ecocardiograma.

Característica	Semanas de gestación						
	12	20	25.5	29.5	33.5	35.5	37.5
EG, semanas	12	20	25.5	29.5	33.5	35.5	37.5
DBP, mm		46	59	68	76	87	92
CC, mm		166	215	265	293	306	308
LF, mm		32	38	52	59	66	68
CA, mm		---	192	250	270	295	320
Raquis		Ok	Ok	Ok			
PAA		Ok	Ok	Ok			
Estómago		Ok	Ok	Ok			
Vejiga		Ok	Ok	Ok			
Vesícula biliar		Ok	Ok	Ok			
Riñones		Ok	Ok	Ok			
Extremidades		Ok	Ok	Ok			
Boca		Ok	Ok	Ok			
Cristalino		Ok	Ok	Ok			
Cordón umbilical		Ok	Ok	Ok			
ECO		Ok	Normal	4 cavidades presentes	4 cavidades presentes	LC	LC
LA		Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Placenta		Posterior	Posterior	Posterior	Posterior	Posterior	Posterior
LCC	60						Normal
Vitalidad	Ok						Posterior
TN, mm	1.8						Madurez grado II
HN	Presente						

Anexo 2. Resultados ultrasonográficos completados en la etapa prenatal de la segunda gestante. Leyenda: DBP: Diámetro biparietal. CC: Circunferencia cefálica. LF: Longitud del fémur. CA: Circunferencia abdominal. PAA: Pared abdominal anterior. LA: Líquido amniótico. LC: Latidos cardíacos. TN: Traslucencia nuchal. HN: Hueso nasal. LCC: Longitud cráneo-caudal. ECO: Ecocardiograma.

Característica	Semanas de gestación				
	12.4	21.4	26.4	30.4	32.4
Edad gestacional, semanas					
DBP, mm		53	67	76	79
CC, mm		201	256	280	295
LF, mm		37	49	59	61
CA, mm		160	232	267	274
Raquis		Ok	Ok	Ok	Ok
PAA	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
Estómago	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
Vejiga		Ok	Ok	Ok	Ok
Vesícula biliar		Ok	Ok	Ok	Ok
Riñones		Ok	Ok	Ok	Ok
Extremidades	Presentes	Ok	Ok	Ok	Presentes
Boca		Ok	Ok	Ok	Ok
Cristalinos		Ok	Ok	Ok	Ok
Cordón umbilical		3 vueltas	3 vueltas	3 vueltas	3 vueltas
ECO	LC	Ok	Ok	4 cavidades 3 vasos E. largo E. corto	4 cavidades
LA		Normal	Normal	Normal	Normal
Placenta	Posterior	Posterior	Posterior Ocupa el fondo	Posterior Madurez grado II	Posterior Madurez grado II-III
LCC, mm	64				
Vitalidad	Ok				
TN, mm	1.8				
HN	Presente				