

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

XOCHIMILCO



“CONDUCTA MOTRIZ EN NIÑOS CON HIPERFENILALANINEMIA”

Que para obtener el grado de
MAESTRA EN REHABILITACIÓN NEUROLÓGICA

PRESENTA

SHERIBETH MAYULI RODRÍGUEZ RÍOS

COMITÉ TUTORAL

DRA. MARÍA DEL CARMEN SÁNCHEZ PÉREZ

DRA. MARCELA VELA AMIEVA

MÉXICO D. F.

2011

México D.F. a 28 de abril de 2011

COMISIÓN ACADÉMICA

MAESTRÍA EN REHABILITACIÓN NEUROLÓGICA

PRESENTE

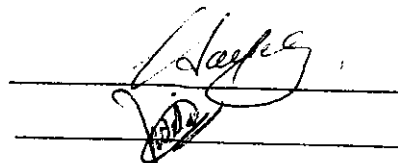
Los que suscribimos la presente, miembros de Comité Tutorial de la alumna Sheribeth Mayuli Rodríguez Ríos con Matrícula 208385024, por este medio informamos que hemos revisado y aprobado la versión final de la Idónea Comunicación de Resultados correspondiente al proyecto de investigación denominado "CONDUCTA MOTRIZ EN NIÑOS CON HIPERFENILALANINEMIA".

ATENTAMENTE

COMITÉ TUTORAL:

Dra. María del Carmen Sánchez Pérez

Dra. Marcela Vela Amieva



Two handwritten signatures are present on the right side of the page, positioned above two horizontal lines. The top signature is written in cursive and appears to be 'M. del C. Sánchez Pérez'. The bottom signature is also in cursive and appears to be 'M. Vela Amieva'.

Agradecimientos

Agradezco a todas las personas que me han acompañado a lo largo de este camino, sin ustedes no hubiese tenido la fortaleza y paciencia para llegar a este punto.

Quiero agradecer especialmente a mi familia; mi mamá que siempre creyó en mí, a mis hijos y esposo por su paciencia y apoyo, a mi abuela Mencha por su cariño y oraciones, a mi papá y a mi hermano por todo su amor.

A todas las personas que compartieron un poco de su gran conocimiento conmigo: Dra. Carmen Sánchez, Mtra. Luisa Díaz, Dra. Marcela Vela, Mtra. Karla Soler, Mtra. Esperanza Ontiveros, Dra. Patricia Muñoz Ledo.

A mis dos grandes amigas, que siempre tuvieron tiempo para escucharme y nunca dejarme flaquear Haydé y Alejandra, a mi guía de vida: Dra. Moisés.

Este trabajo lo quiero dedicar a mis hijos: Ángel Rafael, Juan Diego, Nyna Daniela, a mi esposo amado Rafa y a mi hermano Domi.

Gracias Dios por darme la oportunidad de cumplir este sueño que anhelé por tanto tiempo.

ÍNDICE

Pág.

1. IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

Conducta motriz en niños con hiperfenilalaninemia

Resumen.....	1
Introducción.....	3
Material y Método.....	5
Resultados.....	8
Discusión.....	15
Referencias.....	19

2. MEMORIA DE TRABAJO

2.1 Protocolo de investigación

Resumen.....	24
Antecedentes.....	25
Justificación.....	40
Planteamiento del problema.....	41
Objetivos.....	42
Material y Método.....	43
Referencias.....	59
Carta de consentimiento informado.....	64
Hoja de recolección de datos.....	67
Flujograma de trabajo.....	72
Recursos humanos y físicos.....	73

2.2 Tablas de resultados explorados.....75

2.3 Anexos

Fichas de Trabajo

Registro y aprobación institucional del proyecto

•

1. IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

CONDUCTA MOTRIZ EN NIÑOS CON HIPERFENILALANINEMIA BAJO TRATAMIENTO

RESUMEN Las hiperfenilalaninemias han asociadas a la disminución de las concentraciones de dopamina, neurotransmisor importante en la regulación del movimiento. Anteriormente se ha reportado torpeza motora y bajo desempeño motriz en niños con hiperfenilalaninemia. En población mexicana no se ha establecido si el tratamiento dietético temprano y su apego previenen las alteraciones motrices en estos pacientes. **Objetivo:** Describir la relación entre la conducta motriz, la edad de inicio del tratamiento y apego a éste, en pacientes con hiperfenilalaninemia. **Metodología:** Se evaluó la conducta motriz general, gruesa y fina de 15 pacientes con diagnóstico de hiperfenilalaninemia. Los resultados motrices fueron descritos de acuerdo a la edad de inicio del tratamiento y a apego al mismo. Se tomaron en consideración variables socioeconómicas de los padres de los pacientes. **Resultados:** Los pacientes con menor edad de inicio del tratamiento y buen apego dietético obtuvieron los coeficientes más altos en motricidad general y motricidad gruesa, mientras que en motricidad fina se observó ninguno de los pacientes mayores de 36 meses adquirieron las habilidades esperadas para su edad, a pesar de haber iniciado tempranamente su tratamiento y llevar buen apego. **Conclusiones:** El área motriz en la que se observó mayor retraso fue la motricidad fina. Los pacientes con peor desempeño fueron los de mayor edad es decir los que tuvieron mayor tiempo de exposición a niveles elevados de fenilalanina.

Abstract Hyperphenylalaninemia has been associated to the reduction in dopamine concentrations, which is an important neurotransmitter in the movement regulation. It has been reported previously motor clumsiness and poor motor performance in children with hyperphenylalaninemia. In Mexican population has not been determined if the early treatment and its adherence prevent motor alteration in these patients. **Objective:** Describe the relationship of motor function, the age at treatment initiation and treatment adherence in patients with

hyperphenylalaninemia. **Methods:** The general, gross and fine motor function of 15 patients with hyperphenylalaninemia diagnosis was evaluated. The motor outcomes were described according to the age at treatment initiation and treatment adherence. Socioeconomic variables of patients' parents were taken in consideration. **Results:** The patients with earlier treatment initiation and good adherence had higher scores in general and gross motor performance, whereas in fine motor performance any of the patients older than 36 years displayed the expected skills for their age. **Conclusions:** The most affected area was fine motor function. The worst performance was obtained in older patients, those who had longer exposure to high phenylalanine levels.

INTRODUCCIÓN

Las hiperfenilalaninemias (HFA) son un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la ausencia o deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa; enzima encargada de catabolizar la fenilalanina (fe) en tirosina. Este desorden repercute principalmente en el sistema nervioso central. De las HFA la fenilcetonuria se considera la principal causa de retraso mental prevenible (Gassió et al 2010).

A la fecha no existen datos estadísticos nacionales acerca de la ocurrencia de las HFA. La Secretaría de Salud ha realizado estudios con población seleccionada reportando una incidencia de 1:70,082 vivos (Barba, 2004)

El tratamiento predominante en estos pacientes es dietético y consiste en suspender los alimentos ricos en proteína, más la ingesta de un suplemento de tirosina libre de fenilalanina. Dependiendo de los niveles de fenilalanina, en algunos casos se puede continuar con la lactancia materna, ya que se ha considerado que permite un adecuado aporte de nutrientes, buen control metabólico y favorece el desarrollo psicomotor (Cornejo et al 2003).

La gravedad de los signos y síntomas varían y dependen de factores como: tipo de hiperfenilalaninemia, edad de inicio del tratamiento y apego al mismo. Se ha postulado que factores como el nivel socioeconómico y un programa integral de seguimiento son elementos que también influyen en la prevención del retraso mental y favorecen el desarrollo de los pacientes (Cornejo et al 1995).

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas son: retraso global del desarrollo, coeficiente intelectual que apenas alcanza los niveles normales (Leuzzi et al 2004), trastornos de la comunicación y retraso en la adquisición del lenguaje, pobre contacto visual, hiperactividad, estereotipias, bajo desempeño académico, aislamiento, convulsiones (Mahfoud et al 2008), déficit en atención selectiva (Weglage et al 1999), además se ha reportado torpeza motora y desempeño motriz inferior a niños controles en áreas como coordinación ojo mano, rapidez manual y equilibrio dinámico (Beblo et al 2007).

Las alteraciones clínicas y bioquímicas observadas en los pacientes con hiperfenilalaninemia han sido atribuidas a muchos factores como: la toxicidad sobre el SNC y otros órganos que producen los altos niveles de fenilalanina y sus metabolitos (fenilpiruvato y fenilacetato), la carencia de ciertas vitaminas y oligoelementos causada por la dieta restrictiva en proteínas naturales que deben llevar estos pacientes, desequilibrio plasmático e intracelular de aminoácidos neutros (Ormazábal et al 2004).

Se considera que las alteraciones y retraso en el desarrollo motriz se deben a la disminución en las concentraciones de dopamina (Diamond, 1996), esta disminución es atribuida a que su precursor, la tirosina, no se sintetiza en cantidad suficiente cuando existe deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, además la tirosina, comparte con la fenilalanina el mismo sistema de transporte a través de la barrera hematoencefálica y presenta menor afinidad en este sistema (Ormazábal et al 2004).

Embury et al (2008) demostró en un modelo animal de fenilcetonuria que las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra sufren degeneración y daño a su membrana celular desde edades tempranas.

La dopamina tiene una fuerte relación con las funciones motrices. Es el principal neurotransmisor en la regulación motriz; participa en funciones como: selección del movimiento correcto, utilización de los músculos y fuerza necesaria para una adecuada ejecución (Fauci et al 1998).

El desarrollo motor es un elemento crítico en la conducta del niño (Bobbio et al 2009), le permite a partir de edades muy tempranas el conocimiento del mundo que le rodea y de sí mismo (Piaget 1980), facilita el dominio progresivo del cuerpo y brinda la posibilidad de realizar un intercambio con el medio físico y social (Le Boulch 1989). Por otro lado se ha reportado una fuerte relación entre la conducta motriz gruesa (sobre todo coordinación entre miembros) con el rendimiento cognitivo (Bobbio et al 2009).

En población mexicana la ausencia de tamiz universal no ha permitido la instauración del tratamiento dietético temprano. Hasta el momento no se ha establecido si el tratamiento dietético temprano y su apego previenen las alteraciones motrices en estos pacientes, por este motivo el objetivo de este estudio es describir la conducta motriz de pacientes con hiperfenilalaninemia respecto al inicio y apego del tratamiento dietético.

MATERIAL Y MÉTODO

Sujetos

En este estudio transversal participaron 15 pacientes (5 mujeres y 10 hombres) referidos de la cohorte de fenilcetonuria del Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría. Se incluyeron en el estudio a los menores cuyos padres aceptaron su participación y firmaron el

consentimiento informado. Los pacientes provenían de diferentes estados de la República Mexicana. El Comité de Ética del INP aprobó la realización de este estudio.

Variables

Se utilizó para la clasificación de hiperfenilalaninemias, la propuesta por Ramírez et al (2007), la cual se basa en los niveles séricos de fenilalanina del paciente: hiperfenilalaninemia benigna, hiperfenilalaninemia leve, clínicamente significativa, fenilcetonuria moderada, fenilcetonuria clásica.

Se tomaron en consideración como variables de interés: la edad de diagnóstico y la edad de inicio del tratamiento. Definiéndose como diagnóstico y tratamiento temprano el realizado antes de los primeros 30 días de vida y como tardío el realizado después de esta edad. El nivel inicial de fenilalanina se registró como el nivel de fenilalanina previo al inicio del tratamiento. El apego al tratamiento dietético se determinó mediante el promedio de los niveles séricos de fenilalanina obtenidos por cuantificación de aminoácidos en plasma por cromatografía de líquidos; se consideró como buen apego al tratamiento dietético cuando el nivel promedio de fenilalanina en sangre fue menor a 240 μM . El promedio de fenilalanina considerado incluyó las 3 concentraciones de fenilalanina más cercanas a la fecha de valoración. Se registró la presencia o ausencia de convulsiones. El estado nutricional al momento de la valoración se interpretó en los niños menores de 5 años mediante los indicadores de peso para la edad, talla para la edad y peso para la talla, en los niños mayores de 5 años se determinó mediante índice de masa corporal. Se utilizaron los programas de monitoreo de crecimiento Anthro y Anthro Plus V1.0.3 (WHO, 2009) clasificándose los casos en niños a riesgo de desnutrición, desnutrición, eutrófico, sobrepeso y obesidad. Se consideró como la variable social más relevante el nivel educacional de los padres, agrupándolos como con educación básica, media, o superior. La asistencia a programas de estimulación se registró como asistencia o no asistencia.

Se consideraron como variables de impacto: el coeficiente motriz general, coeficiente y edad obtenida en coordinación ojo mano (motricidad fina), coeficiente de locomotricidad (motricidad gruesa), edad obtenida en equilibrio dinámico (motricidad gruesa) y edad obtenida en equilibrio estático (motricidad gruesa).

Instrumentos de Medición

Se utilizaron 3 pruebas estandarizadas de desarrollo ligadas a motricidad las cuales se aplicaron de acuerdo a la edad cronológica del paciente, con el siguiente esquema:

1. Prueba de Desarrollo Mental de Griffiths (Griffiths, 1954): se aplicó a los niños menores de 25 meses. Se reportaron los coeficientes obtenidos en las subpruebas locomotricidad (motricidad gruesa) y coordinación ojo mano (motricidad fina). Se consideró como normal el coeficiente igual o mayor a 87%.

2. Examen Evolutivo de la Conducta (Gesell & Amatruda, 2006): se aplicó a los niños menores de 37 meses. Se reportaron los coeficientes obtenidos en el área motriz. Para fines de este estudio, se consideró como normal el coeficiente motriz igual o mayor 76%.

3. El Examen Psicomotor de la Primera y Segunda Infancia de Picq y Vayer (1977): se aplicó a los pacientes mayores de 24 meses, se reportaron los resultados de las subpruebas coordinación ojo mano (motricidad fina), coordinación dinámica (motricidad gruesa) y control postural y equilibración (motricidad gruesa). Los resultados se expresaron en edad obtenida. Se consideró como normal cuando la diferencia entre edad cronológica del paciente y la edad obtenida en cada subprueba fue menor o igual a 12 meses.

Procedimiento

A todos los padres de los pacientes se les dio una explicación completa de los objetivos de la investigación, se les aplicó una encuesta socioeconómica, fueron

informados de manera verbal los resultados de la valoración y además se les dio indicaciones y recomendaciones para favorecer el desarrollo de sus hijos

Técnicos del Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz tomaron las muestras sanguíneas, para determinar los niveles séricos de fenilalanina, el mismo día se realizó la valoración motriz, ésta fue realizada por personal estandarizado al 95 % de confianza en las 3 pruebas aplicadas. Las valoraciones se realizaron bajo las condiciones físicas que establece el manual de cada prueba. El examinador no conocía los antecedentes metabólicos del paciente.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables según el inicio del tratamiento.

Las variables expresadas en frecuencia y proporción fueron: sexo, tipo de hiperfenilalaninemia, apego al tratamiento, convulsiones, estado nutricional, nivel educativo de los padres, asistencia a programas de estimulación.

Las variables edad de diagnóstico, edad de inicio del tratamiento, edad al momento de la valoración, nivel inicial de fenilalanina, fenilalanina promedio, coeficiente de locomotricidad, coeficiente de coordinación ojo mano, edad de coordinación ojo mano, edad de equilibrio estático, edad de equilibrio dinámico; fueron expresadas en promedio, mediana o intervalo según se consideró oportuno.

RESULTADOS

Descripción de la población

Los 15 pacientes valorados se encontraban en un intervalo de edad de 1.5 a 181 meses ($M=30.9$). La edad de diagnóstico más temprana fue de 1 día y la más tardía de 158 meses ($M=2.1$ meses), para el inicio de tratamiento la edad más temprana fue de 4 días y la más tardía de 158 meses ($M= 2.1$ meses).

De acuerdo a la clasificación propuesta por Ramírez et al (2007) 7 pacientes padecen fenilcetonuria clásica, 5 hiperfenilalaninemia clínicamente significativa y 3 hiperfenilalaninemia moderada. Los niveles iniciales de fenilalanina tuvieron intervalo de 354 a 3591 μ M (\bar{x} =1110 μ M), el promedio de fenilalanina tuvo un intervalo de 16 a 1222 μ M (\bar{x} = 360 μ M), 10 pacientes fueron reportados con buen apego al tratamiento dietético (3 mujeres y 7 hombres).

De acuerdo al nivel educacional de los padres, en los pacientes con buen apego al tratamiento predominó la educación superior (7 casos), en tanto que en el grupo con mal apego al tratamiento predominó la educación básica y media (5 pacientes).

De los 15 pacientes valorados 7 han presentado convulsiones y 6 han asistido a programas de estimulación del desarrollo.

Conducta Motriz

A 7 pacientes se les evaluó utilizando 2 instrumentos, a 1 paciente se le valoró utilizando 3 instrumentos, al resto se les valoró con 1 instrumento.

La conducta motriz general de los niños menores de 36.3 meses, que iniciaron el tratamiento antes de los 2.3 meses de edad, llevaban buen apego y un tiempo de tratamiento mayor a 4 meses, presentaron coeficiente motriz ≥ 80 % (paciente 1,5, 9 y 10). El paciente de este grupo con el coeficiente motriz más bajo fue un niño con la mayor edad de inicio del tratamiento y mal apego (paciente 8) (Tabla 2).

En el desempeño motriz por áreas, se observó en coordinación ojo mano, que los pacientes menores de 7 meses presentaron los coeficientes más altos, estos pacientes tuvieron una edad de inicio del tratamiento menor a 2.1 meses, buen apego al tratamiento y por tener menor edad cronológica tuvieron menor tiempo de exposición a la hiperfenilalaninemia (pacientes 3,4, 5) (Tabla 2). Los pacientes entre 9 y 36 meses que fueron diagnosticados antes de los 2.5 meses de edad, que llevaron buen apego y que tenían más de 23 meses con el tratamiento

obtuvieron valores dentro de los intervalos de normalidad (paciente 9 y 10), en tanto que los otros pacientes entre 9 y 36 meses con edad de inicio del tratamiento mayor a 3 meses, a pesar de llevar buen apego obtuvieron resultados $\leq 84\%$ (paciente 6 y 7) (Tabla .2).

Todos los pacientes mayores de 36 meses, incluyendo a los que tuvieron inicio temprano del tratamiento y llevaron buen apego, presentaron retraso en coordinación ojo mano (motricidad fina) con una máxima de 145 meses (Tabla 3).

En el área de coordinación gruesa, se observó que 2 de los 3 pacientes menores de 7 meses de edad presentaron coeficiente motriz en esta área $\geq 87\%$, ellos tuvieron edad de inicio del tratamiento menor a los 2. 1 meses, llevaban buen apego al tratamiento dietético. Los pacientes entre 9 y 36 meses con los resultados más altos de este rango de edad fueron los que tuvieron edad de inicio del tratamiento menor a 2.3 meses y llevaron buen apego (pacientes 9 y 10), en tanto que los otros pacientes menores de 7 meses que iniciaron su tratamiento después de esta edad a pesar que llevaron buen apego, obtuvieron coeficiente motriz entre 51 y 79%(pacientes 6, 7 y 9) (Tabla 2).

En equilibrio dinámico los 2 pacientes menores de 36 meses obtuvieron resultados dentro de lo esperado para su edad, (pacientes 9 y 10), los pacientes mayores de 36 meses que obtuvieron resultados cercanos a lo esperado para su edad fueron aquellos con edad de inicio del tratamiento menor de 1.5 meses y buen apego al tratamiento (pacientes 1,2 y 12), el resto de los pacientes obtienen retraso en esta área de con una media de 29 meses, todos ellos fueron diagnosticados después de los 2 meses y llevan mal apego al tratamiento dietético.

En equilibrio estático los niños menores de 36 meses obtienen resultados de acuerdo a su edad cronológica (pacientes 9 y 10), los pacientes mayores de 36 meses con resultados de acuerdo a su edad cronológica fueron aquellos con edad de inicio del tratamiento antes de los 1.5 meses y que llevaban buen apego al tratamiento (pacientes 2 y 12); los 2 pacientes con mayor retraso correspondieron

a los que tuvieron mayor edad de inicio del tratamiento, mayor edad cronológica en la fecha de valoración y mal apego (pacientes .14 y 15) (Tabla 3)

Tabla 1 Descripción poblacional de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad de DX ^a	Edad de inicio del TX ^a	Apego	Estado nutricional	Asistencia a estimulación	M
Pacientes con inicio temprano del tratamiento							
1	H	0.1	0.4	bueno	eutrófico	si	su
2	H	1.0	1.0	bueno	eutrófico	si	su
Pacientes con inicio tardío del tratamiento							
3	H	0.7	1.5	bueno	eutrófico	no	su
4	M	1.5	1.5	bueno	eutrófico	no	su
5	H	2.1	2.1	bueno	riesgo de desnutrición	no	b
6	M	7.0	7.0	bueno	eutrófico	si	su
7	H	9.0	9.0	bueno	eutrófico	si	b
8	H	23.7	23.7	malo	eutrófico	no	r
9	H	2.3	2.3	bueno	eutrófico	si	b
10	M	1.8	1.8	bueno	eutrófico	no	r
11	M	8.0	8.0	malo	eutrófico	si	su
12	H	0.1	1.5	bueno	eutrófico	no	r
13	H	1.2	2.0	malo	desnutrido	no	b
14	H	80.0	80.0	malo	riesgo de desnutrición	si	r
15	M	158.8	158.8	malo	sobrepeso	si	b

^a las edades están expresadas en meses

Tabla 2 Conducta motriz según el Examen Evolutivo de la Conducta y la Prueba de Desarrollo Mental Griffiths

Paciente	Edad ^a	Nivel inicial Fen μM	\bar{x} Fen μM ^b	Coefficiente motriz % ^c	LM % ^d	COM % ^e
Paciente con inicio temprano del tratamiento						
1	36.3	388	78	85	-	-
Pacientes con inicio tardío del tratamiento						
3	1.5	1446	101	66	100	100
4	1.7	354	30	49	76	87
5	6.5	1363	16	80	87	87
6	9.6	1346	864	65	79	84
7	11.3	1654	39	39	51	62.5
8	23.7	851	619	25	-	-
9	25.0	3591	379	82	76	85
10	30.9	566	202	108	-	-

a Edad del paciente en la fecha de valoración expresada en meses, **b** Promedio de fenilalanina, **c** Coeficiente motriz según Examen Evolutivo de la Conducta se aplicó a los niños menores de 37 meses (criterio de normalidad ≥ 76), **d** LM: Locomotricidad según la Prueba de Desarrollo Mental Griffiths, se aplicó a los niños menores de 25 meses (criterio de normalidad ≥ 87), **e** COM: coordinación ojo mano según la Prueba de Desarrollo Mental Griffiths, se aplicó a los niños menores de 25 meses (criterio de normalidad ≥ 87).

Paciente	Edad ^a	Nivel inicial de Fen μM	\bar{X} Fen μM ^b	Coordinación ojo mano		Equilibrio dinámico	
				Edad Obtenida	Diferencia de edad ^c	Edad Obtenida	Diferencia de edad ^c
Pacientes con inicio temprano del tratamiento							
1	36.3	388	78	24	12.3	24	12.3
2	83.5	537	116	60	23.5	84	0.5
Pacientes con inicio tardío del tratamiento							
9	25.0	3591	675	24	1.0	24	1.0
10	30.9	566	168	30	0.9	30	0.9
11	50.5	884	458	36	14.5	36	14.5
12	92.1	511	166	72	20.1	84	8.1
13	111.5	485	801	96	15.5	72	39.5
14	162.6	585	166	84	78.6	144	18.6
15	181.6	2088	1277	36	145.6	36	145.6

a Edad del paciente en la fecha de valoración expresada en meses, **b** Promedio de fenilalanina, **c** Diferencia de edad: cronológica y la edad obtenida en la prueba (criterio de normalidad ≥ 12 meses).

DISCUSIÓN

Anteriormente se ha reportado la relación de las alteraciones neurológicas y la fenilcetonuria. Gran parte de estos estudios han analizado aspectos neuropsicológicos, como las funciones ejecutivas. En tanto que las funciones y habilidades motrices de estos pacientes se han dejado de lado, a pesar de que son un importante elemento cognitivo y juegan un papel significativo en el desarrollo.

En la población estudiada los pacientes que obtuvieron resultados de acuerdo a su edad cronológica en motricidad general y en motricidad gruesa fueron aquellos con menor edad de inicio del tratamiento y buen apego, en tanto que en la conducta motriz fina ninguno de los pacientes mayores de 36 meses adquirió las habilidades motrices correspondientes a su edad en esta área del desarrollo, a pesar de que iniciaron tempranamente su tratamiento y llevaron buen apego. Los pacientes con peor desempeño motriz fueron los 2 participantes con mayor edad cronológica. No se observó ninguna diferencia en el desempeño motriz de los pacientes que acudían a programas de estimulación con los que no asistían.

Consideramos que esto se puede deber a la carencia de programas de estimulación dirigidos de manera particular a las necesidades y dificultades que presentan estos niños en su desarrollo.

Los datos del estudio sugieren la ausencia de relación entre el nivel inicial de fenilalanina, los niveles de fenilamina más cercanos a la fecha de valoración y la conducta motriz.

Esta situación puede obedecer al tamaño reducido de nuestra población. El peor desempeño de los pacientes mayores de de 36 meses puede ser el resultado del efecto de las altas concentraciones de fenilalanina por tiempo

prolongado sobre el SNC. Estudios previos han mencionado que las exposiciones crónicas a altos niveles de este aminoácido tienen un efecto tóxico que afecta directamente al SNC (Waisbren et al 1998). Huijbregts et al (2003) reportó en una población de 61 pacientes en un intervalo de edad de 7 a 14 años, correlación entre los niveles históricos de fenilalanina y el desempeño motriz de sus pacientes. Beblo et al (2007), describieron en un grupo de 35 pacientes con un intervalo de edad de 1-11 años alteraciones en la conducta motriz tanto gruesa como fina, reportando relación con los niveles concurrentes de fenilalanina.

Otra situación que puede explicar los resultados obtenidos en los pacientes de mayor edad, es el déficit que ocurre a nivel de corteza prefrontal en pacientes con PKU (Diamond 1996, Diamond et al 1997). Anteriormente se ha descrito que la corteza prefrontal se caracteriza por ser un área muy sensible a los cambios en las concentraciones de dopamina en comparación con otras áreas del SNC (Bannon et al 1981, Bradberry et al 1989, Tam et al 1990), como el sistema estriado.

La corteza prefrontal dorsolateral es un área asociada a funciones cognitivas superiores conocidas como funciones ejecutivas (Christ et al 2010, Channon et al 2007), también se ha postulado que contribuye a funciones motrices y al movimiento (Diamond 2000). Se sabe que tiene extensas interconexiones con regiones de la corteza frontal directamente relacionadas con funciones motrices como corteza premotora y área suplementaria motora.

Además en los pacientes de mayor edad predominó el mal apego a la dieta. La disminución en la calidad del control dietético con la edad ha sido reportada anteriormente (Vilaseca 1995).

En los pacientes valorados se registró mal apego al tratamiento desde edades preescolares. La mayoría de los estudios encontrados reportan que el mal

apego suele iniciar durante la adolescencia (VanZutphen et al 2007, Walter et al 2002, Walter & White 2004), por ejemplo en un estudio realizado por Vilaseca et al (2010) con 105 pacientes con PKU, encontró que durante la infancia y la niñez la calidad del control dietético era buena y durante la adolescencia era muy deficiente, inclusive al comparar los índices de control dietético del mismo paciente a lo largo de su vida.

En esta población esta situación puede obedecer al hecho que existen 8 madres y 7 padres con educación entre media y básica. Los padres con bajo nivel académico tienen un nivel económico inferior comparado con los padres con educación superior.

Los pacientes con diagnóstico y tratamiento tardío correspondieron en su mayoría a hijos de padres con educación básica, la misma situación se observó con la variable apego a la dieta, donde los pacientes con poca adherencia al tratamiento también correspondieron a los hijos con padres con educación básica.

Un nivel socioeconómico más alto brinda mayores posibilidades de adherirse al tratamiento, debido a que las clases socioeconómicas más privilegiadas tienen mayor potencial para llevar a cabo el modelo nutricional ideal característico de un grupo determinado (Contreras 2002), facilita la adquisición de las fórmulas libres de fenilalanina (que son costosas), y la posibilidad de ofrecerle al niño mayor variedad de comida; provee de mayores herramientas para realizar un diagnóstico temprano; ya que la mayoría de los servicios de salud públicos no realizan el tamiz neonatal ampliado de manera rutinaria. Crone et al 2005 realizó un estudio con 238 padres de pacientes con PKU con tratamiento continuo, con el objetivo de determinar la importancia de los factores parentales relacionados con el control dietético y concluyó que las experiencias de los padres en relación con la enfermedad, su dieta y las

variables demográficas estaban asociadas con las concentraciones promedios de fenilalanina de sus hijos.

Los pacientes con diagnóstico y tratamiento tardío correspondieron en su mayoría a hijos de padres con educación básica, la misma situación se observó con la variable apego a la dieta, donde los pacientes con poca adherencia al tratamiento también correspondieron a los hijos con padres con educación básica.

De los 4 pacientes que presentaron desequilibrio nutricional, 3 de ellos son pacientes mayores de 111 meses (9 años). Anteriormente se ha identificado una relación entre los altos niveles de fenilalanina y alteraciones nutricionales (Fisberg et al 1999). Esto podría ser la razón por la cual los 3 pacientes de mayor edad de la población presentaron alteraciones nutricionales ya que llevan mal apego a la dieta y presentan niveles altos de fenilalanina.

El desequilibrio nutricional ha sido descrito como un elemento que incide de manera negativa en el desarrollo y ejecución motriz.

La mayoría de los pacientes valorados presentaron retraso en todas las áreas motrices y como se ha indicado los pacientes con mayor déficit fueron los que iniciaron más tardíamente el tratamiento y llevaron mal apego a la dieta.

Los resultados sugieren que la combinación del inicio de tratamiento de manera temprana y el buen apego a la dieta son factores que influyen en la conducta motriz, sin embargo no evitan del todo sus alteraciones, consideramos que un programa de seguimiento e intervención del desarrollo en esta población debería formar parte de su tratamiento.

Referencias Bibliográficas

1. Bannon MJ, Bunney EB, Roth RH. Mesocortical dopamine neurons: rapid transmitter turnover compared to other brain catecholamine systems. *Brain Res* 1981; 218: 376 - 82.
2. Barba J. Tamiz neonatal: una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clin* 2004; 51: 130 - 44.
3. Beblo S, Reinhardt H, Demmelmair H, Muntau A, Koletzko B. Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor in children with phenylketonuria. *J Pediatr* 2007; 150: 479 - 84.
4. Bobbio T, Gabbard C, Gonçalves V, Barros-Filho A, Morcillo A. Relación entre la función motora y rendimiento cognitivo. *Rev Neurol* 2009; 49 (7): 388 - 89.
5. Bradberry C, Karasic D, Deutsch A, Roth R. Regionally-specific alterations in mesotelencephalic dopamine synthesis in diabetic rats: Associations with precursor tyrosine. *J Neural Transm* 1989; 78: 221 - 29.
6. Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long term cognitive outcome. *Arch Dis Child* 2007; 92 (3): 213 -18.
7. Christ S, Huijbregts S, de Sonnevile L, White D. Executive function in early-treated phenylketonuria: Profile and underlying mechanisms. *Mol Genet and Metab* 2010; 99 Supl 1: S22–S32.
8. Contreras J. Alimentación y Cultura. Necesidades, gustos y costumbres. 1ª ed. México: Alfaomega; 2002. p.157.
9. Cornejo V, Raimann E, Godoy X, Colombo M. Seguimiento de pacientes con hiperfenilalaninemia diagnosticados precozmente. *Rev Chil Pediatr* (revista en internet). 1995 Dic (citado 2011 Abr 14) ; 66 (6): 300 - 03. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41061995000600002&lng=es. doi: 10.4067/S0370-41061995000600002.
10. Cornejo V, Manríquez V, Colombo M, Mabe P, Jiménez M, De la Parra A, et al Fenilcetonuria de diagnóstico neonatal y lactancia materna. *Rev Med Chile* (revista en internet) 2003 Nov (citado 2011 Abr 14); 131(11):1280-1287. Disponible en http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003001100008&lng=es. doi: 10.4067/S0034-98872003001100008

11. Crone M, van Spronsen F, Oudshoorn K, Bekhof J, van Rijn G, Verkerk P. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis*. 2005; 28 (5):627-37.
12. Diamond A, Baddeley A. Evidence of importance of dopamine for prefrontal cortex functions early in life. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 351: 1483 - 94.
13. Diamond A, Prevor M, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev* 1997; 62: 1 – 207.
14. Diamond A. Close Interrelation of Motor Development and Cognitive Development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Dev* 2000; 71(1): 44 – 56
15. Embury J, Charron C, Martynyuk A, Zori A, Liu B, Ali S, Rowland N, Laipis P. PKU is a reversible neurodegenerative process within the nigrostriatum that begins as early as 4 weeks of age in Pah^{enu2} mice. *Brain Res* 2007; 1: 136 - 50.
16. Fauci A, Braunwald E, Wilson JD, Kasper DL, Longo H. Harrison: Principios de Medicina Interna. 16^{va} ed. España: Mc Graw Hill; 1998. p. 2,500 – 2502.
17. Fisberg R, da Silva-Fernandes M, Schmidt B, Fisberg M. Nutritional evaluation of children with phenylketonuria. *Sao Paulo Med J (revista en internet)*. 1999 Sep (citado 2011 Apr 14); 117 (5): 185-191. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31801999000500002&lng=en. doi: 10.1590/S1516-31801999000500002.
18. Gassió R, Vilaseca M, Lambruschini N, Boix C, Fusté M, Caspistol J. Cognitive function in patients with phenylketonuria in long - term treatment with tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab* 2010 Suppl 1; 99 : S75-78.
19. Gesell A, Amatruda C. Diagnóstico del desarrollo normal y anormal del niño. Evaluación y manejo del desarrollo neuropsicológico normal y anormal del niño pequeño y el preescolar. 1^a ed. México: Editorial Paidós; 2006.
20. Griffiths R, The Abilities of the babies: A study in mental measurement 1st ed. England: University of London Press LTD; 1954.

21. Huijbregts S, De Sonnevile L, Van Spronsen F, Berends I, Licht R, Verkerk PH, Sergeant JA. Motor function under lower and higher controlled processing demands in early and continuously treated phenylketonuria. *Neuropsychology* 2003; 17(3): 369 – 79.
22. Le Boulch J. *Hacia una ciencia del movimiento humano. Introducción a la psicokinética.* 1ª ed. México: Ediciones Paidós Ibérica; 1989. p.117 – 179.
23. Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarotti F, Carducci C, Levi G, Antonozzi I. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *J Inher Metab Dis* 2004; 27 (2): 115 – 25.
24. Mahfoud A, de Luca M, Domínguez C, Arias I, Casique L, Araujo K, Rodríguez T, Bottaro M, Colmenares A, López M, Merzon R. Hallazgos clínicos y espectro mutacional en pacientes venezolanos con diagnóstico tardío de fenilcetonuria. *Rev Neurol* 2008; 47 (1): 5-10.
25. Ormazábal A, Artuch R, Vilaseca MA, García – Cazorla A, Campistol J. Mecanismos de patogenia en la fenilcetonuria: alteraciones del metabolismo de los neurotransmisores y del sistema antioxidante. *Rev Neurol* 2004; 39: 956- 61.
26. Piaget J. *Seis Estudios de Psicología.* 7ª ed. México: Editorial Seix Barral; 1980.p. 11- 14.
27. Picq L, Vayer P. *Educación psicomotriz y retraso mental. Aplicación a los diversos tipos inadaptación.* 1ª ed. España: Editorial científico médica; 1977.
28. Tam SY, Elsworth JD, Bradberry CW, Roth RH. Mesocortical dopamine neurons: high basal firing frequency predicts tyrosine dependence of dopamine synthesis. *J Neural Transm Gen Sect* 1990; 81 (2):97 – 110.
29. VanZutphen KH, Packman W, Sporri L, Needham MC, Morgan C, Weisiger K, Packman S. Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clin Genet* 2007; 72 (1): 13 – 28
30. Vilaseca M, Campistol J, Cambra F, Lambruschini N. Index of dietary control of PKU patients. *Quim Clin* 1995; 14: 271.

31. Vilaseca M, Lambruschini N, Gómez López L, Gutiérrez A, Fusté E, Gassió R, Artuch R, Campistol J. Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with general intelligence. *Nutr Hosp* 2010; 25 (1): 60- 66
32. Waisbren S, Chang P, Levy H, Shifrin H, Allred E, Azen C, De La Cruz F, Hanley W, Koch R, Matalon R, Rouse B. Neonatal neurological assessment of offspring in maternal phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 39 – 48.
33. Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet*. 2002; 360 (9326): 55-7.
34. Walter J, White F. Blood phenylalanine control in adolescents with phenylketonuria. *Int J Adolesc Med Health* 2004; 16(1):41- 5
35. Weglage J, Pietsch M, Denecke J, Sprinz A, Feldmann R, Grenzebach M, Ullrich K. Regression of neuropsychological deficits in early - treated phenylketonurics during adolescence. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: (6) 693-705.
36. WHO Anthro for personal computers, version 3, 2009: Software for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO, 2009. Disponible en <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>.

2. MEMORIA DE TRABAJO

2.1 Protocolo

“CONDUCTA MOTRIZ EN NIÑOS CON HIPERFENILALANINEMIA”

Resumen

Las hiperfenilalaninemias son el error innato del metabolismo de aminoácidos que ocurre con mayor frecuencia (Weglage et al 1999, Scriber et al 1995) y de ellas la fenilcetonuria clásica es la segunda causa de retraso mental prevenible (Pereda et al 2008), su prevalencia es de 1:10,000 nacidos vivos (Guízar- Vázquez, 2001), a nivel nacional no existen datos estadísticos de su ocurrencia, sin embargo la Secretaria de Salud ha realizado estudios con población seleccionada reportado una incidencia de 1:50,000 nacidos vivos (Pereda et al 2008).

Estudios realizados con fenilcetonúricos han reportado déficit en funciones neuropsicológicas (atención selectiva y habilidades motrices fina) (Weglage et al 1999) así como un coeficiente intelectual que apenas alcanza los niveles normales (Leuzzi et al 2004) y un pobre desempeño académico; los niños con esta enfermedad no siempre son diagnosticados tempranamente, de hecho la población tamizada en nuestro país es mucho menor al 95% (Barba 2004) y el tamiz neonatal realizado en la mayoría de los hospitales no incluye la fenilcetonuria, aunado a esto algunos pacientes no llevan un buen apego al tratamiento dietético debido a las condiciones económicas de su familia.

El interés de este estudio es establecer la relación entre la edad de diagnóstico, inicio del tratamiento dietético y apego al tratamiento con la conducta motriz de niños de 3 meses a 12 años de edad con hiperfenilalaninemia, se incluirán en este estudio todos los niños de la cohorte de fenilcetonuria del Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría (INP). Se realizará un análisis descriptivo de todas las variables. Las variables cualitativas se expresarán en frecuencia y porcentaje, las variables cuantitativas serán reportadas por sus medidas de distribución (media y desviación estándar) además se realizará un análisis bivariado para variables categóricas, utilizando la prueba estadística de X².

Antecedentes

La fenilalanina es un aminoácido esencial que participa en la síntesis de proteínas en los tejidos y cuya vía metabólica de mayor importancia fisiológica implica su conversión en tirosina, mediante la enzima fenilalanina hidroxilasa (Guízar - Vázquez, 2001).

Entre las alteraciones más comunes que pueden causar anormalidad en el metabolismo de este aminoácido se encuentran las hiperfenilalaninemias (HFA) y de ellas la fenilcetonuria (PKU) clásica es la más severa (Cornejo et al 1995), las personas con esta enfermedad cursan con aumento en las concentraciones de fenilalanina circulante (que puede ser de hasta más 600 μM), de igual manera hay un aumento de fenilpiruvato y fenilacetato en la orina de estos pacientes (Williams et al 2008).

La primera persona en describir las hiperfenilalaninemias fue el médico noruego Ivar Asbjorn Folling, quien tomó muestras de orina en niños con retraso mental a las cuales les realizó análisis bioquímicos y encontró en ellas altas concentraciones de ácido fenilpirúvico, que explicaban el olor peculiar de las muestras de los pacientes, además luego de realizar estudios a los familiares constató que existía un componente hereditario autosómico recesivo (Williams et al 2008).

Este hallazgo marcó un hito en la historia de la medicina ya que esta enfermedad se convirtió en el modelo por excelencia para explicar como los defectos metabólicos pueden producir daño neurológico y retardo mental; años más tarde el Dr. Jervis identificó que las manifestaciones clínicas se debían a de establecer un tratamiento dietético, para esta y otras enfermedades metabólicas (Koch, 1997).

Este acontecimiento cambió radicalmente el pronóstico de las personas con diagnóstico de hiperfenilalaninemia, otro aporte importante para la medicina

que surgió a partir del estudio de esta enfermedad, fue el desarrollo de una prueba tamiz (Guthrie & Susi, 1963). Aún en la actualidad esta prueba brinda la posibilidad de una detección temprana y por tanto el inicio oportuno del tratamiento.

- Generalidades de las hiperfenilalaninemias

Las hiperfenilalaninemias (HFA) son errores innatos en el metabolismo de la fenilalanina (Solari, 2004), que se caracterizan por el aumento de las concentraciones de este aminoácido en sangre.

De las hiperfenilalaninemias la fenilcetonuria clásica es la más común, esta es causada por la deficiencia autosómica recesiva de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa (Van Spronsen et al 1998), la acumulación de este aminoácido y sus metabolitos en los fluidos corporales y tejidos, sobre todo en el sistema nervioso central es la responsable de las manifestaciones clínicas. En los pacientes con esta enfermedad las concentraciones de fenilalanina llegan a ser superiores a $600\mu\text{M}$.

- Etiología y Patogenia de la Fenilcetonuria

El gen responsable de la PKU se encuentra en el cromosoma 12, el cual codifica para la fenilalanina hidroxilasa (Cornejo et al 1995), hasta ahora se han descrito alrededor de 500 mutaciones localizadas a lo largo de este gen, se cree que las diferentes combinaciones de estas mutaciones son las causantes de la variabilidad bioquímica y clínica encontrada en estos pacientes (Mahfoud et al 2008).

Como se mencionó anteriormente las personas con fenilcetonuria no metabolizan correctamente la fenilalanina, este es un aminoácido esencial para la síntesis de proteínas; es obtenida de dos formas: a través de la dieta y del catabolismo tisular; su vía metabólica más significativa implica su conversión en tiroxina, a través de un sistema de hidroxilación que involucra la

fenilalanina hidroxilasa, el cofactor tetrahidrobiopterina (BH4), la enzima dihidropterina reductasa que ayuda a regenerar el BH4 y la pterin-4 alfa carbinolamina dehidratasa (Williams et al 2008).

En esta enfermedad el defecto de la fenilalanina hidroxilasa conlleva un metabolismo alterno de la fenilalanina lo que produce la síntesis de metabolitos como fenilpiruvato, fenilacetato, y fenilactato (Fig. 1).

Ormazábal et al (2004) postularon que las altas concentraciones en plasma de fenilalanina y la carencia de ciertas vitaminas y oligoelementos (resultado del tratamiento dietético restringido en ciertas proteínas naturales) constituyen dos mecanismos fuertemente relacionados con las alteraciones clínicas y bioquímicas cuyas manifestaciones son las siguientes:

1. Toxicidad directa sobre el SNC y otros órganos, por las concentraciones elevadas de fenilalanina.
2. Disminución en la producción de neurotransmisores como dopamina y serotonina, que se debe a que los precursores de estas sustancias, tirosina y triptófano respectivamente, comparten el mismo sistema de transporte a través de la barrera hematoencefálica con la fenilalanina, la cual tiene una mayor afinidad en este sistema
3. Desequilibrio plasmático e intracelular de aminoácidos neutros, como consecuencia de la limitación de su paso a través de la barrera hematoencefálica, lo que provoca una reducción de sus concentraciones en el SNC y, por tanto, la formación de proteínas anómalas.
4. Cambios en la sustancia blanca debido a la reducción de dopamina y serotonina.
5. Disminución en la síntesis de melanina, debido a que la fenilalanina es un inhibidor competitivo de la tirosinasa, enzima clave para la producción de melanina, aunado a la disminución en la síntesis de tirosina (el precursor de la

melanina); este mecanismo es el responsable de la hipopigmentación del cabello y de la piel de estos pacientes (Fauci et al, 1998).

Recientemente se ha descrito que la hiperfenilalaninemia produce disminución en la síntesis proteica cerebral (Hoeksma et al 2009), además existe evidencia experimental de que los altos niveles de fenilalanina causa estrés oxidativo a nivel del hipocampo y corteza cerebral (Fernandes et al 2009).

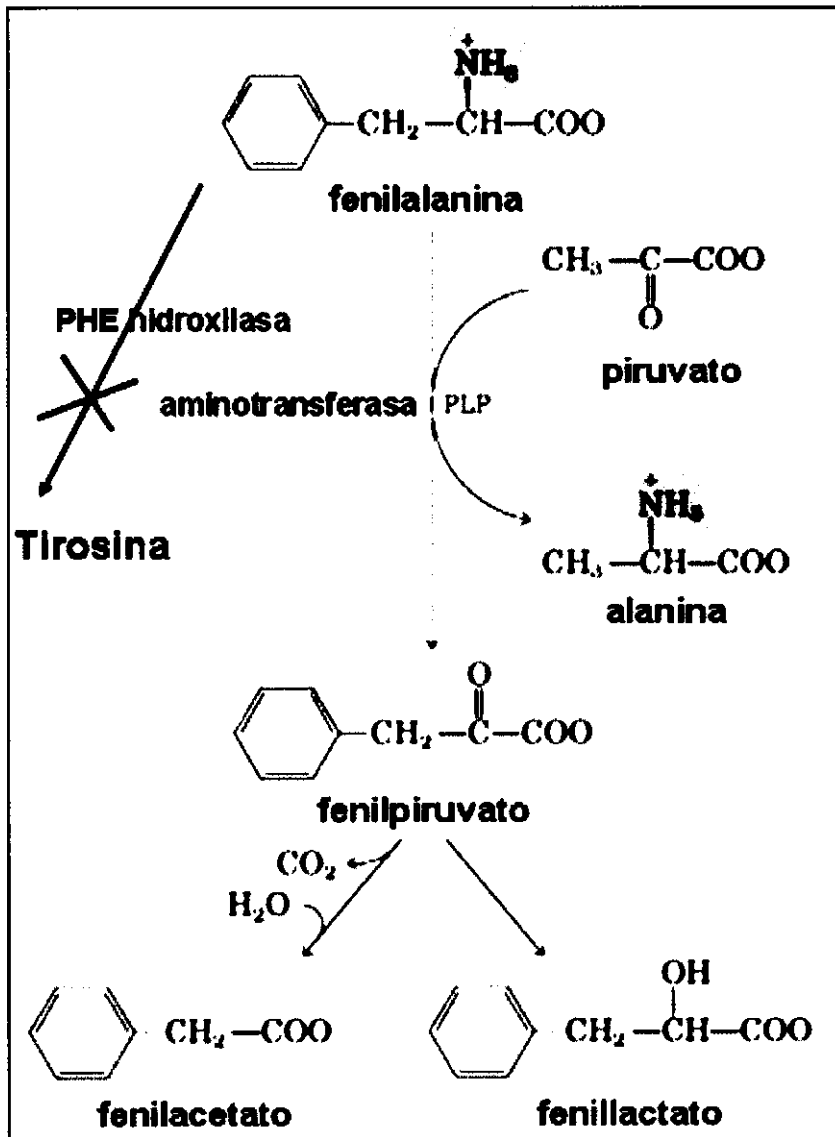


Fig. 1 Bloqueo metabólico de la fenilalanina en la fenilcetonuria y síntesis de sus metabolitos. El punto de bloqueo metabólico está indicado con una cruz. (Tejedor, 2006)

- Manifestaciones Clínicas

La gravedad de los signos y síntomas que presentan los niños con hiperfenilalaninemias dependen de muchos factores como: el tipo que padezcan, inicio del tratamiento y apego al mismo.

En un estudio realizado por Mahfoud et al (2008) en niños con diagnóstico tardío de fenilcetonuria clásica reportaron que las manifestaciones clínicas aparecieron a una edad promedio de 5 meses y consistían en retraso global del desarrollo, pobre contacto visual, aislamiento, hiperactividad, estereotipias, trastornos de la comunicación, retraso del lenguaje y microcefalia en dos de ellos.

Además se ha reportado con mucha frecuencia hipomielinización de la sustancia blanca (Kenneth et al 1990), otros hallazgos encontrados en estos niños han sido coeficiente intelectual que apenas alcanza los niveles normales (Leuzzi et al 2004), hipopigmentación de la piel y cabello, convulsiones, eccema que no responde al tratamiento (Scriber et al 1995), olor corporal a humedad (Sánchez et al 2008), anormalidad en estudios de resonancia magnética, atrofia de la corteza prefrontal, pobre desempeño motor en comparación con sujetos control (Beblo et al 2007) y retraso mental de leve a severo (en casos con un diagnóstico tardío).

-Clasificación

Según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE- 10, OMS, 1992) la fenilcetonuria clásica corresponde al código E70.0 mientras que el resto de las hiperfenilalaninemias se encuentran en el grupo E70.1.

En la actualidad existen muchos criterios para clasificar las hiperfenilalaninemias, estos criterios pueden variar mucho de una clasificación a otra, Ramírez et al (2007) propusieron una clasificación para los trastornos producidos por defecto de la fenilalanina hidroxilasa que se basa en los niveles- séricos de fenilalanina:

Hiperfenilalaninemia benigna: en este grupo se incluyen los pacientes con niveles séricos de fenilalanina entre 120 μ M y 240 μ M , sin restricción dietética. En estos pacientes es aconsejable la realización de una segunda prueba, si el resultado de esta es menor a 240 μ M (después de 2 horas de haber ingerido alimentos) se deben vigilar los niveles séricos de fenilalanina, para asegurarse de que las concentraciones de este aminoácido se encuentren por debajo de 240 μ M, en niños de hasta un año se deben hacer pruebas cada tres meses y una vez al año hasta los 6 años, si se observa una elevación por encima de 240 μ M se deberá iniciar tratamiento dietético.

Hiperfenilalaninemia leve, clínicamente significativa: abarca pacientes con concentraciones entre 240 μ M y 600 μ M, que requieren restricción de fenilalanina (FA), suplemento de tirosina (TIR) y fórmula nutricional especial permanente, estos pacientes toleran mayor cantidad de FA por Kg. de peso e inclusive, dependiendo de su evolución, podrán llegar a incluir al unos alimentos de origen animal en su dieta. Se les debe vigilar una vez cada 15 días hasta el primer año de edad; cada mes hasta los 6 años de edad y cada 3 meses hasta los 18 años de edad.

Fenilcetonuria moderada: pacientes con niveles de fenilalanina entre 600 μ M y 997 μ M, se requiere restricción estricta de fenilalanina, suplemento de tirosina y fórmula nutricional especial. Estos pacientes deben ser vigilados del mismo modo que pacientes con HFA leve clínicamente significativa. Si están enfermos o si se sospecha que tienen elevaciones de fenilalanina, se les debe vigilar hasta una vez por semana o con la frecuencia necesaria.

Aún después de los 18 años deben seguir bajo seguimiento, pues la suspensión del tratamiento puede causar problemas cognoscitivos y de conducta, a cualquier edad.

Fenilcetonuria clásica: en este grupo se encuentran niños cuyas concentraciones de fenilalanina son superiores a $997\mu\text{M}$, tienen una baja tolerancia a la fenilalanina. Debe medirse la concentración sérica de FA con la misma frecuencia que los pacientes con HFA leve.

- Diagnóstico y Tratamiento

Los niños con esta enfermedad son detectados mediante tamiz neonatal o en algunos casos por sospecha clínica.

El tamiz neonatal es una prueba que se realiza en gotas de sangre capilar (usualmente obtenida del talón del bebé) que es colectada en papel filtro o tarjeta de Guthrie (Sánchez et al 2008), la sangre se deja secar al medio ambiente para luego ser procesada (Chávez 2003), lo recomendable es que esta prueba se realice entre las primeras 48 horas y 10 días de vida extrauterina ya que es una herramienta muy útil

y confiable en la detección no solo de hiperfenilalaninemias sino también de otras enfermedades como el hipotiroidismo, de hecho si es realizada a través de la técnica de fluorometría su sensibilidad y especificidad son cercanas a 99%.

Si el tamiz resulta positivo es necesario realizar un análisis cuantitativo de las concentraciones de fenilalanina (FA) y tirosina (TIR) en sangre por medio de la cromatografía de líquidos de alta resolución, una vez establecido el diagnóstico y dependiendo del tipo de hiperfenilalaninemia, el médico deberá tomar las medidas terapéuticas pertinentes.

Estas medidas terapéuticas tienen como principal función evitar las alteraciones producidas por el desequilibrio metabólico, y esto se logra a través del tratamiento dietético. Para su prescripción se toman en consideración varios aspectos como: el grado de actividad de la fenilalanina

hidroxilasa, la edad, ritmo de crecimiento y estado general de salud del paciente (Acosta & Yanicelli, 1993).

Las metas de este tratamiento se centran en mantener un adecuado equilibrio entre las concentraciones de Fen y tirosina, además de asegurar un estado nutricional, ritmo de desarrollo y crecimiento lo más cercano a la normalidad.

Es importante tener en cuenta que el tratamiento es diferente para cada paciente y puede variar desde la restricción total en la ingesta de FEN más ingesta de suplementos de tirosina hasta una dieta normal (Cornejo et al 2003) y que además en muchos casos aún cuando se ha llevado una buena adherencia al tratamiento dietético los niveles de fenilalanina pueden alcanzar de 3 a 7 veces más de los niveles normales y se pueden presentar alteraciones neurológicas (Weglage et al 1999).

- Regulación de la Conducta Motriz

La iniciación, ejecución y coordinación de movimientos adecuados y destinados a una meta dependen del funcionamiento de varias estructuras y sus circuitos que conjuntamente conforman un sistema de regulación motriz.

- Sistemas de Modulación del Movimiento

Brindan una retroalimentación que equilibra las eferencias de la corteza motora (Purves et al 2003), sus principales componentes son los ganglios basales y el cerebelo. Estos dos sistemas poseen estructuras y características en común, por ejemplo ambos reciben aferencias procedentes de la corteza, poseen núcleos de relevo y además se conectan a núcleos -talámicos que tienen como blanco la corteza motora, pero a pesar de estas similitudes los ganglios basales y el cerebelo tienen una participación diferente en la modulación del movimiento.

- Ganglios Básales

Son estructuras de sustancia gris que se encuentran principalmente en cada hemisferio cerebral (Snell, 1999), están formados por el núcleo caudado putamen- (que en conjunto reciben el nombre de cuerpo estriado), el globo pálido, núcleo subtalámico y la sustancia negra.

Los ganglios basales o núcleos basales participan en la selección del movimiento correcto, utilización de los músculos y fuerza necesaria para una adecuada ejecución. Estas funciones la realiza mediante varios circuitos que constan de 3 vías: directa, indirecta y dopaminérgica, un adecuado funcionamiento entre estas 3 vías asegura movimientos normales.

- Vía Directa: transforma la idea del movimiento en la acción del mismo. Posee conexiones aferentes que provienen de corteza frontal sensitiva y motora y de las áreas de asociación parieto-temporo-occipitales que llegan al estriado, estas aferencias son glutaminérgicas y por tanto excitatorias. El estriado envía estas conexiones al núcleo pálido interno y parte reticular de la sustancia negra, estas dos estructuras a su vez tienen conexiones gabaminérgicas (inhibidoras) con núcleos talámicos, y estos últimos se proyectan a neuronas corticales a través de conexiones glutaminérgicas. Por lo tanto esta vía inhibe la parte reticular de la sustancia negra y núcleo pálido interno provocando una excitación por medio de glutamato en las conexiones talamocorticales; lo que facilita el movimiento.

- Vía Indirecta: tiene como función la inhibición de los componentes involuntarios en el movimiento y al igual que la vía directa recibe aferencias de corteza, su primera conexión va del estriado al núcleo pálido externo a través de proyecciones gabaminérgicas, el mismo tipo de proyecciones conectan al núcleo pálido externo con núcleos subtalámicos, este último manda impulsos excitatorios por medio de glutamato a la sustancia negra reticular y núcleo pálido interno lo que provoca una inhibición de las conexiones talamocorticales. De esta manera la activación de la vía indirecta provoca una

excitación de la sustancia negra reticular y núcleo pálido con la consecuente inhibición de conexiones talamocorticales, y esta inhibición evita la aparición de movimientos involuntarios.

Estas dos vías se ven influenciadas por la acción de circuitos dopaminérgicos, los cuales se originan a partir de neuronas de la sustancia negra compacta. El principal neurotransmisor de esta vía es la dopamina

- Vía Dopaminérgica: sus conexiones llegan al estriado donde ejercen un efecto de inhibición sobre las neuronas de la vía directa, las cuales poseen receptores para dopamina de tipo D₁ y provocan un efecto excitador sobre las neuronas de la vía indirecta, que tienen receptores D₂.

- Cerebelo

Es una estructura de forma más o menos ovoide que se encuentra en la fosa craneana posterior (Snell, 1999), consta de dos hemisferios unidos por una estructura medial llamada vermis. Internamente se encuentra constituido por sustancia gris y blanca; la primera conforma la corteza del cerebelo (centro muy importante en el control motriz).

La principal función del cerebelo es regular la coordinación de movimientos, además juega un papel importante en la rapidez, fluidez (Brawnwald, 1998) y aprendizaje motriz (Glickstein & Yeo, 1990).

Recibe proyecciones procedentes de la corteza cerebral, más específicamente de la corteza motora y premotora del lóbulo frontal, las cortezas somatosensitivas primaria y de asociación del lóbulo parietal anterior, y las regiones de asociación visual del lóbulo parietal posterior; estas conexiones no llegan directamente al cerebro sino que primero hacen relevo en la protuberancia; el cerebelo también recibe otras aferencias de núcleos vestibulares y médula espinal (células del núcleo de Clarke). Las conexiones

que recibe brindan información somatosensorial, visual y propioceptiva, que tiene como destino final la corteza motora primaria y de asociación premotora.

La información eferente abandona el cerebelo para llegar a los núcleos cerebelosos profundos (núcleo emboliforme, globoso, fastigio y dentado), cuyos axones alcanzan el tálamo y finalmente llegan a la corteza cerebral.

Además de las conexiones mencionadas, el cerebelo al igual que el núcleo caudado y la corteza prefrontal forman parte de un circuito neuronal que tiene como función regular actividades cognitivas y motrices, en este circuito el principal neurotransmisor es la dopamina.

De acuerdo con Diamond (2000) las anomalías en este circuito son las responsables de que se presenten con tanta frecuencia alteraciones motrices en niños con trastornos cognitivos como es el caso de niños con autismo, dislexia, TDAH (trastorno de déficit de atención con hiperactividad), menciona que en estudios de neuroimagen, realizados a personas que se les aplica alguna prueba que involucre aspectos novedosos y algún grado de dificultad, o sea que se requiera de la activación de la corteza prefrontal, se observa que se coactiva el lóbulo contralateral del cerebelo, además se ha observado que cuando hay alguna lesión en la corteza prefrontal puede haber un hipometabolismo en el hemisferio contralateral del cerebelo (Fullham et al 1992) y viceversa (Boni et al 1992).

- Vías del Movimiento

Existen dos vías que participan directamente en el movimiento: piramidal y extrapiramidal.

- Vía Piramidal

De esta vía dependen los movimientos voluntarios, casi todas sus fibras se originan a partir de células piramidales que en su mayoría se encuentran en la corteza motora primaria (área 4 de Brodman), unas pocas de ellas se originan

en la corteza motora secundaria (área 6 de Brodman) y lóbulo parietal (áreas 1, 2, 3). Los axones de esta vía descienden y convergen en la corona radiada, para luego atravesar el brazo posterior de la cápsula interna, la vía continúa su descenso a través del pie del pedúnculo cerebral del mesencéfalo, al llegar al bulbo raquídeo los axones se reúnen a lo largo de su borde anterior, para formar un engrosamiento denominado pirámide, en la unión del bulbo raquídeo y la médula espinal la mayoría de las fibras cruzan la línea media e ingresan al cordón blanco lateral de la médula y forman el tracto cortico espinal lateral, el resto de las fibras que no descienden en el cordón lateral, forman el tracto corticoespinal anterior, las fibras de este tracto cruzan la línea media y terminan en el asta gris anterior de los segmentos medulares cervicales y torácicos superiores; el tracto corticoespinal lateral desciende por toda la médula espinal y sus fibras terminan en el asta gris anterior de todos los segmentos medulares.

La mayoría de las fibras corticoespinales hacen sinapsis con neuronas que a su vez se conectan con neuronas motoras gamma, las otras se conectan directamente con neuronas motoras.

Las lesiones clínicas de esta vía producen hemiplejía contralateral flácida aguda, que generalmente respeta la cara.

- Extrapiramidal

Este sistema está formado por todas las vías para el control motor que van desde la corteza cerebral a la médula espinal (exceptuando a la vía piramidal). Las áreas más importantes implicadas en este sistema son los ganglios basales, cerebelo y formación reticular.

La actividad del sistema extrapiramidal llega a las motoneuronas en la médula espinal, principalmente por las vías reticuloespinal y vestibuloespinal.

El daño en estas vías se caracteriza por parálisis, con o sin atrofia muscular, espasticidad o hipertonia.

- Sistema Efector o Muscular

Existen tres tipos de músculo cardíaco, liso y estriado, este último forma parte del sistema muscular al igual que los tendones, vasos sanguíneos y nervios que llegan a él.

El músculo estriado es el órgano efector en el movimiento, está conformado por un conjunto de fibras que están rodeadas por una aponeurosis, internamente estas fibras se encuentran agrupadas en fascículos; en un mismo fascículo puede haber fibras muy largas (hasta 34 cm) pero también puede haber algunas muy cortas, que no exceden los 10 a 15 cm, y se encuentran superpuestas en una misma hilera con otras fibras y trabajan como una sola.

La función principal del músculo es la contracción para que se lleve a cabo el movimiento, existen dos tipos de contracciones fásicas y tónicas. En las fásicas hay un desplazamiento del segmento involucrado y en las tónicas no hay desplazamiento, estos dos tipos de contracciones son posibles ya que el músculo recibe señales eléctricas a través de la motoneurona alfa, a la unión de las fibras musculares con esta neurona se le llama unidad motora. En las regiones donde se requiere un control motriz muy fino, como en los músculos de la mano, la motoneurona inerva sólo unas pocas fibras y en músculos grandes que no requieren una ejecución tan precisa inerva cientos de fibras musculares (Snell, 1999).

- Desarrollo Motriz

Se refiere a un proceso de adaptación que determina el dominio del movimiento del propio cuerpo en el espacio, este proceso se expresa a través de un conjunto de manifestaciones observables en el individuo en movimiento que se denomina conducta motriz

Esta conducta motriz va desde movimientos muy simples y poco precisos (presentes en los primeros meses de vida), hasta movimientos complejos, coordinados dirigidos a una meta.

El dominio progresivo del cuerpo le brinda al niño la posibilidad de realizar un intercambio con el medio físico y social (Le Bouch 1989), de hecho para Piaget (1980) es a través del movimiento que el niño será capaz de conocerse a si mismo, al mundo que le rodea y a la vez construir esquemas cognitivos que son fundamentales para su funcionamiento intelectual.

Ostensjo et al (2004) refieren que la posibilidad de realización de actividades cotidianas depende en gran medida de un adecuado funcionamiento motriz más que de la edad del individuo y que las alteraciones de la motricidad gruesa guardan una estrecha relación con las restricciones en las actividades de la vida diaria, movilidad general, y funcionamiento social; por otro lado Bobbio et al (2009) concluyeron que existe una fuerte relación entre la conducta motriz gruesa (sobre todo coordinación entre miembros) con el rendimiento cognitivo.

Por esta razón es imprescindible se identifiquen factores que pueden afectar la motricidad del niño y sobre todo determinar cómo se expresan estos factores en la conducta motriz para que se pueda evitar o disminuir su impacto.

- Principios del Desarrollo Motriz

El desarrollo motriz está regido por varios principios que se manifiestan en todos los individuos, y son los siguientes:

- Constituye un proceso continuo, que empieza desde la vida intrauterina.
- Su secuencia es igual en todos los niños, aunque las edades de aparición de ciertas conductas cambie de uno a otro.
- Guarda una estrecha relación con el desarrollo del sistema nervioso central.

- Avanza de lo global y poco específicos a conductas más organizadas, locales y específicas.
- Lleva una dirección cefalocaudal y próximo distal. Ejemplo: el lactante primero controla cuello y luego tronco.
- Ciertos reflejos primitivos anticipan conductas motoras voluntarias. Estos reflejos deben ser integrados a la conducta voluntaria para que se dé el desarrollo motor normal (Illingworth, 1975). Ejemplo: Si el reflejo de presión plantar persiste puede interferir con la marcha.

- Tipos de Movimiento

Como se mencionó anteriormente la conducta motriz evoluciona desde actos reflejos y movimientos incoordinados sin finalidad precisa hasta movimientos coordinados y precisos dirigidos a una meta, así en esta evolución se pueden identificar diferentes tipos de movimiento:

- **Movimientos Reflejos:** consisten en una respuesta de carácter estereotipada e involuntaria, que se desencadena ante un estímulo.
- **Movimientos Voluntarios:** abarcan los movimientos realizados de manera intencional que se presentan ante un estímulo o necesidad, conllevan un análisis y planeación.
- **Movimientos Automáticos:** son actos intencionados, complejos y coordinados que no requieren la atención del individuo.

De acuerdo a su precisión la conducta motriz posee dos elementos: motricidad fina y gruesa. La motricidad gruesa abarca los cambios de posición del cuerpo y la capacidad de mantener el equilibrio mientras que la motricidad fina se relaciona con los movimientos finos coordinados entre ojos y manos.

- Desarrollo Motriz en Niños con hiperfenilalaninemia

Hasta el momento se han estudiado varios aspectos de la conducta motriz de niños con hiperfenilalaninemia, sin embargo no se ha establecido claramente si todos los niños con este diagnóstico, inclusive los que han llevado un tratamiento temprano con buena adherencia, tienen una predisposición a presentar alteraciones motrices.

Beblo et al (2007) realizaron un estudio con 36 niños con diagnóstico de fenilcetonuria clásica, de edades entre 1 y 11 años, reportaron que aún cuando todos los niños habían iniciado su tratamiento dietético tempranamente su desempeño motriz era inferior al grupo control, sobre todo en áreas como coordinación ojo mano, rapidez manual y equilibrio dinámico.

Anterior a esto Koff et al (1977) reportaron que en un grupo de 19 niños con diagnóstico temprano de PKU hubieron hallazgos de déficit funcional en áreas preceptuales motoras, con mayor afectación en los niños con niveles más altos de fenilalanina (por arriba de $600\mu\text{M}$), por su parte Weglage et al (1999) encontraron que los niños con PKU al ser comparados con sujetos sanos presentan un pobre desempeño en las pruebas que requerían rapidez y precisión de movimientos de las manos y los dedos (habilidades motrices finas).

En contraste con esta información Cornejo et al (2003) reportaron que en un grupo de 19 niños con tratamiento temprano y buen apego al tratamiento el desarrollo motriz fue adecuado en 81% de los niños mientras que el 29% con alteraciones motrices comprendía a niños de nivel socioeconómico muy bajo que vivían en áreas rurales; concluyen que el tratamiento temprano con un buen control metabólico y aporte adecuado de nutrientes permiten un desarrollo ponderal y psicomotor normal.

Justificación

Las hiperfenilalaninemias son el error innato del metabolismo de aminoácidos que ocurre con mayor frecuencia (Weglage et al 1999, Scriber et al 1995) y de ellas la fenilcetonuria clásica es la segunda causa de retraso mental prevenible (Pereda et al 2008), su prevalencia es de 1:10,000 nacidos vivos (Guízar –Vázquez, 2001), a nivel nacional no existen datos estadísticos de su ocurrencia, sin embargo la Secretaria de Salud ha realizado estudios con población seleccionada reportado una incidencia de 1:50,000 nacidos vivos (Pereda et al 2008).

Estudios realizados con fenilcetonúricos han reportado déficit en funciones neuropsicológicas (atención selectiva y habilidades motrices fina) (Weglage et al 1999) así como un coeficiente intelectual que apenas alcanza los niveles normales (Leuzzi et al 2004) y un pobre desempeño académico; los niños con esta enfermedad no siempre son diagnosticados tempranamente, de hecho la población tamizada en nuestro país es mucho menor al 95% (Barba 2004) y el tamiz neonatal realizado en la mayoría de los hospitales no incluye la fenilcetonuria, aunado a esto algunos pacientes no llevan un buen apego al tratamiento dietético debido a las condiciones económicas de su familia, por esta situación el interés de este estudio es aportar elementos y conocimiento que ayuden a mejorar las acciones encaminadas a la prevención o disminución de la secuelas en esta población.

Planteamiento del Problema

La conducta motriz juega un papel muy importante en el desarrollo global de niño (Illingworth, 1975) ya que en un principio es a través del movimiento que este será capaz de conocer el mundo que lo rodea y construir esquemas que son fundamentales para su desarrollo físico y cognitivo (Piaget, 1980), además la motricidad gruesa es un factor muy influyente en la movilidad, autocuidado y funcionamiento social del individuo (Ostensjo et al 2004).

El inicio temprano y continuo del tratamiento dietético en población con hiperfenilalaninemia ha demostrado ser una herramienta muy útil en la prevención del daño neurológico (Cornejo et al 2003), sin embargo esta enfermedad constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo del niño. Hasta el momento existe información conflictiva acerca de si un tratamiento dietético temprano y buen apego a este son suficientes para prevenir secuelas motrices, algunos autores reportan que un buen manejo metabólico permiten un desarrollo- mental y motriz normal (Cornejo et al 2003) y algunos otros han reportado que estos pacientes cursan con torpeza motora, dificultad en actividades que requieren coordinación ojo mano (Beblo et al 2007) y motricidad fina (Weglage et al1999), etc.

Por su importancia para el desarrollo, la conducta motriz es uno de los aspectos que deben ser muy bien vigilados en niños con PKU y por la misma razón consideramos importante saber:

¿Qué influencia tiene la edad de inicio y apego al tratamiento en la motricidad de niños con diagnóstico de hiperfenilalaninemia?

Objetivos

Objetivo General

Establecer la relación entre edad de diagnóstico, inicio del tratamiento dietético y apego al tratamiento con la conducta motriz de niños de 3 meses a 12 años de edad con hiperfenilalaninemia.

Objetivos Específicos:

- Describir la edad de diagnóstico de hiperfenilalaninemia y la edad de inicio del tratamiento dietético.
- Describir el apego al tratamiento mediante los niveles de fenilalanina en sangre de la población sujeta a estudio.

- Describir la conducta motriz de la población sujeta a estudio, utilizando la prueba de desarrollo Gesell y prueba de desarrollo Mental de Griffiths en los niños de 3 meses hasta 2 años y el examen psicomotriz de Picq Vayer en los niños mayores de 2 años.
- Comparar la conducta motriz de niños detectados mediante tamiz neonatal y los diagnosticados por sospecha clínica.

Material y Método

- Tipo de Estudio

Analítico, comparativo, ambispectivo.

- Población

Se incluirán todos los niños de la cohorte de fenilcetonuria del Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría (INP) que cumplan con los criterios de inclusión.

- Criterios de Inclusión

Se incluirán en el estudio aquellos niños que:

- Estén bajo tratamiento y formen parte de la cohorte de fenilcetonuria del Laboratorio de Errores Innatos y Tamiz.
- Se encuentren en un intervalo de edad de 3 meses a 12 años a la fecha de valoración.
- Sus padres acepten su participación en el estudio y firmen el consentimiento informado.
- Sean referidos por el Laboratorio de Errores Innatos y Támiz, en un período comprendido entre noviembre de 2009 y febrero de 2010.

- Criterios de Exclusión

Pacientes que además del diagnóstico de hiperfenilalaninemia cursen con alguna otra enfermedad o padecimiento que pudiese afectar su desarrollo motriz.

- Variables

Generales:

- Sexo
- Edad

De Interés

- Edad de diagnóstico
- Valor Inicial de fenilalanina en sangre
- Tipo de Hiperfenilalaninemia
- Inicio del tratamiento dietético
- Apego al tratamiento dietético

Conducta motriz

- Desarrollo Motor según la prueba Gesell
- Coeficiente de desarrollo motor según la prueba Gesell
- Coeficiente de locomotricidad según la prueba Griffiths
- Edad de locomotricidad según la prueba Griffiths
- Coeficiente de coordinación ojo mano según la prueba Griffiths
- Edad de coordinación ojo mano según la prueba Griffiths
- Coeficiente de ejecución según la prueba Griffiths
- Edad de ejecución según la prueba Griffiths
- Edad de coordinación oculomanual según la prueba Picq y Vayer
- Edad de coordinación dinámica según la prueba Picq y Vayer

- Edad de control postural o equilibración según la prueba Picq y Vayer

Co variables

- Peso para la edad al momento de la valoración
- Talla para la edad al momento de la valoración
- Peso para la talla al momento de la valoración
- Nivel socioeconómico
- Nivel educacional de la madre
- Nivel educacional del padre
- Asistencia a algún programa de estimulación

Variable	Definición Operativa	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad
Sexo	Se registrará según corresponda, ya sea masculino o femenino.	Cualitativa	Nominal	
Edad	En niños de hasta 36 meses se registrará en meses cumplidos, en niños mayores de 36 meses se registrará en años cumplidos a la fecha de la valoración	Cuantitativa	Continua	
Valor Inicial de Fenilalanina	Se registrará como valor inicial bajo al que sea menor de 360 μ M y alto al que este por arriba de este	Cualitativa	Nominal	
Tipo de HFA	Se utilizará la clasificación propuesta por Ramírez et al (2007)	Cualitativa	Nominal	HFA lev feni
Edad de Diagnóstico	Se registrará de acuerdo a la edad de diagnóstico que aparezca en el expediente clínico	Cuantitativa	Continua	
Inicio del Tratamiento	Se designará como tratamiento temprano el iniciado antes del primer mes de vida y como tratamiento tardío el iniciado después de este período.	Cualitativa	Nominal	

Variable	Definición Operativa	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad
Apego al Tratamiento	Se designará como buen apego al tratamiento cuando el nivel promedio de fenilalanina en sangre sea menor a 240µM y como poco apego al tratamiento cuando el nivel promedio de fenilalanina sea superior a este valor.	Cualitativa	Nominal	
Desarrollo Motor según la prueba Gesell	Comprende todo aquello relacionado con el movimiento y la aparición de las conductas motrices propias para la edad	Cualitativa	Ordinal	D ret m
Coefficiente de desarrollo motor según la prueba Gesell	Valor numérico resultante de las pruebas que corresponden a conductas motrices	Cuantitativa	Continua	
Edad de locomotricidad según la prueba Griffiths	Edad resultante de las pruebas que comprenden motricidad gruesa	Cuantitativa	Continua	A
Coefficiente de coordinación ojo mano según la prueba Griffiths	Valor numérico resultante de las pruebas que comprenden motricidad fina y destreza manual regulada por la visión	Cuantitativa	Continua	

Variable	Definición Operativa	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad
Edad de coordinación ojo mano según la prueba Griffiths	Edad resultante de la sub prueba coordinación ojo mano	Cuantitativa	Continua	Años
Coefficiente de ejecución según la prueba Griffiths	Valor numérico resultante las pruebas que comprenden precisión y rapidez motriz	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Edad de ejecución según la prueba Griffiths	Edad resultante de la sub prueba ejecución	Cuantitativa	Continua	Años
Edad de coordinación oculomanual según la prueba Picq y Vayer	Edad resultante de las pruebas que comprenden la capacidad de ajustar movimientos de las manos y el control visual para realizar una tarea determinada	Cuantitativa	Continua	Años

Variable	Definición Operativa	Tipo de Variable	Escala de Medición	Un
Edad de coordinación dinámica según la prueba Picq y Vayer	Edad resultante de las pruebas que comprenden la capacidad de ejecutar movimientos adecuados, dirigidos a una meta y son realizados con el mínimo esfuerzo	Cuantitativa	Continua	A e
Edad de control postural o equilibración según la prueba Picq y Vayer	Edad resultante de las pruebas que comprenden las modificaciones tónicas musculares que tienen como finalidad garantizar la relación entre el eje del cuerpo y la gravedad	Cuantitativa	Continua	A e
Peso para la edad al momento de la valoración	Medida que indica el estado nutricional. Se interpretará utilizando las tablas de la NCHS.	Cuantitativa	Discreta	
Talla para la edad al momento de la valoración	Medida que indica el crecimiento. Se interpretará utilizando las tablas de la NCHS.	Cuantitativa	Discreta	
Peso para la talla al momento de la valoración	Medica que indica la relación entre estado nutricional y crecimiento. Se interpretará utilizando las tablas de la NCHS.	Cuantitativa	Discreta	

Variable	Definición Operativa	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad
Nivel socioeconómico	Indicador económico que representa la acumulación de capital y patrimonio, se obtendrá de los expedientes.	Cualitativa	Ordinal	A m
Nivel educacional de la madre	Grado académico alcanzado por los padres. Se designará por medio de la entrevista.	Cualitativa	Ordinal	Sa prin ba téc
Nivel educacional del padre	Grado académico alcanzado por los padres. Se designará por medio de la entrevista.	Cualitativa	Ordinal	Sa prin ba téc
Asistencia a algún programa de estimulación	Asistencia a cualquier programa destinado a facilitar el desarrollo del niño. Se designará por medio de la entrevista.	Cualitativa	Nominal	

- Instrumentos de Medición

Se utilizarán 3 instrumentos de medición: examen evolutivo de la conducta de Gesell, prueba de desarrollo mental de Griffiths y el examen psicomotor de la primera y segunda infancia de Picq y Vayer.

- Examen evolutivo de la conducta de Gesell (Gesell & Amatruda, 2006):

Consiste en una prueba que valora el desarrollo del niño desde las 4 semanas hasta los 42 meses de edad, su objetivo es establecer el estado normal y revelar las más leves desviaciones en niños relativamente sanos (Gesell & Amatruda, 2006). Cuenta con 21 cortes de edad, toma en cuenta 4 áreas del desarrollo que son: área motora, adaptativa, lenguaje y personal social. Los resultados de la valoración se expresan en días de desarrollo (Gesell & Amatruda, 2006) y en porcentajes, estos resultados se interpretan de la siguiente manera de 100 a 75% corresponde a desarrollo normal, de 75 a 65% retraso leve, de 65 a 60% a retraso moderado, y por debajo de 50% a retraso severo (Cravioto et al 1969).

Esta prueba ha sido ajustada a las características de la población mexicana y se cuenta con amplia experiencia en su aplicación y referentes históricos para su comparación.

- Prueba de desarrollo mental de Griffiths (Griffiths, 1954):

Es una escala que consiste en dos partes Griffiths I, la cual valora la psicomotricidad de niños de 0 a 2 años y Griffiths II, para niños de 3 a 8 años. Sus ítems están ordenados en un estricto orden de dificultad y están colocados lo más cerca posible a la edad mental correspondiente (Griffiths, 1954).

Griffiths I está conformada por 5 diferentes subpruebas: locomotricidad (subprueba A), personal social (subprueba B), audición y lenguaje (subprueba C), coordinación ojo mano (subprueba D) y ejecución (subprueba E); los resultados se pueden expresar tanto por cada subprueba a través de una edad estimada y coeficiente individual o edad y coeficiente general.

La ventaja esta prueba radica en que permite estudiar ampliamente la conducta motriz (Giagazoglou et al 2005), ya que valora la motricidad gruesa (subprueba A),

motricidad fina (subprueba D) y también la velocidad y precisión manual (subprueba E).

Originalmente fue estandarizada en una muestra representativa de niños ingleses, según su nivel socioeconómico y su región geográfica; fue diseñada para valorar tanto a niños sanos como a niños con alteraciones y desordenes físicos y emocionales, además ha sido utilizada mundialmente en muchos estudios para valorar el desarrollo infantil (Giagazoglou et al 2005, Bedregal 2008, Barnett et al 2004, Luiz et al 2001, Conn 1993). Aunque actualmente en México ha dejado de aplicarse en otros países de Latinoamérica es muy utilizada ya que posee una alta sensibilidad (90%) y especificidad (97%) (Barnett et al 2004) a los efectos de la prematuridad, desnutrición y programas de estimulación (Christiansen & Ortiz 1974); de hecho en Colombia (Christiansen & Ortiz 1974) y Chile (Bedregal 2008) ha sido ajustada a su población.

- Examen Psicomotor de Picq y Vayer (Picq y Vayer 1977):

Es una prueba que valora el desarrollo psicomotor de niños de entre 2 a 12 años, sus resultados son expresados en edad psicomotora. Esta prueba ha sido validada con población española y consta de ocho subpruebas:

- coordinación oculomanual: de 2 a 13 años
- coordinación dinámica: de 2 a 13 años
- control postural, equilibración: de 2 a 13 años
- control del cuerpo propio: de 3 a 6 años y organización lateroespacial: 6 a 12 años
- organización perceptiva: de 2 a 5 años y estructuración espacio temporal: 6 a 11 años
- lateralización
- apreciación del ritmo
- dibujo proyectivo

Además cuenta con 5 pruebas complementarias

- lenguaje: de 2 a 5 años

- rapidez: 6 a 14 años

- velocidad: 4 a 3 años

- movimientos simultáneos: 5 a 13 años

- Harris test (prueba de lateralización)

- Procedimiento

Los candidatos para el estudio serán referidos por el Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del INP, estos deberán cumplir con los criterios de inclusión antes mencionados. A todos los padres o cuidadores de los niños referidos se les dará una explicación completa del estudio y se abrirá una sesión de preguntas y respuestas. De estar interesados en participar, se les dará la carta de consentimiento informado, si firman este documento se procederá a abrir un expediente en el Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo.

Los niños de 3 meses a 2 años de edad serán valorados con la prueba de desarrollo de la conducta de Gesell y la prueba de desarrollo mental Griffiths; los niños mayores de 2 años se valorarán con la prueba Picq y Vayer.

Las tres pruebas serán aplicadas en su totalidad pero sólo se reportará en el estudio los resultados de las áreas que corresponden a la conducta motriz.

En caso de que por alguna razón no se pueda concluir la valoración en una sola sesión o el niño no se presente a la misma se le citará nuevamente en 7 días.

Las valoraciones serán realizadas por personal estandarizado al 95% de confianza.

Se informará de manera verbal los resultados de la valoración a los padres y/o cuidadores, dándoles recomendaciones.

En los casos en que se observen alteraciones del desarrollo se dará seguimiento y de ser necesario el niño será referido a los servicios idóneos.

Se revisarán los expedientes clínicos y se obtendrán las siguientes variables: edad de diagnóstico, edad de inicio del tratamiento y valores serológicos de fenilalanina

-Análisis Estadístico

Se realizará un análisis descriptivo de todas las variables. Las siguientes variables cualitativas se expresarán en frecuencia y porcentaje:

Sexo, valor inicial de fenilalanina, tipo de Hiperfenilalaninemia, inicio del tratamiento, apego al tratamiento, desarrollo motor según la prueba Gesell, nivel socioeconómico, nivel escolar de la madre, nivel escolar del padre, asistencia a un programa de estimulación.

Las variables cuantitativas serán reportadas por sus medidas de distribución (media y desviación estándar), las variables a analizar son:

Edad, edad de diagnóstico, coeficiente de locomotricidad según la prueba Griffiths, edad de locomotricidad según la prueba Griffiths, coeficiente de coordinación ojo mano según la prueba Griffiths, edad de coordinación ojo mano según la prueba Griffiths, coeficiente de ejecución según la prueba Griffiths, edad de ejecución según la prueba Griffiths, edad de coordinación oculomanual según la prueba Picq y Vayer, edad de coordinación dinámica según la prueba Picq y Vayer, edad de control postural y equilibración según la prueba Picq y Vayer, peso para la edad, talla para la edad y peso para la talla.

Se realizará un análisis bivariado para variables categóricas, utilizando la prueba estadística de X², considerando el inicio del tratamiento en comparación con:

- Conducta motriz
- Valor inicial de fenilalanina

- Tipo de hiperfenilalaninemia
- Apego al tratamiento
- Estado nutricional
- Nivel socioeconómico
- Nivel escolar de la madre
- Nivel escolar del padre
- Asistencia a programa de estimulación
- Sexo

Para el análisis bivariado de las variables continuas se utilizará la prueba t para muestras independientes, comparando el inicio del tratamiento con:

- Edad actual
- Edad al diagnóstico
- Concentración de fenilalanina al momento del diagnóstico.

Se realizará un modelo de regresión logística multivariado, considerando como criterios la plausibilidad biológica y la significancia estadística (en las pruebas bivariadas) para la inclusión de variables en el modelo.

Utilizando como variable dependiente el inicio de tratamiento y como variables independientes: conducta motriz, valor inicial de fenilalanina, tipo de hiperfenilalaninemia, apego al tratamiento, estado nutricional, nivel socioeconómico, nivel escolar de los padres, asistencia a programa de estimulación, sexo, edad actual, edad al diagnóstico y concentración de fenilalanina al momento del diagnóstico.

Cronograma de Actividades *

Actividad	Feb '09	Marz '09	Abr-Jul '09	Ago '09	Nov '09	Dic '09	Ene-Feb '10	Jun '10	Jul '09
Revisión Bibliografía	+								
Rescate y sistematización de artículos relevantes		+							
Elaboración de protocolo			+						
Estandarización en instrumentos de valoración			+	+					
Evaluación por comité de Investigación y ética					-				
Valoración de conducta motriz						-			
Análisis e interpretación Resultados							-	-	
Presentación de conclusiones y discusión									-

+ Actividades Realizadas,- actividades por realizar

*Las fechas se pueden ver modificadas de acuerdo a la aprobación del estudio por la Comisión de Investigación y Ética del INP.

- Consideraciones Éticas

Con lo que respecta a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos y de acuerdo a los principios de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (en su 48° Asamblea General de octubre del 2000) y vertidos en el reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación, se contará con el consentimiento de los padres y de niños que cumplan con los criterios de inclusión para que puedan participar en este estudio.

De acuerdo al artículo 13, prevalecerá el criterio de respeto a la dignidad, protección de los derechos y bienestar de los niños participantes y sus padres.

De acuerdo al artículo 16, se protegerá su privacidad durante toda la investigación, identificándolos sólo cuando los resultados lo requieran y sus padres o tutores lo autoricen.

Considerando que esta investigación se encuentra en el esquema del Título Segundo, Capítulo I, artículo 17, inciso II: Investigación con riesgo mínimo, ya que es un estudio transversal que emplea métodos y técnicas de valoración física rutinaria, cuyos datos serán vertidos en los formatos específicos.

Por tratarse de una investigación con riesgo mínimo, el presente trabajo se inscribe en el artículo 22 del mismo capítulo que a la letra dice: El consentimiento informado deberá formularse por escrito y deberá reunir los siguientes requisitos:

- I. Será elaborado por el investigador principal, indicando la información señalada en el artículo anterior y de acuerdo a la norma técnica que emita la Secretaría.
- II. Será revisado y, en su caso aprobado por la Comisión de Ética de la institución de atención a la salud.

III. Indicará los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que estos tengan con el sujeto de investigación.

IV. Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que el designe.

V. Se extenderá por duplicado quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o su representante legal.

Referencias Bibliográficas

1. Acosta P, Yannicelli S. Energy and Protein Requirements of Infants and Children with Inherited Metabolic Disorders. *Metabolic Currents* 1993; 6:1–15.
2. Barba J. Tamiz Neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clín* 2004; 51 (3): 130- 44.
3. Barnett A, Guzzetta A, Mercuri E, Henderson S, Haataja L, Cowan F, Dubowitz L. Can the Griffiths scales predict neuromotor and perceptualmotor impairment in term infants with neonatal encephalopathy?. *Arch Dis Child* 2004;89:637–643.
4. Beblo S, Reinhardt H, Demmermair H, Muntau A, Koletzco B. Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor in children with phenylketonuria. *The Journal of Pediatrics* 2007;150: 479-484.
5. Bedregal P. Instrumento de medición del desarrollo en Chile. *Rev Chil de Pediatr* 2008; 79 (1): 32-36.
6. Bobbio T, Gabbard C, Gonçalves V, Barros-Filho A, Morcillo A. Relación entre la función motora y rendimiento cognitivo. *Rev Neurol* 2009; 49 (7): 388-389.
7. Boni S, Valle G, Cioffi R, Bonneti M, Perrone E, Tofani A, Maini C. Crossed cerebello - cerebral diaschisis: A SPECT study. *Nuclear Medical Communication* 1992; 13: 824- 831.
8. Chávez R. Neurodesarrollo Neonatal e Infantil. Un enfoque multi- Inter y transdisciplinario en la prevención del daño. 1ra. Edición. México, DF: Editorial Médica Panamericana; 2003: 17, 239-240.
9. Conn P. The relation between Griffiths scales assessments in the pre-school period and educational outcomes at 7 years *Child: Care Health Dev* 1993;19 (4): 257– 89.
10. Cornejo V, Raimann E, Godoy X, Colombo M. Seguimiento de pacientes con hiperfenilalaninemia diagnosticados precozmente. *Rev Chil Pediatr (revista en internet)*. 1995 Dic (citado 2011 Abr 14) ; 66 (6): 300 - 03. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41061995000600002&lng=es. doi: 10.4067/S0370-41061995000600002.

11. Cornejo V, Manríquez V, Colombo M, Mabe P, Jiménez M, De la Parra A, et al Fenilcetonuria de diagnóstico neonatal y lactancia materna. *Rev Med Chile (revista en internet)* 2003 Nov (citado 2011 Abr 14); 131(11):1280-1287. Disponible en http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003001100008&lng=es. doi: 10.4067/S0034-98872003001100008.
12. Cravioto J, Birch H, Licardie E, Rosales L, Vega L. The Ecology of Growth and Development in a Mexican Preindustrial Community Report 1: Method and Findings from Birth to One Month of Age. *Soc for Res Child Development* 1969; 34(5): 1-76.
13. Diamond A, Baddely A. Evidence of Importance of Dopamine in early functions of prefrontal cortex. *The Royal Society of Biological Science* 1996; 351: 1483 – 94.
14. Diamond A, Prevor M, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev* 1997; 62: 1 – 207
15. Diamond A. Close Interrelation of Motor Development and Cognitive Development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Dev* 2000; 71(1): 44 – 56.
16. Fauci A, Braunwald E, Wilson JD, Kasper DL, Longo H. Harrison: Principios de Medicina Interna. 16 ed. España: Mc Graw Hill; 1998. p. 2500 – 2502.
17. Fernandes C, Leipnitz G, Semionotti B, Amaral A, Zanatta A, Vargas C, Dutra Filho C, Wajner M. Experimental evidence that phenylalanine provokes oxidative stress in hippocampus and cerebral cortex of developing rats. *Cell Mol Neurobiol* 2009. En Prensa.
18. Fullham M, Brooks R, Hallett M, Di Chiro G. Cerebellar diaschisis revisited: pontine hypometabolism and dentate sparing. *Neurology* 1992; 42: 2267- 2273
19. Gesell A, Amatruda C. Diagnóstico del desarrollo normal y anormal del niño. Evaluación y manejo del desarrollo neuropsicológico normal y anormal del niño pequeño y el preescolar. 1ª ed. México: Editorial Paidós; 2006.
20. Giagazoglou P, Tsimaras V, Fotiadou E, Evaggelinou C, Tsikoulas J, Angelopoulou N. Standardization of the motor scales of the Griffiths Test II on children aged 3 to 6 years in Greece. *Child: Care, Health & Development* 2005;31 (3): 321–330.

21. Griffiths R, The Abilities of the babies: A study in mental measurement 1st ed. England: University of London Press LTD; 1954.
22. Guízar – Vázquez J. Genética clínica: diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. 3^a ed. México: Editorial El Manual Moderno; 2001. p. 411- 414.
23. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large population of newborns infants. *Pediatrics*. 1963; 32: 338-43.
24. Hernández R, Fernández C, Baptista L. Metodología de la Investigación. 3^a. México: McGraw – Hill 1998. p.10-32
25. Hoeksma M, Reijngoud D, Pruim Jan, de Valk H, Paans A, Van Spronsen F. Phenylketonuria: High plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Molecular Genetics and Metabolism* 2009: 177-182.
26. Illingworth R. Development of the Infant and young child : normal and abnormal. 6th ed. England: Churchill Livingstone; 1975. p. 34- 45.
27. Kenneth D, Marton A, Levy H, Davis K. Phenylketonuria: MR Imaging of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1990; 177: 437 – 40.
28. Koch J. Robert Guthrie. The pku story: a crusade against mental retardation. 1st ed. USA: Hope Publishing House; 1997. p.21.
29. Le Boulch J. Hacia una ciencia del movimiento humano. Introducción a la psicokinética. 1^a ed. México: Ediciones Paidós Ibérica; 1989. p.117 – 179.
30. Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarotti F, Carducci C, Levi G, Antonozzi I. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *Journal of Inheret Metabolic Disease* 2004; 27: 115 – 125.
31. Luiz D ; Foxcroft C; Stewart R. The construct validity of the Griffiths scale of mental development. *Child: Care, Health & Development* 2001; 27 (1): 73-83.
32. Mahfoud A, Lucca M, Domínguez CL, Arias A, Cacique L, Araujo K, Rodríguez T, Bottaro M, Comenares AR, López ME, Merzon RM. Hallazgos clínicos y espectro mutacional en pacientes venezolanos con diagnóstico tardío de fenilcetonuria. *Rev Neurol* 2008; 47: 5 - 10.

33. Ormazábal A, Artuch R, Vilaseca MA, García – Cazorla A, Campistol J. Mecanismos de patogenia en la fenilcetonuria: alteraciones del metabolismo de los neurotransmisores y del sistema antioxidante. *Revista de Neurología* 2004;39: 956- 961.
34. Ostensjo S, Calberg EB, Vollestad N. Motor impairments in young children with cerebral palsy: relationship to gross motor function and everyday activities. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46 (9):580- 89.
35. Pereda L, Calcáneo J, Enríquez R, Badillo E, Soler E. Identificación de un caso de fenilcetonuria a través del tamizaje neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008; 65: 290 – 96.
36. Piaget J. *Seis Estudios de Psicología*. 7^a ed. México: Editorial Seix Barral; 1980.p. 11- 14.
37. Picq L, Vayer P. *Educación psicomotriz y retraso mental. Aplicación a los diversos tipos inadaptación*. 1^a ed. España: Editorial científico médica; 1977.
38. Ramírez C, Pérez M, Ibarra I, Vela M. Controversias en la clasificación de las hiperfenilalaninemias. Propuesta de unificación. *Acta Pediatr Mex* 2007; 28 (6): 261 – 269.
39. Sánchez A, Martínez L, Arteaga G, Torres R, Marroquin A, Abrego V, Villareal Z, Esmer C. Secuelas neurológicas en tres pacientes con fenilcetonuria clásica diagnosticada tardíamente. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 2008; 65: 191- 5.
40. Scriber C, Kaufman S, Eisensmith R, Woo S. The hyperphenylalaninemia. USA: McGraw – Hill 1995. p. 1015- 1075
41. Snell R. *Neuroanatomía Clínica*. 4^a ed. España: Editorial Médica Panamericana; 1998.p. 137, 218 – 218,400-401.
42. Solari A. *Genética humana: fundamentos y aplicaciones en medicina*. 3^a ed. Argentina : Editorial Médica Panamericana; 2004.p.312 -315.
43. Tejedor C. Destino del esqueleto carbonado. Metabolismo de algunos aminoácidos específicos. Universidad de Alcalá 2006. Disponible en http://www2.uah.es/tejedor_bio/bioquimica_Farmacia/tema31.htm.

44. Van Sprosen F, Smith G, Nagel N, Stellard R. Phenylketonuria. The In vivo hydroxylation rate of phenylalanine into tyrosine. *Journal of Clinical Investigation* 1998; 2875 – 2880.
45. Weglage J, Pietsch M, Denecke J, Sprinz A, Feldman M, Grenzeback U. Intellectual, neurologic, neuropsychologic outcome in untreated subjects with nonphenylketonuria hyperphenylalaninemia. *Biomed Journal* 1999; 2: 220-226.
46. Williams R, Mamotte C, Burnett J. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev* 2008; 29: 31 – 41.

Consentimiento Informado

**Instituto Nacional de Pediatría
Laboratorio de Seguimiento de Neurodesarrollo
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título del protocolo: Conducta motriz en niños con hiperfenilalaninemia bajo tratamiento.

Nombre del Paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en el estudio antes mencionado. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, el cual será anexado al expediente del niño, además se le entregará una copia firmada y fechada.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Describir la conducta motriz de niños de 0 a 12 años con hiperfenilalaninemia bajo tratamiento.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

- Con este estudio se conocerá de una manera más clara si la hiperfenilalaninemia afecta el movimiento de niños con este diagnóstico.

- Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

- Se le dará seguimiento y orientación sobre el nivel de desarrollo alcanzado a los niños que lo necesiten.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le harán algunas preguntas sobre los antecedentes médicos de Ud. y su hijo (a), además se le realizará una valoración física a su hijo (a), que podría ser grabada. Durante esta valoración no existirá ningún tipo de riesgo, y en todo momento se cuidará la intimidad de Ud. y su hijo (a).

Aclaraciones

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para Ud. ni su hijo (a) en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- El estudio no tendrá ningún costo para el niño o los padres.
- No se hará ningún tipo de pago a los participantes del estudio.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada al investigador responsable, sobre la valoración realizada a su hijo, sin embargo no se podrá establecer un diagnóstico ni pronóstico por tratarse una sola valoración.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad.
- Si antes de firmar el consentimiento informado Ud. tuviese alguna otra duda o pregunta siéntase con toda la confianza de contactar a la persona responsable del estudio, Dra. M^a Carmen Sánchez Pérez al teléfono: 10 84 09 00 ext. 1437 ó 1438 en un horario de 8: 00 am a 3:00 pm
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede si así lo desea firmar la carta de consentimiento anexa a este documento.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación, que no generará ningún gasto para mi o mi familia. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Nombre y firma del padre

Fecha

Nombre y firma de la madre

Fecha

Testigo

Fecha

Testigo

Fecha

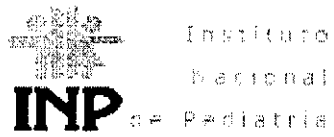
He explicado al Sr. (a) _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado los procedimientos y beneficios que implican su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigaciones con seres humanos y me apegó a ella.

Firma del investigador

Fecha

En caso de preguntas contactar al investigador encargado: Dra. Ma. Carmen Sánchez, Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo. Telf. 10840900 ext. 1438 ó 1720 o al Dr. Alberto Olaya Vargas, Comité de Ética del INP Telf. 10840900 ext. 1531

Hoja de recolección de datos



Laboratorio de Seguimiento de Neurodesarrollo

Fecha de Valoración		

Nombre

1er. Apellido	2do. Apellido	Nombres

No. Expediente Clínico/ Hospitalario

/

Fecha de nacimiento

Día		Mes		Año	

Sexo: (1) Femenino - (2) Masculino

--

Peso (Kg)

--

Talla (cm)

--

Convulsiones

--

0. No

1. Si

Alteración en Resonancia Magnética

--

0. No

1. Si

Edad de Diagnóstico (meses y años)

Inicio del tratamiento

1. Temprano

2. Tardío

Nivel Inicial de Fe (mg/dL)

Tipo de HFA

1. HFA benigna

2. HFA leve

3. fenilcetonuria moderada

4. fenilcetonuria clásica

Promedio de los niveles de Fe(mg/dL)

Apego al tratamiento

1. Buen Apego

2. Poco Apego

Nivel escolar de la Madre

1. Postgrado

2. Licenciatura

3. Carrera técnica

4. Bachillerato

5. Secundaria

6. Primaria

7. Saber leer y escribir

Nivel escolar del Padre

1. Postgrado

2. Licenciatura

3. Carrera técnica

4. Bachillerato

5. Secundaria

6. Primaria

7. Saber leer y escribir

Programa de estimulación

0. No

1. Si

Lactancia Materna

0. No

1. Si

SINTESIS DE EVALUACIONES

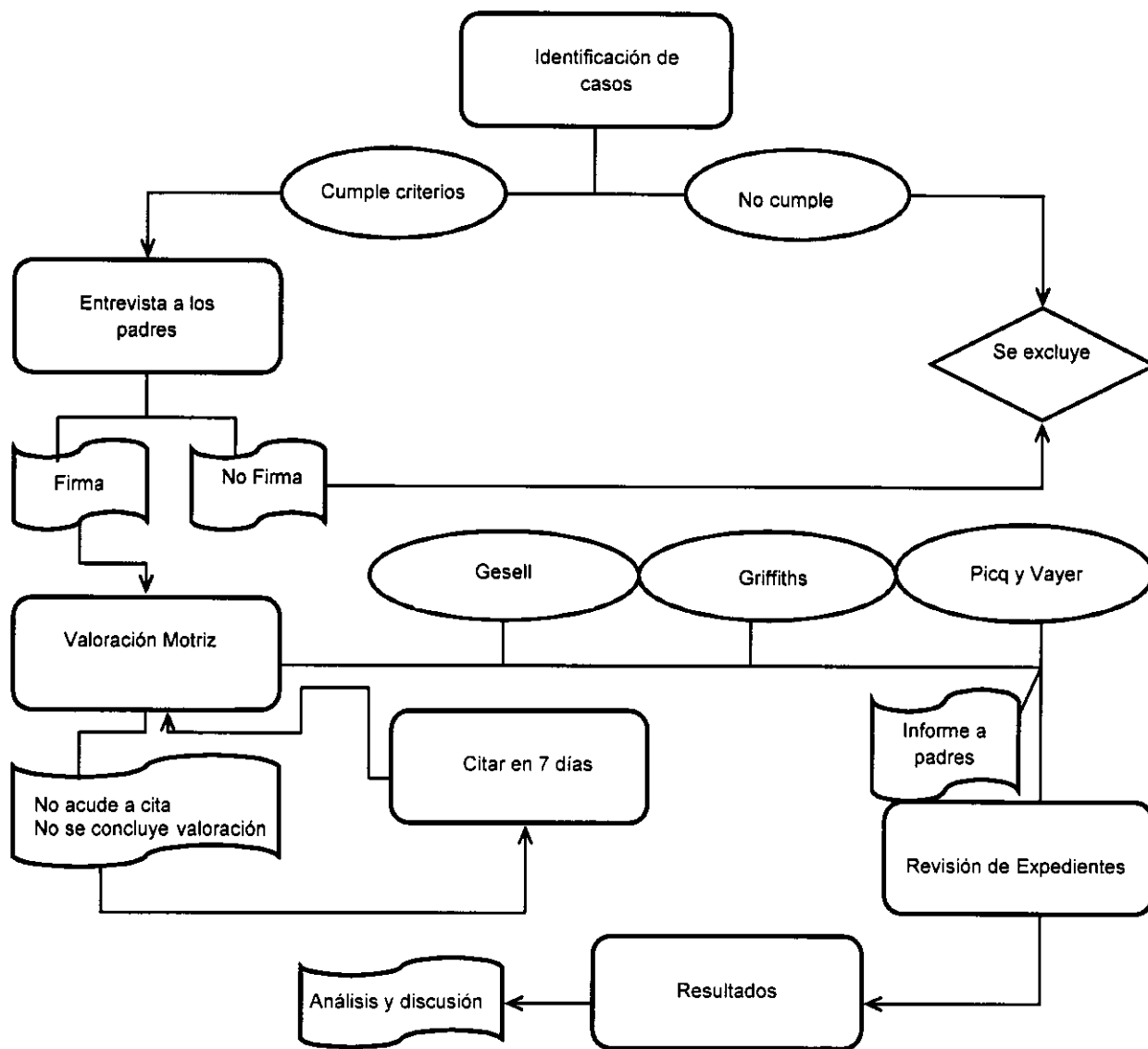
RESULTADOS POR ÁREAS DE LA PRUEBA GRIFFITHS					
ÁREA	LM	PS	AL	COM.	E
EDAD					
COEFICIENTE					

RESULTADOS POR ÁREAS DE LA PRUEBA GESELL				
ÁREA	M	A	L	PS
COEFICIENTE				

SINTESIS DE EVALUACIONES

Resultados de Examen Psicomotor Picq y Vayer			
No.1 Coordinación Ojo Mano		No. 6 Test de Lateralización	
No. 2 Coordinación Dinámica		No. 7 Apreciación del Ritmo	
No. 3 Coordinación Postural y Equilibrio		No. 9 Lenguaje	
No. 4 Control del Cuerpo		No. 10 Test de Rapidez	
No. 4.2 Organización Lateroespacial		No. 11 Rapidez	
No. 5.1 Organización Percepción		No. 12 Movimientos Simultáneos	
No. 5.2 Estructuración Espacio Temporal		No. 13 Pruebas Complementarias	

Flujograma de Trabajo



Recursos Humanos y Físicos

Materiales

No.	Material	Existente	Por adquirir Precio
1	Computadora	✓	-
1	impresora	✓	-
3	tinta para impresora	-	840
1	Office 2007 HOME & STUDENT	-	1,460
1	Reference Manager 12	-	2,021
1	JMP Software	-	4,075
10	material de papelería: plumas, libretas, hojas blancas.		500
1	kit de Picq y Vayer	-	650
1	kit de Gesell	✓	-
1	manual de la Prueba de desarrollo Mental Griffiths	✓	-
1	kit de Griffiths	-	800
	Total		10346

Humanos

- genetistas del Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, que referirán a los pacientes elegibles.
- asesor metodológico y estadístico.
- personal estandarizado para realizar las valoraciones de desarrollo.

2. 2 Tablas de resultados explorados

En la población valorada 2/3 de los pacientes fueron hombres y tuvieron la menor mediana de edad de diagnóstico y edad de inicio del tratamiento.

En el apego al tratamiento dietético no se observó ninguna diferencia con relación al sexo de los pacientes (tabla 1).

Tabla 1 Distribución de los pacientes según sexo, edad de diagnóstico, edad de inicio del tratamiento y apego.

Sexo	N	Mediana de edad en meses		Proporción de apego al tratamiento	
		Diagnóstico	Tratamiento	Bueno	Malo
Mujer	5	7	7	0.6	0.4
Hombre	10	1.65	2.02	0.7	0.3

Los pacientes del D.F. representaron la mayor proporción de pacientes con diagnóstico durante el 1^{er} mes de edad, los pacientes provenientes de otros estados de la República representaron la mayor proporción de pacientes diagnosticados después del 3^{er} mes de edad (tabla 2).

Tabla 2 Procedencia de los pacientes y edad de diagnóstico.

Procedencia	N	Proporción de edad de diagnóstico		
		0 – 1 mes	1 – 3 meses	más de 3 meses
D.F.	5	0.4	0.4	0.2
Otros estados	10	0.2	0.4	0.4

Los 2 pacientes con inicio temprano del tratamiento eran hijos de madre y padre con educación superior (paciente 1 y 2), los pacientes con mayor edad de inicio del tratamiento correspondieron a hijos de padres o madres con educación entre media y básica (paciente 7, 8, 14, 15).

Con respecto al apego a la dieta 7 de los 10 pacientes con buen apego correspondieron a menores con alguno de sus padres con educación superior (pacientes 1,2, 3, 4, 5, 6, 10), el mal apego a la dieta predominó en los pacientes de mayor edad (pacientes 13, 14, 15).

No se observó relación entre el nivel educativo de los padres y el estado nutricional de los pacientes. Las alteraciones nutricionales predominaron en los pacientes de mayor edad que llevaban mal apego al tratamiento dietético, 3 de los 4 pacientes con este tipo de problemas eran mayores de 111 meses (9 años) (pacientes 13, 14, 15) (tabla 3).

Tabla # 3 Distribución de las edades de inicio del tratamiento, apego y estado nutricional según el Nivel educacional de los padres.

Paciente	Edad ^a		Apego	Estado nutricional	Nivel educacional	
	en la fecha de valoración	de inicio del tratamiento			madre	padre
1	36.3	0.4	bueno	eutrófico	superior	superior
2	83.5	1.0	bueno	eutrófico	superior	superior
3	1.5	1.5	bueno	eutrófico	superior	superior
4	1.7	1.5	bueno	eutrófico	superior	superior
5	6.5	2.1	bueno	riesgo a desnutrición	básica	superior
6	9.6	7.0	bueno	eutrófico	superior	superior
7	11.3	9.0	bueno	eutrófico	básica	básica
8	23.7	23.7	malo	eutrófico	media	básica
9	25.0	2.3	bueno	eutrófico	básica	básica
10	30.9	1.8	bueno	eutrófico	media	superior
11	50.5	8.0	malo	eutrófico	superior	media
12	92.1	1.5	bueno	eutrófico	media	media
13	111.5	2.0	malo	desnutrido	básica	básica
14	162.6	80.0	malo	riesgo a desnutrición	media	superior
15	181.6	158.8	malo	sobrepeso	básica	Básica

^a Las edades están expresadas en meses.

En conducta motriz general los pacientes que obtuvieron coeficientes $\geq 80\%$ fueron aquellos con menor edad de inicio del tratamiento (≤ 2.3 meses), buen apego y tiempo de tratamiento mayor 4 meses (pacientes 1, 5, 9 y 10).

No se encontró ninguna relación entre la conducta motriz general y las variables nivel inicial de fenilalanina y el promedio de fenilalanina. Al explorarlas, observamos que el paciente con el menor nivel inicial de fenilalanina presentó coeficiente motriz de 49% (paciente 4) y que el paciente con mayor nivel inicial de fenilalanina presentó conducta motriz normal (paciente 9); además 3 pacientes con promedio de fenilalanina menor a $360\mu\text{M}$ presentaron coeficiente motriz general por debajo de 76% (pacientes 3, 4, 7) y 1 de los 3 pacientes con promedio de fenilalanina $> 360\mu\text{M}$ obtuvo coeficiente motriz normal es decir $\geq 76\%$ (paciente 9).

Al analizar los resultados obtenidos en conducta motriz general contra la asistencia a programas de estimulación no observamos ninguna relación, sólo 2 de los 4 pacientes que asisten a programas de estimulación obtuvieron coeficientes en motricidad general $\geq 76\%$ (pacientes 1 y 9) (tabla 4).

Tabla 4 conducta motriz general de pacientes menores de 36 meses, edad de inicio del tratamiento, nivel inicial de Fen, promedio de Fen y asistencia a programas de estimulación.

Paciente	Edad ^a		Apego	Nivel inicial Fen μM	\bar{X} Fen μM ^b	Asistencia a programas de estimulación
	en la fecha de valoración	de inicio del tratamiento				
1	36.3	0.4	bueno	388	78	si
3	1.5	1.5	bueno	1446	101	no
4	1.7	1.5	bueno	354	30	no
5	6.5	2.1	bueno	1363	16	no
6	9.6	7.0	bueno	1346	864	si
7	11.3	9.0	bueno	1654	39	si
8	23.7	23.7	malo	851	619	no
9	25.0	2.3	bueno	3591	379	si
10	30.9	1.8	bueno	566	202	no

^a Las edades están expresadas en meses, ^b Promedio de fenilalanina, ^c Coeficiente motriz según Examen Evolución y Conducta (criterio de normalidad ≥ 76).

En la conducta motriz gruesa los pacientes menores de 25 meses que obtuvieron resultados dentro de los intervalos de normalidad fueron 2 de los 3 niños con menor edad de inicio de tratamiento (≤ 2.1 meses), menor edad cronológica (< 7 meses) y que llevaban buen apego (pacientes 3 y 5). Al analizar la conducta motriz gruesa de este grupo de pacientes contra el nivel inicial de fenilalanina, el promedio de fenilalanina y la asistencia a programas de estimulación se observó ninguna relación. Sólo 2 de los 4 pacientes con promedio de fenilalanina menor a $360\mu\text{M}$ obtuvieron coeficientes dentro de los intervalos normales para su edad (pacientes 3 y 5), los otros 2 presentaron coeficiente $\leq 76\%$ (pacientes 4 y 7) (tabla 5).

En la conducta motriz fina los pacientes menores de 25 meses que obtuvieron resultados dentro de los intervalos de normalidad fueron los 3 niños con menor edad de inicio del tratamiento (≤ 2.1 meses), menor edad cronológica (< 7 meses) y que llevaban buen apego. Los pacientes mayores de 9 meses presentaron coeficiente motriz \leq de 84%. Al analizar la conducta motriz fina contra la asistencia a programas de estimulación y el nivel inicial de fenilalanina no se observó ninguna relación, 2 de los 3 pacientes con coeficiente más alto en ésta área correspondieron a pacientes con valor inicial de fenilalanina $> 360\mu\text{M}$ (pacientes 3 y 5). En cuanto al promedio de fenilalanina observamos que 3 de los 4 pacientes con promedio de fenilalanina $< 360\mu\text{M}$ obtuvieron coeficientes en ésta área dentro de los intervalos de normalidad (pacientes 3, 4 y 5), 2 de los 3 pacientes con coeficiente motriz más bajo correspondieron a pacientes con promedio de fenilalanina $> 360\mu\text{M}$ (pacientes 6 y 9) (tabla 5).

Tabla 5 conducta motriz gruesa y fina de pacientes menores de 25 meses, edad de inicio del tratamiento, nivel inicial de Fen, promedio de Fen y asistencia a programas de estimulación.

Paciente	Edad ^a		Apego	Nivel inicial Fen μM	\bar{x} Fen μM ^b	Asistencia as programas de estimulación	LM ^c	COM ^d
	en la fecha de valoración	de inicio del tratamiento						
3	1.5	1.5	bueno	1446	101	no		
4	1.7	1.5	bueno	354	30	no		
5	6.5	2.1	bueno	1363	16	no		
6	9.6	7.0	bueno	1346	864	si		
7	11.3	9.0	bueno	1654	39	si		
9	25.0	2.3	bueno	3591	379	si		

^a Las edades están expresadas en meses, ^b Promedio de fenilalanina, ^c LM: Locomotricidad según la Prueba de Locomoción de Griffiths (criterio de normalidad ≥ 87), ^d COM: coordinación ojo mano según la Prueba de Desarrollo Mental Griffiths (criterio de normalidad ≥ 87).

En la conducta motriz gruesa de los pacientes mayores de 25 meses, 3 pacientes obtuvieron resultados dentro de los intervalos de normalidad en equilibrio dinámico y equilibrio estático (pacientes 2, 9 y 10) todos ellos con edad de inicio del tratamiento < 2.3 meses y buen apego, 2 de ellos tenían menos de 36 meses, los pacientes con mayor diferencia entre la edad cronológica y la edad obtenida fueron los pacientes de mayor edad cronológica y mal apego (pacientes 14 y 15) Al analizar la conducta motriz gruesa de este grupo de pacientes contra el nivel inicial de fenilalanina, el promedio de fenilalanina y la asistencia a programas de estimulación no se observó ninguna relación. Sólo 2 de los 5 pacientes con promedio de fenilalanina < 360 μ M obtuvieron resultados de acuerdo a su edad (pacientes 2 y 10) (tabla 6).

En la conducta motriz fina de los pacientes mayores de 25 meses, los 2 pacientes que obtuvieron resultados dentro de los intervalos de normalidad fueron los de menor edad cronológica, ambos con edad de diagnóstico < 2.3 meses y buen apego (pacientes 9 y 10), los pacientes con mayor diferencia entre la edad cronológica y la edad obtenida fueron los pacientes de mayor edad y mal apego (pacientes 14 y 15). Al analizar la conducta motriz gruesa de este grupo de pacientes contra el nivel inicial de fenilalanina, el promedio de fenilalanina y la asistencia a programas de estimulación no se observó ninguna relación (tabla 7).

Tabla 6 Conducta motriz gruesa de pacientes mayores de 25 meses

Paciente	Edad ^a		Apego	Nivel inicial Fen μ M	\bar{x} Fen μ M ^b	Asistencia a programas de estimulación	Equilibrio dinámico ^c	
	en la fecha de valoración	de inicio del tratamiento					Edad obtenida	Diferencia de edad ^d
1	36.3	0.4	bueno	388	78	si	24	-12.3
2	83.5	1.0	bueno	537	116	si	84	0.5
9	25.0	2.3	bueno	3591	675	si	24	-1.0
10	30.9	1.8	bueno	566	168	no	30	-0.9
11	50.5	8.0	malo	884	458	si	36	-14.5
12	92.1	1.5	bueno	511	166	no	84	-8.1
13	111.5	2.0	malo	485	801	no	72	-39.5
14	162.6	80.0	malo	585	166	si	144	-18.6
15	181.6	158.8	malo	2088	1277	si	36	-145.6

a Las edades están expresadas en meses, **b** Promedio de fenilalanina, **c** Motricidad gruesa según la Prueba de Pictogramas, **d** Diferencia de edad: diferencia entre la edad cronológica y la edad obtenida en la prueba (criterio de normalidad ≥ 0)

Tabla 7 Conducta motriz fina de pacientes mayores de 25 meses

Paciente	Edad ^a		Apego	Nivel inicial Fen μM	\bar{x} Fen μM ^b	Asistencia a programas de estimulación	Coordina
	en la fecha de valoración	de inicio del tratamiento					Edad obtenida
1	36.3	0.4	bueno	388	78	si	24
2	83.5	1.0	bueno	537	116	si	60
9	25.0	2.3	bueno	3591	675	si	24
10	30.9	1.8	bueno	566	168	no	30
11	50.5	8.0	malo	884	458	si	36
12	92.1	1.5	bueno	511	166	no	72
13	111.5	2.0	malo	485	801	no	96
14	162.6	80.0	malo	585	166	si	84
15	181.6	158.8	malo	2088	1277	si	36

a Las edades están expresadas en meses, **b** Promedio de fenilalanina, **c** Motricidad fina según la Prueba de Fines, **d** Diferencia de edad: diferencia entre la edad cronológica y la edad obtenida en la prueba (criterio de normalización)

2.3 Anexos

Fichas de Trabajo

Título	Close Interrelation of Motor Development and Cognitive Development and of the and Prefrontal Cortex
Autores	Diamond, Adele
Lugar y fecha de Publicación	Child Development, 2000
Objetivo	<ul style="list-style-type: none">- Recabar información acerca de la relación entre el desarrollo motor y el desarrollo cognitivo.- Recopilar información acerca la relación funcional entre la actividad de la corteza prefrontal.
Resumen	<p>El desarrollo motor al contrario de lo que se piensa no acaba en edades tempranas sino que lleva un desarrollo paralelo con el cognitivo.</p> <p>Una prueba de esta situación es que las habilidades para control motriz fino y coordinación oculomotora no son desarrolladas totalmente sino hasta la adolescencia justo como las operaciones cognitivas más complejas como la reorganización de información memorizada.</p> <p>Como evidencia adicional se tienen estudios de neuroimagen que han demostrado que cuando una tarea cognitiva se dificulta la actividad en la región dorsolateral de la corteza prefrontal. De igual manera sucede en el lóbulo contralateral del cerebelo. Algunas de las pruebas que se han realizado en poblaciones estudiadas fueron:</p> <ul style="list-style-type: none">- Generación de verbos: se le pide al sujeto que genere un verbo a raíz de un nombre.- Fluidez verbal: se les da un minuto a los sujetos para que digan palabras que empiecen con una letra dada.

	<p>Otro dato importante que apoya esta teoría es el hecho que cuando hay lesiones de la corteza prefrontal existe un hipometabolismo en el lóbulo contralateral del cerebelo. No hay duda que el aprendizaje motor se relaciona con el cerebelo y como es de saber que algunas formas de aprendizaje comparten estructuras, entonces se puede pensar que el cerebelo también participa en otras formas de aprendizaje en las cuales participa la corteza prefrontal.</p> <p>Evidencias a partir de desordenes del desarrollo: problemas motores encontrados con problemas cognitivos.</p> <p>Se ha podido observar que en desordenes del desarrollo como déficit de atención e hiperactividad (ADHD), autismo, dislexia y otros desordenes específicos del lenguaje, cuando hay un compromiso cognitivo existen alteraciones motoras; esto nos puede seguir sugiriendo una conexión entre el sistema cognitivo y el motor. Pero esto tampoco quiere decir que todos los niños con problemas cognitivos tienen problemas motores y viceversa. Se puede deber a la alta segregación de la corteza prefrontal del cerebelo.</p> <p>Ganglio basales en la región prefrontal en las funciones cognitivas y motoras</p> <p>Los núcleos basales y en especial el núcleo caudado son importantes en el control de la selección del movimiento más correcto para llevar a cabo una actividad, utilización de la fuerza adecuada, fuerza adecuada para ejecutar el movimiento.</p> <p>La reducción de la dopamina en el núcleo caudado y en los demás ganglio basales de la enfermedad de Parkinson se asocia a akinesia (dificultad para iniciación de movimientos apropiados y espontáneos).</p>
<p>Uso para la investigación</p>	<p>Brinda bases acerca de la relación existente entre la función cognitiva y motora. Y es un elemento de suma importancia para la construcción de mi marco teórico ya que se reporta una alta frecuencia retraso mental en niños con diagnóstico de PKU (Anderson 2007), Establece una relación de la disminución de la dopamina reportada en niños con PKU (Anderson 2009).en el control motor.</p>

Título	White Matter Development during Childhood and adolescence: a cross- sectional tensor imaging study
Autores	Naama Barnea-Goraly; Vinod Menon; Mark Eckert; Leanne Tamm; Roland Bammer; Karchemsky; Christopher C. Dant; Allan L.
Lugar y fecha de Publicación	Reiss, 2000
Objetivo	<ul style="list-style-type: none"> - Investigar cuales son los cambios madurativos en la sustancia blanca . - Establecer si hay alguna relación entre estos cambios y la edad
Población	Niños y adolescentes entre 6 – 19 años con WISC mayores de 80 y menores de 130 sin desordenes neurológicos o psiquiátricos.
Metodología	Se realizó un estudio transversal en el cual se les realizó a los participantes pruebas de resonancia magnética.
Resumen	<p>Diversos estudios han arrojado evidencia de cambios en la sustancia blanca durante la infancia y adolescencia, estos cambios van desde aumento en la mielinización, aumento en la densidad (Reiss et al 1997, Giedd et al 1999, Paus et al 1999).</p> <p>En este estudio en particular se observó aumento en la fracción anisotrópica (FA) que no pudieron relacionar con la edad) en lugares como ganglios basales, vías entre los ganglios basales y tálamo, área prefrontal, cápsula interna. También se observaron aumento en la densidad de la sustancia blanca en la corteza prefrontal y en la corteza parietal.</p>

Resumen	<p>Sustancia blanca en regiones prefrontales, vías visuales, cápsula interna, vías intercaloso.</p> <p>Es importante recordar que los ganglio basales tienen conexiones recíprocas con la vía del cínculo anterior (Graybil 2000) estas vías tienen una influencia en funciones de comportamiento, cognitivas y motoras. Lo que no ayuda a demostrar que durante la adolescencia los cambios en la sustancia blanca se relacionan con el desarrollo de habilidades motoras y cognitivas entre otras.</p>
Uso para la investigación	Identificar cambios en la sustancia blanca que se relacionan con el desarrollo motor ya que en niños con PKU hay reportes de alteraciones en la sustancia blanca al realizar resonancias magnéticas (A. Ormazábal et al 2004).

Título	Executive Function impairment in early treatment PKU subjects with development
Autores	V Leuzzi; M Pansisni; E Sechi; F Chiarotti; CL Carducci; G levi; Antonozzi.
Lugar y fecha de Publicación	J Inherit Dis ,2004
Objetivo	- Estudiar las alteraciones en funciones ejecutivas de pacientes con PKU y tratamien
Población	se estudiaron 28 sujetos: 14 niños y adolescentes con diagnóstico de fenilcetonuria de control, con una edad promedio entre 8 – 13 años.
Metodología	<p>Cada paciente con fenilcetonuria fue apareado con un sujeto de la población control, edad, sexo, estatus socioeconómico. Todos estuvieron en un rango en WISC-R. La población de interés fue subdividida en pacientes con buen control dietético (< 400 μmol/L de fenilalanina) y pobre control dietético (> 400 μmol/L de fenilalanina), tomando en cuenta el nivel de fenilalanina en sangre de fenilalanina.</p> <p>Se realizó un estudio comparativo longitudinal, se tomaron pruebas séricas anualmente, se midió el CI con WISC-R.</p>

Resumen	<p>Inicialmente investigadores encontraron un pequeño pero significativo déficit intelectual de niños con diagnóstico de PKU en comparación con sus hermanos (Koch et al 1984) o miembros de su familia (Hudson et al 1970, O'Flynn and Asia 1979). Los pacientes con PKU aún cuando han sido tratados tempranamente, de manera rigurosa, muestran alteraciones en las funciones dependientes del lóbulo frontal como lenguaje, etc. en comparación con población control (Fishler et al 1987,1989) indicando la afectación del CI.</p> <p>En este estudio se pudo corroborar esta situación ya que los pacientes que bajo un control dietético estricto presentaron un desempeño inferior a los de la población control en pruebas de función ejecutiva. Al realizar subgrupos de los pacientes de PKU de acuerdo a su nivel de control dietético durante el período de seguimiento se evidenciaron mayores alteraciones en el grupo de peor control dietético, pero no se pudo establecer ninguna relación con el nivel de fenilalanina. No se encontró evidencia en pruebas de atención visual selectiva (Prueba de búsqueda visual) , de memoria de trabajo, para no seleccionar el estímulo incorrecto ,de atención, organización visual de información. No se encontraron problemas de memoria a corto plazo en pacientes con un buen control dietético. No se encontraron problemas de memoria a largo plazo en pacientes con altos niveles de fenilalanina.</p> <p>Por los resultados observados todas las áreas de la corteza prefrontal parecen estar afectadas en pacientes con peor control dietético, mientras que en pacientes con un estricto control dietético las alteraciones o desórdenes más selectivos sólo en ciertas partes de la región frontal.</p>
Uso para la investigación	<p>Brinda más información acerca de las alteraciones presentes en pacientes con PKU. Muestra las diferencias existentes en pacientes con un buen seguimiento en su tratamiento y los resultados obtenidos a este.</p>

Título	PKU is a Reversible Neurodegenerative process within the nigrostriatum that be weeks of age in PAH^{enu2} mice.
Autores	Embury J, Charron C, Martynyuk A, Zori A, Liu B, Ali S, Rowland N, Laipis P.
Lugar y fecha de Publicación	Brain Res , 2007
Objetivo	Evaluar los cambios patológicos en el sistema nigroestriado de ratones PA ^{enu2}
Resumen	<p>Se realizó un estudio comparativo de la sustancia nigra, área tegmental ventral con tirosina hidroxilasa y ratones del modelo de fenilcetonuria PA^{enu2}.</p> <p>Hubo una reducción de cuerpos celulares dopaminérgicos en el área estudiada de 2, además se observó degeneración vacuolar de citoplasma en las células de la pa sustancia nigra. Desde las 4 semanas de edad había una reducción de la cantidad de a las tiroxina hidroxilasa en los ratones del modelo PKU en comparación con los aunque ambos grupos mostraron una reducción en la cantidad de espacio abarca ratones PKU se mostraron mucho más afectados que los ratones salvajes a los 8 m La anomalidades más striking se observaron en ratones PKU y consistían e intracitoplasmáticas en los cuerpos celulares de neuronas dopaminérgicas de la su compacta y cambios espongiiformes del neuropilo.</p>

Resumen	No se observaron cambios en le núcleo celular. La neuronofagia fue una de las características prominentes, se observó la infiltración que fagocitaban los cuerpos celulares degenerados lo cual repercutía en la disminución de los cuerpos celulares y daño del neuropilo adyacente.
Uso para la investigación	Conocer cambios patológicos de la vía dopaminérgica asociados a la fenilcetonuria

Título	Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva
Autores	Barba J.
Lugar y fecha de Publicación	Rev Mex Patol Clín, 2004
Resumen	<p>Las pruebas de tamiz neonatal es un procedimiento que se realiza para detectar a los recién nacidos aparentemente sanos pero que tienen alguna enfermedad que de no ser tratada tempranamente pueden ocasionar daños graves e irreversible a la persona que la padece.</p> <p>En México el programa de tamiz neonatal para enfermedades metabólicas está dirigido a la detección de hipotiroidismo y fenilcetonuria, sin embargo La Norma Oficial Mexicana sólo establece como obligatorio el tamiz para hipotiroidismo.</p> <p>La Secretaría de Salud reporta que existe una cobertura de 89% del total de nacimientos en esta institución y que más de 60% de los recién nacidos en otras instituciones no son tamizados.</p> <p>La Academia Americana de Pediatría recomienda que a todo niño se le realice tamiz neonatal en el hospital, es decir, entre los tres y siete días de vida extrauterina.</p>

Conclusiones	<p>El objetivo del tamiz neonatal es prevenir el retardo físico, mental o la muerte en los niños. Los beneficios y desventajas incluyen implicaciones económicas y de aplicación.</p> <p>En la actualidad, el tamiz neonatal necesita ser enfocado como un programa de medicina que incluya la detección de la enfermedad, localización inmediata del recién nacido, control del resultado, control del tratamiento y seguimiento de la evolución de los niños en su desarrollo físico y psicomotor.</p>
Uso para la investigación	Obtener más información del programa de tamiz neonatal en México.

Título	Effect of Fish oil supplementation on Fatty Acid status, Coordination, and Fine Children with PKU.
Autores	Beblo S, Reinhardt H, Demmelmair H, Muntau AC, Koletzko B.
Lugar y fecha de Publicación	The Journal of Pediatrics, 2006.
Población	36 niños en un rango de edad de 1 a 11 años, con diagnóstico de PKU y buen con
Metodología	<p>Tipo de estudio: ensayo clínico</p> <p>Procedimiento: Inicialmente los pacientes fueron evaluados con el test de Rostock – que es un instrumento que evalúa coordinación y habilidades motrices, además se r sexológicos para determinar valores de ácidos grasos. Luego de esto los niños con cápsulas de aceite de pescado (las cuales tienen un alto contenido en omega 3) en diaria por cada 4 kg de peso, los aspectos dietéticos adicionales se mantuvieron igu días con el tx. Se realizaron nuevas evoluciones a ambos grupos y los resultados fu</p>

Resumen	<p>Los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga omega 3 forman parte estructural de la membrana celular y además juegan un papel en la modulación de su función, en modelo animal se ha demostrado que estos son importantes en el desarrollo visual y conductual, en algunos estudios se ha intentado demostrar sus efectos beneficios en el desarrollo psicomotor del niño.</p> <p>En este estudio se analizó el efecto de estos ácidos grasos en las habilidades motrices finas de niños con PKU, para lo cual se les prescribió una dosis diaria de cápsulas de aceite de pescado con ácidos grasos de cadena larga omega 3.</p> <p>En la evaluación inicial de coordinación y habilidades motrices finas todos los niños con PKU alcanzaron niveles considerados como normales, sin embargo se observó un pobre desempeño motor en comparación con los sujetos control, además el coeficiente motor fue más bajo en los niños con PKU, luego de la ingesta de las capsulas los niños con PKU mostraron una marcada mejoría que se reflejó en coeficientes motores más altos.</p>
Conclusión	<p>Se encontraron déficits significativos en la coordinación y habilidades motrices finas de niños con PKU, aún cuando estos estaban llevando un buen control metabólico desde el período neonatal.</p> <p>La ingesta de aceite de pescado con alto contenido de omega 3 por 3 meses influyó positivamente en el coeficiente motor de estos niños.</p>
Uso para la investigación	<p>Aumentar el conocimiento acerca de la conducta motriz en niños con PKU que han llevado un control dietético adecuado.</p>

Título	Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with intelligence
Autores	M. A. Vilaseca, N. Lambruschini, L. Gomez-Lopez , A. Gutierrez, E. Fuste, R. Gassio, R. Artuch and J. Campistol
Lugar y fecha de Publicación	Nutr Hosp, 2010.
Objetivo	Evaluar la calidad de la adherencia al tratamiento dietético en pacientes con PKU y relación con el coeficiente de inteligencia.
Población	105 Pacientes. 76 pacientes con diagnóstico temprano y 29 con diagnóstico tardío, tratamiento dietético y rango de edad de 3 meses a 40 años.
Metodología	<p>Se realizaron análisis longitudinales y transversales de los índices de control dietético fueron divididos en 4 grupos de acuerdo a edad cronológica. Grupo A :< 6 años, Grupo B: 6-12 años, Grupo C: 13-18 años, Grupo D: > 18 años. Los índices de control dietético se clasificaron de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo A: buen control < 360 $\mu\text{mol/L}$, aceptable < 480 $\mu\text{mol/L}$ y control no adecuado con valores mayores a estos. - Grupo B (6-12 años), Grupo C (13-18 años), Grupo D (> 18 años): buen control < 480 $\mu\text{mol/L}$, aceptable < 600 $\mu\text{mol/L}$ y control no adecuado con valores mayores a estos.

<p>Metodología</p>	<p>Se calculó el coeficiente intelectual utilizando el Test de Brunet- Lezine, Test de Intelligenz Kaufman Bit y WISC-R, de acuerdo a la edad cronológica de los pacientes.</p> <p>Para el análisis transversal se utilizó una prueba de ANOVA con corrección Bonferroni para comparar.</p>
<p>Resumen</p>	<p>El índice de control dietético entre los 4 grupos, se aplicó la prueba Chi cuadrada de Pearson para analizar asociaciones entre las variables categóricas: buen, aceptable y control no adecuado de los grupos y la frecuencia de las tomas de muestra. El test de Pearson se utilizó para analizar la correlación entre las variables cuantitativas (índice de control dietético e Inteligencia).</p> <p>Para el análisis longitudinal se empleó la prueba T de Student para muestras pareadas para analizar las diferencias de los índices de control dietético de todos los grupos de cada paciente durante todo su seguimiento. ($P < 0.05$).</p>
<p>Uso para la investigación</p>	<p>Conocer como se da el apego en la niñez y en la adolescencia.</p>

Título	Fenilquetonuria de diagnóstico neonatal y lactancia materna
Autores	Cornejo Verónica, Manríquez Viviana, Colombo Marta, Mabe Paulina, Jiménez María Alicia, Valiente Alf, Arriman Erna.
Lugar y fecha de Publicación	Rev Med Chile, 2003.
Objetivo	Evaluar la evolución durante los primeros 6 meses de edad, en niños con PKU diagnóstico período neonatal.
Población	Se incluyeron en el estudio 19 niños con PKU que estaban bajo tratamiento dietético promedio de diagnóstico de 19.9 ± 13.8 días.
Metodología	<p>Tipo de estudio: retrospectivo de cohorte transversal.</p> <p>Procedimiento: Todos los pacientes estuvieron bajo tratamiento nutricional que consistió en la restricción de la ingesta de fenilalanina. Durante la primera semana de tratamiento se suspendió la lactancia materna y se retomó dependiendo de los niveles séricos de fenilalanina.</p> <p>Procedimiento: El nivel de fenilalanina en sangre se midió mediante el método de inyección de Guthrie, el estado nutricional mediante las tablas de NCHS, el desarrollo mental mediante la escala de desarrollo infantil de Bayley.</p>

Resumen	<p>El tratamiento dietético en la PKU consiste básicamente en suspender la ingesta de alimentos naturales ricos en proteínas de alto valor biológico y suplir la carencia de aminoácidos con una fórmula láctea especial sin fenilalanina; tradicionalmente este tratamiento suspendía la lactancia materna por creerse que podría aumentar los niveles de fenilalanina en sangre. Sin embargo, estudios recientes que han evaluado el efecto de la lactancia materna temprana en estos niños han demostrado que el CI de estos niños es mayor que el de niños que fueron alimentados sólo con fórmula.</p> <p>En este estudio todos los niños recibieron durante los primeros meses de edad fórmula láctea especial sin fenilalanina, con el fin de determinar que efectos tiene la lactancia materna sobre los niveles de fenilalanina y el desarrollo global de niños con fenilcetonuria.</p>
Conclusión	<p>79 % de los niños mantuvieron niveles de fenilalanina en sangre dentro de los rangos aceptables (<math>8 \text{ mg/dl}</math>).</p> <p>84.2 % estuvieron en rangos aceptables de peso y talla para la edad según las tablas de crecimiento.</p> <p>81 % presentaron un desarrollo mental y motor adecuado para su edad, los niños que estuvieron por debajo de los rangos para su edad correspondían a un nivel socio económico y educativo bajo, además tuvieron poca adherencia al tratamiento.</p>
Uso para la investigación	<p>Conocer que instrumentos de valoración se están utilizando en investigaciones en nutrición.</p>

Título	Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism
Autores	Williams, Robin A; Mamotte Cyril; Burnett John.
Lugar y fecha de Publicación	Clin Biochem Rev, 2008.
Objetivo	Realizar una revisión bibliográfica de la fenilcetonuria.
Resumen	<p>La fenilcetonuria es una enfermedad causada por la mutación en el gen que codifica fenilalanina hidroxilasa, la cual es necesaria para el metabolismo de la L- fenilalanina. Hasta el momento no se ha podido establecer la neuropatogenia de esta enfermedad. se postula que el mecanismo más relevante por medio del cual se produce el daño n debe al bloqueo en el paso de precursores de neurotransmisores como dopamina y través de la barrera hematoencefálica, se cree que este bloqueo es provocado por elevados de fenilalanina que caracterizan esta enfermedad, un dato clínico que llan que que tanto en pacientes tratado y no tratados persiste hipomielinización y demie del SNC.</p> <p>En pacientes adolescentes y adultos se ha reportado menor coeficiente intelectual procesamiento de información además de control motor deficiente, también se ha ob desempeño en pruebas de atención en comparación con sujetos control.</p>

<p>Conclusión</p>	<p>La fenilcetonuria es una enfermedad metabólica que fue descrita por primera vez h desde entonces el estudio y avances en el conocimiento de su patogenia ha permiti pronóstico de para los pacientes con esta enfermedad, aún cuando no se ha determ su neuropatogenia. Lo que si se ha podido establecer ampliamente es la relación e concentraciones de fenilalanina y las alteraciones neurológicas.</p>
<p>Uso para la investigación</p>	<p>Aumentar bases teóricas acerca de la neuropatogenia e historia de la fenilcetonuria</p>

Título	Executive function in early- treated phenylketonuria: Profile and underlying mechanisms
Autores	Christ S, Huijbregts S, de Sonnevile L, White D.
Lugar y fecha de Publicación	Mol Genet and Metab, 2010
Metodología	<p>Tipo de Investigación: revisión bibliográfica</p> <p>Objetivo: Hacer una revisión de la bibliografía relacionada a las alteraciones en las funciones ejecutivas en niños con diagnóstico de fenilcetonuria e inicio temprano del tratamiento.</p>
Resumen	<p>Se presentan los hallazgos de estudios relacionados con las funciones ejecutivas en niños con diagnóstico de fenilcetonuria tratados tempranamente. Se analizan los resultados de pruebas psicológicas y de laboratorio que arrojan evidencia que los niños con este diagnóstico están en riesgo de presentar alteraciones en esta área del desarrollo.</p>

<p>Conclusiones</p>	<p>No todos los estudios revisados concuerdan en que la fenilcetonuria guarda relación con alteraciones en funciones ejecutivas. Se ha postulado que los niveles concurrentes, de la vida se asocian al desempeño en funciones como control inhibitorio, memoria y organización.</p>
<p>Uso para la investigación</p>	<p>Obtener mayor información acerca del desarrollo de las funciones ejecutivas en niños con fenilcetonuria.</p>

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
Comisión de Investigación
Solicitud de Autorización de Proyectos de Investigación

No. de registro
 Recepción
 Dictamen

Fechas de evaluaciones.
 1°. _____
 2°. _____

--	--

Título del proyecto: Conducta Motriz en Niños con Hiperfenilalaninemia.

Investigador responsable.

Nombre y Firma Dra. Carmen Sánchez P.

Profesión Medicina en Rehabilitación Grado académico Doctorado en Ciencias

Instituto Nacional de Pediatría
 Lab. de Seg. Del Neurodesarrollo. 42535 1437 y 1438

Adscripción Credencial No. Teléfono y exte

Investigadores asociados intramuros	Investigadores asociados extramuros
Nombre: <u>Marcela Vela Amieva</u>	Nombre: _____
Profesión <u>médico pediatra</u>	Profesión _____
Adscripción <u>Lab. de Genética de la Nutrición</u>	Adscripción _____
Nombre: <u>Esperanza Ontiveros Mendoza</u>	Nombre: _____
Profesión <u>psicóloga</u>	Profesión _____
Adscripción <u>Lab. de seguimiento de neurodesarrollo</u>	Adscripción _____
Nombre: <u>Karla Soler Limón</u>	Nombre: _____
Profesión <u>médico general</u>	Profesión _____
Adscripción <u>Lab. de seguimiento del neurodesarrollo</u>	Adscripción _____
Nombre: <u>Luisa Díaz García</u>	Nombre: _____
Profesión <u>nutricionista</u>	Profesión _____
Adscripción <u>Departamento de metología</u>	Adscripción _____

EN CASOS DE TESIS.

Sheribeth Rodriguez Ríos Maestría en Rehabilitación Neurológica Dra. Carmen Sánchez P

NOMBRE Y FIRMA DEL TESISISTA	GRADO ACADEMICO AL QUE ASPIRA	NOMBRE Y FIRMA DEL TUTOR
---------------------------------	----------------------------------	-----------------------------

CRONOGRAMA.
 Inicio 2 - 2 - 09 Terminación 30 - 07 - '10

*** Adjuntar Curriculum Vitae resumido y señalando la participación específica proyecto.**

AUTORIZACION POR EL JEFE DE SERVICIO O DEPARTAMENTO

Dra. Carmen Sánchez Pérez.

NOMBRE Y FIRMA

Firma del Investigador Responsable



Instituto Nacional de Pediatría

" 2010, Año de la Patria, Bicentenario del Inicio de la Independencia y Centenario del Inicio de la Revolución "
COMITÉ DE INVESTIGACION



México, D.F., a 30 de Marzo del 2010.

DRA. CARMEN SANCHEZ PEREZ.
SERVICIO: LAB. DEL NEURODESARROLLO.
PRESENTE:

Me complace informarle que su proyecto intitulado: **Conducta Motriz en Niños con Hiperfenilalaninemia**. Ha sido Registrado y Aprobado con el número **19/2010**, por la Comisión de Investigación, el Comité de Ética y autorizado por la Dirección de Investigación según las normas vigentes de este Instituto.

Su protocolo estará vigente a partir de la fecha y por un periodo de 18 meses de acuerdo al cronograma propuesto por usted.

Para conocer el seguimiento de esta investigación, le solicitamos un informe semestral.

Espero que pueda llevar a buen término la citada investigación y cuando esto ocurra esperamos nos envíe una copia del o los artículos o la copia de la carátula y resumen de la tesis generados.

Aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

PA

DR. PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON.
PRESIDENTE COMISIÓN DE INVESTIGACION

Vo.Bo.

DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ
DIRECTOR GENERAL

C.c.p. - Dr. Pedro Gutiérrez Castellón. - Director de Investigación
- Jefe Inmediato.



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

No. de Registro: 19/2010

Título del Proyecto: Conducta Motriz en Niños con Hiperfenilalaninemia

Investigador responsable: Dra. Carmen Sánchez Pérez.

Adscripción: Laboratorio del Neurodesarrollo.

Aprobado por la Comisión de Investigación		Aprobado por la Comisión de Ética	
Nombre del Presidente:	<u>Dr. Pedro Gutiérrez C.</u>	Nombre del Presidente:	<u>Dr. Alberto Olaya Vargas</u>
Firma:		Firma:	
Fecha del Acta.	<u>8 Dic 2009</u>	Fecha del Acta.	<u>29 - febrero - 2010</u>

En caso de requerir la aprobación de otro Comité.

Firma y Fecha

* Comité de Animales de Laboratorio. _____

* Comité de Bioseguridad. _____

* Otro: _____
Diga Cual

Se aprueba la realización de la Investigación amparada por este proyecto, en los términos de las normas vigentes.

DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN

DR. PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON