



REVISTA DE LA  
**FACULTAD**  
DE CIENCIAS MÉDICAS  
UNIVERSIDAD DE CUENCA

VOLUMEN 32 **NÚMERO 1** ABRIL 2014

Fecha de Recepción: 22/07/2013  
Fecha de Aceptación: 29/04/2014

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA  
Literature Review

**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS  
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
CON FENILCETONURIA.  
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**Dr. Boris Calle U.**

Pediatra – Neurólogo Pediatra del Centro  
de Especialidades Pediátricas ABC.  
Contacto: dr.boriscalle@hotmail.com

**Dr. Angel Calle S.**

Profesor principal de Pediatría de la Facultad de  
Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.  
Contacto: angel.calle@hotmail.com

**Md. Paúl Quito C.**

**Md. María Chasi P.**

**Md. Johanna Hurtado M.**

Médicos Residentes del Hospital  
"Vicente Corral Moscoso".

**CONFLICTO DE INTERESES:**

Los autores declaran  
que no existe conflicto de intereses.

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de Cuenca. Abril de 2014. 32(1): 87-98

## RESUMEN

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad congénita de herencia autosómica recesiva, en la que existe el déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa, que produce lesión del sistema nervioso central (SNC). La incidencia mundial es de 1:20.000 recién nacidos vivos. (1,2) El tratamiento es a base de dieta con restricción de fenilalanina que debe mantenerse para toda la vida para prevenir el deterioro intelectual. (3,4)

**OBJETIVO:** Identificar manifestaciones neurológicas de pacientes pediátricos con PKU.

**METODOLOGIA:** Revisión bibliográfica de la literatura acerca de las manifestaciones neurológicas para PKU mediante la búsqueda electrónica en varias bases de datos (MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, LILACS, PubMed) con límites en inglés y español de enero de 1970 a 2012.

**RESULTADOS:** Se identifica un estudio transversal, un caso clínico, tres revisiones narrativas en poblaciones pediátricas y un caso clínico combinado niños y adultos. La discapacidad intelectual es la principal manifestación neurológica, el criterio diagnóstico primordial fue el valor sérico de fenilalanina. Existen 29 clasificaciones distintas sobre el punto de corte para hiperfenilalaninemia y 23 para fenilcetonuria.

**DECs:** fenilcetonurias, manifestaciones neurológicas, bases de datos bibliográficas. Niño.

## ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is a congenital autosomal recessive disease in which there is a shortage of the enzyme phenylalanine hydroxylase, which produces an injury to the central nervous system (CNS). The global incidence is about 1:20,000 live newborns. (1,2) The treatment is based on phenylalanine restricted diet which should be maintained for lifelong to prevent intellectual impairment.

**OBJECTIVE:** To identify neurological manifestations of pediatric patients with PKU.

**METHODOLOGY:** A review of the literature on the neurological manifestations for PKU by searching several electronic databases (MEDLINE, EMBASE, Cochrane, LILACS, PubMed) with English and Spanish limits from January 1970-2012.

**RESULTS:** One cross-sectional study, one clinical case, three narrative reviews in pediatric populations and one clinical case combine children and adults. Intellectual disability is the main neurological manifestation; the primary diagnostic criterion was the serum level of phenylalanine. There are 29 different classifications on the cutoff to hyperphenylalaninemia and 23 for phenylketonuria.

## ANTECEDENTES

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva perteneciente al grupo de los errores congénitos del metabolismo (ECM) de los aminoácidos. Es un padecimiento poco frecuente que se caracteriza por producir un incremento de fenilalanina (FA), que al no poder metabolizarse se

acumula en sangre y produce efectos perjudiciales en el sistema nervioso central (SNC) lo que desencadena discapacidad intelectual severa (DIS) y espectro autista. Su distribución es mundial y su incidencia varía considerablemente. En el Ecuador no se reporta la incidencia. (Tabla 1).

País	Incidencia	Referencia
Irlanda	1 x 4.000	5,6,7
Turquía	1 x 2.500	5,6,7
Europa Norte y España	1 x 10.000	8
Europa Oriental, Estonia	1 x 6.000	9
Hungría	1 x 9.000	10
Finlandia	1 x 100.000	11
Japón	1 x 108.000	12
Tailandia	1 x 212.000	13
EE.UU. y Canadá	1 x 10.000 o 15.000	14
Cuba	1 x 45.000 o 50.000	15
Brasil	1 x 30.000 a 35.000	15
Chile	1 x 18.000	16
México	1 x 10.000	17

Por frecuencia, la PKU ocupa el segundo lugar como ECM después del hipotiroidismo. (6,7) Actualmente el gen de la fenilalanina hidroxilasa se ha clonado y secuenciado y se han identificado cerca de 300 mutaciones causantes de la enfermedad, con una gran asociación entre el tipo de mutación y su forma fenotípica (Tabla 2).

Precursor	Enzima/Proceso	Producto
Fenilalanina	Fenilalanina	Tirosina
Tirosina	Fenilalanina hidroxilasa	Fenilalanina

La mutación genética más frecuente encontrada por estudios moleculares esta en el cromosoma 12 entre q22 y q24 y; está constituido por 13 exones y

una región VNTR (variable number of tandem repeats) en el extremo 3 no traducible (8,9) (Tabla 3).

**Tabla 3. ENZIMAS INVOLUCRADAS EN EL METABOLISMO DE LA FENILALANINA (Modificado de: Blau y Blaskovics 1996)**

Enzima	Número E.C.	OMIM	Locación del cromosoma
1.1 – FAH	1.14.16.1	261600	12q22-q24.1
1.2 – GTPCH	3.5.4.16	233910; 600225	14q22.1-q22.2
1.3 – PTPS	4.6.1.10	261640	11q22.3-q23.3
1.4 – SR	1.1.1.153	182125	2p13
1.5 – PCD	4.2.1.96	264070; 126090	10q22
1.6 – DHPR	1.6.99.7	261630	4p15.3

La presentación clínica inicia en los primeros meses de vida con vómitos, dificultad alimentaria, eczema, detención del desarrollo psicomotor e irritabilidad, los infantes presentan crisis convulsivas, hipopigmentación cutánea, hiperactividad, retraso psicomotor en grado variable, epilepsia, afectación motora progresiva y conducta autista. (10,15).7.

Pacientes diagnosticados y tratados precozmente pueden presentar dificultades leves en el aprendizaje, torpeza motora, temblores, hiperactividad, trastornos del sueño y un coeficiente intelectual inferior a los hermanos. (14, 15,16)

## OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar las manifestaciones clínicas neurológicas de pacientes pediátricos con PKU.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las manifestaciones clínicas neurológicas.
- Identificar las clasificaciones más comunes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura acerca de las manifestaciones neurológicas para PKU mediante la búsqueda

electrónica en varias bases electrónicas de datos (MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, LILACS, PubMed) y artículos con límites en inglés y español de enero de 1970 a 2012.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

1. Búsqueda electrónica en varias bases de datos MEDLINE, EMBASE, COCHRANE LIBRARY, LILACS, PubMed, y ARTEMISA.
2. Búsqueda en lista de referencia de artículos referentes a PKU. La fecha de búsqueda más reciente fue realizada en enero de 2012.
3. El periodo de búsqueda fue del año 1970 al año 2012.
4. Palabras clave: fenilcetonuria (phenylketonuria) o "manifestaciones neurológicas y fenilcetonuria" (neurologic manifestations AND phenylketonuria)
5. Limitantes: idiomas inglés y español. Búsqueda en revistas indexadas y disponibles en medio electrónico o en bibliotecas.

## MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Se realiza una revisión definida por el autor, en los cuales las variables puntos de interés fueron elegidos por conveniencia, citándose a continuación:

1. Autores: se anota el autor principal y sus colaboradores.
2. Año de realización: referente a la fecha de realización y duración del estudio.
3. Año de publicación: se identifica el año en el que fue aceptada la publicación
4. País: área geográfica donde se realiza.
5. Diseño del estudio: se clasificaron en longitudinales, transversales, casos clínicos o series de casos y artículos de revisión.
6. Características de los pacientes: analiza grupo, edad (niños 0 a 18 años), sexo y características sociodemográficas.
7. Tamaño de la muestra: número de pacientes estudiados.
8. Etiológica sugerida: determina la mutación génica
9. Padecimientos asociados: evaluar las alteraciones neurológicas, malformaciones o afectaciones a otros órganos descritas en el artículo, agrupándolas en:
  - Alteraciones Neurológicas: discapacidad intelectual leve, moderada, severa, profunda, microcefalia, retraso motor, crisis convulsivas.

- Alteraciones Dermatológicas: hipopigmentación cutánea, eczema.
  - Alteraciones Psiquiátricas: irritabilidad, déficit de atención e hiperactividad, tendencias destructivas, auto mutilaciones, impulsividad, agresividad y autismo.
10. Diagnóstico: clasificación en base a las cifras de FA en sangre.
  11. Pruebas diagnósticas: se numeran el tipo de pruebas bioquímicas utilizadas
  12. Intervenciones: enlista el tipo de intervenciones terapéuticas o diagnósticas.
  13. Tratamiento sugerido: se analizan los tratamientos propuestos.

Grado de evidencia: se identifica el grado de evidencia y de recomendación de cada artículo en relación a la clasificación propuesta por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (17). (Tabla 4).

**Tabla 4. ESTUDIOS SOBRE TRATAMIENTO, PREVENCIÓN, ETIOLOGÍA Y COMPLICACIONES**  
Centre for Evidence Based Medicine, Oxford

Tipo de Estudio	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, es decir que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.	A	1 a
ECA individual (con intervalos de confianza estrechos).		1 b
Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación.		1 c
Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, es decir que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.		2 a
Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento).	B	2 b
Investigación de resultados en salud.		2 c
Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, es decir que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.		3 a
Estudios de casos y controles individuales.		3 b
Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.	C	4

**Nota:** \* Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D

**Tabla 5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA SOBRE LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FENILCETONURIA**

Autores Año Publicación Año Realización País	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Número de pacientes estudiados	(Prevalencia, Incidencia)	Alteraciones clínicas asociadas	Signos y síntomas Clínicos	Factores de Riesgo	Clasificación Diagnóstica utilizada (Índice CPOD/ceod CPOS/ceos)
Mirosław Bik-Multanowski 2007 2007 Polonia	Estudio Transversal	Sexo: niños y niñas Edad: 8 a 29 años NSE: Bajo y Medio Servicio de Procedencia: Zona Urbana Nivel de atención: Terciario	104	-	-	Retraso motor Retraso mental Microcefalia	La medición de fenilalanina a nivel cerebral por medio de un scanner de espectroscopía de resonancia magnética estándar 1.5 T (Siemens) a través de 10 controles examinando 25 cm <sup>3</sup> de volumen cerebral con técnica PRESS, supresión de la señal de agua y tiempo de relajación y tiempo eco de 1500/30m/s.	-

**Tabla 6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA SOBRE LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FENILCETONURIA**

Autores Año Publicación Año Realización País	Pruebas de Laboratorio y Gabinete	Marcadores Biológicos	Tratamientos	Pronóstico (Supervivencia)	Medidas Preventivas (Programas educativos)	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia	Nivel de Recomendación Clínica
Mirosław Multanowski 2007 2007 Polonia	Niveles de fenilalanina a través de Resonancia Magnética por Espectroscopía	Concentraciones de fenilalanina detectadas a nivel cerebral  Medición de niveles de PKU con SPECT	-	-	-	La señal de intensidad de Fenilalanina en el cerebro no exceda concentraciones de fenilalanina en sangre por debajo de 1,2 mmol /l.	La SPECT cerebral permite la evaluación cuantitativa de fenilalanina cerebral, el uso rutinario sólo en los pacientes con hiperfenilalaninemia masiva	4	C

**Tabla 6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA SOBRE LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FENILCETONURIA (continuación)**

Autores Año Publicación Año Realización País	Pruebas de Laboratorio y Gabinete	Marcadores Biológicos	Tratamientos	Pronóstico Supervivencia
Kalbiye Y 2007 2006 Turquía Colombo C 1998 1995 Chile	Pruebas Psicológicas  Test Stanford-Binet  Escala de Wechsler (WISC-R),  Escala de Bayley.  Escala de Autismo	Análisis mutacional	Tratamiento dietético.	-
	Determinación semicuantitativa de fenilalanina por cromatografía en sangre y orina, en algunos casos cuantitativa, usando un analizador de aminoácidos y cloruro férrico	Niveles de fenilalanina		-

**Tabla 6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA SOBRE LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FENILCETONURIA (continuación)**

Medidas Preventivas (Programas educativos)	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia	Nivel de Recomendación Clínica
Programas de detección neonatal, por la heterogeneidad de la PKU Estrecho seguimiento clínico neurológico	Retraso mental, hiperactividad, comportamiento repetitivo, y alteración del lenguaje estadísticamente, la diferencia en los niveles mental fue significativa entre las tratadas < 2 meses y otros (P < 0005), pero no entre los demás grupos de edad. Entre 5 - a 9 años, cuyo IQ es > 69	Las series bibliográficas son insuficientes, sobre el seguimiento de cohortes diagnósticos neurológicos.	4	C
Se plantea la necesidad de desarrollar un Programa de búsqueda masiva para la detección de PKU en el periodo neonatal en el país	El promedio de edad fue de 3 años, el 13,6% con antecedentes de consanguinidad, 4,5% con trastornos del aprendizaje, el 90%, retraso del desarrollo psicomotor 9% con convulsiones, el 86% con olor a humedad.	Desarrollar un sistema de rastreo masivo de PKU para prevenir el retraso mental.	4	C

**Tabla 7. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA SOBRE LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FENILCETONURIA**

Autores Año Publicación Año Realización País	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Número de pacientes estudiados	(Prevalencia, Incidencia)	Alteraciones clínicas asociadas	Signos y síntomas Clínicos
Ramírez C 2007 2006 México	Revisión Narrativa	Revisión de las clasificaciones existentes de HFA	-	1:10000	-	Retraso global del neurodesarrollo y Retraso Mental
Schweitzer K. 2001 2000 Alemania	Revisión Narrativa	Guía clínica de tratamiento clínico de PKU	-	-	-	-
González M. 2001 2001 Habana	Revisión Narrativa	Sexo: - Edad: 0 meses a 15 años NSE: - Servicio de Procedencia: - Nivel de atención: Segundo nivel	55	1:50000	-	Retraso mental

**Tabla 7. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA SOBRE LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FENILCETONURIA (continuación)**

Signos y síntomas Clínicos	Factores de Riesgo	Clasificación Diagnóstica utilizada (Índice CPOD/ceod CPOS/ceos)
Retraso global del neurodesarrollo y Retraso Mental	Consanguinidad	-
Retraso mental	Falta de unificación de criterios internacionales en la PKU para su clasificación, inicio de tratamiento y seguimiento químico de fenilalanina	-

**Tabla 7. REVISION BIBLIOGRÁFICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA SOBRE LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FENILCETONURIA (continuación)**

Autores Año Publicación Año Realización País	Pruebas de Laboratorio y Gabinete	Marcadores Biológicos	Tratamientos	Pronostico (Supervivencia)	Medidas Preventivas (Programas educativos)
Ramírez C. 2007 2006 México	Cromatografía en sangre	Niveles de fenilalanina	-	-	
Schweitzer K. 2001 2000 Alemania	Niveles de fenilalanina durante el tratamiento dietético y su duración	Concentraciones plasmáticas de fenilalanina	-	-	Proponen la necesidad de un programa de detección temprana de PKU
González M. 2001 2001 Habana	Reactivos de UMTEST	Niveles de fenilalanina	-	-	-

**Tabla 7. REVISION BIBLIOGRÁFICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA SOBRE LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FENILCETONURIA (continuación)**

Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia	Nivel de Recomendación Clínica
Existe gran variedad de opiniones en los valores bioquímicos clasificar las HFA, Existen 28 clasificaciones distintas de HFA y 23 para PKU.	Clasificar la hiperfenilalanina en pacientes mexicanos mediante la concentración sérica de fenilalanina.	4	C
Las guías de tratamiento varían no solo entre diferentes países de todo el mundo, sino también dentro de un país.	Debido a la falta de directrices internacionalmente aceptadas, la gestión de fenilcetonuria todavía varía entre los diferentes países.	4	C
Los niveles de fenilalanina en el 98% con valores inferiores a 125,5 y 123,9 por mmol/L. La especificidad y sensibilidad del UMTEST PKU fue del 100%.	Realizar más estudios de otras entidades que causen retraso mental.	4	C

**TABLA 8. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA SOBRE LAS MANIFESTACIONES NEURÓLOGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FENILCETONURIA**

Autores Año Publicación Año Realización País	Limitaciones del Estudio	Implicaciones para la Práctica Clínica	Direcciones Futuras de Investigación
Miroslaw Bik-Multanowski 2007 2007 Polonia	Estudio Transversal	Según los valores detectados de la señal de fenilalanina a nivel cerebral es un examen paraclínico de ayuda para detectar precozmente PKU.	Lineamientos para la Detección temprana de PKU a nivel del país.
Kalbiye Yalaz y et al 2006 2007 Turquía	Casos clínicos	Descripción y estadística de las principales manifestaciones clínicas de la heterogeneidad de la fenilcetonuria clásica y su seguimiento neurológico.	Realizar investigaciones sobre la patogénesis de la PKU y su efecto en el sistema nervioso central.
Colombo C y et al 2000 1998 Chile	Casos clínicos	Evaluación y seguimiento clínico, neurológico y psicológico en niños con fenilcetonuria.	Implantar de forma obligatoria el tamiz metabólico neonatal en todo el país.
Ramírez C y et al. 2007 2006 México	Revisión Narrativa	El principal criterio de discernimiento para la clasificación de PKU es valor sérico de fenilalanina, el cociente FA/TIR, la tolerancia dietética de fenilalanina y la actividad enzimática	Propone clasificar la PKU mediante la concentración sérica de fenilalanina al diagnóstico de la siguiente manera: HFA benigna (2-4 mg/dl); HFA leve, clínicamente significativa (4-10 mg/dl); HFA moderada (10-16.6 mg/dl); FCU clásica (> 16.6 mg/dl).
Schweitzer Krantz y et al. 2001 2000 Alemania	Revisión Narrativa	Unificar criterios de niveles de fenilalanina para el diagnóstico de PKU en los diferentes países a nivel mundial para determinar las diferentes clasificaciones de fenilalaninemia según sus niveles de fenilalanina.	Encontrar un consenso mundial de valores de PKU.
González M y et al. 2001 2001 Habana	Revisión Narrativa	Ejecutar el diagnóstico masivo de PKU a todos los recién nacidos, con el fin de instaurar el tratamiento nutricional en forma precoz.	Se plantea la necesidad de desarrollar un programa de búsqueda masiva para la detección de PKU en el período neonatal.

## DISCUSIÓN

Evaluar un conjunto de artículos de la literatura en función a un objetivo de estudio específico, permite valorar las diferencias cualitativas y cuantitativas de su estructura metodológica y da oportunidad de indicar la validez (interna y externa) de cada uno de los estudios y el conjunto de estudios (heterogeneidad intra e inter estudio). Cuando la heterogeneidad entre los estudios es muy pequeña, la toma de decisiones del profesional de la salud tendrá un nivel de incertidumbre menor. El escenario más difícil, es cuando la información es heterogénea y dificulta la toma de decisiones clínicas.

En el análisis de la literatura no encontramos un consenso de criterios de clasificación de PKU entre expertos clínicos. Se han elaborado trabajos en donde involucran la expresión de genes y estos se han extendido hacia los familiares de los pacientes con PKU en búsqueda del patrón de herencia, habiendo consensado un patrón de herencia autosómico recesivo. En la práctica clínica es importante el estudio del paciente y su familia para realizar una búsqueda de familiares afectados en primer y segundo grado. A través del análisis de la literatura encontramos que es posible detectar síntomas en la piel, cabello, ojos o en otros órganos de sujetos relacionados con el paciente con PKU, y así dar atención médica oportuna a los familiares afectados.

Las alteraciones neurológicas más frecuentes encontradas en la literatura están relacionadas íntimamente con retraso del desarrollo psicomotor, retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia, trastornos del aprendizaje, crisis convulsivas, trastorno del lenguaje y la de mayor gravedad es la discapacidad intelectual irreversible. Las alteraciones neuropsiquiátricas, más frecuentes son irritabilidad, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, tendencias destructivas, auto mutilaciones, impulsividad, ataques incontrolables de agresividad y aislamiento social, autismo, trastornos del sueño y un coeficiente intelectual inferior a los hermanos.

En cuanto al tratamiento, no existe un trabajo protocolizado sobre la atención de estos pacientes, ni el pronóstico de los pacientes con algún tipo de tratamiento, solo se encuentran resultados anecdóticos en casos clínicos. Las medidas de prevención se enfatizan en la importancia de hacer un diagnóstico y tratamiento temprano, de modo de prevenir la aparición de discapacidad intelectual. Existen 29 clasificaciones para HFA y 23 para FCU.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gilles L, Raymond D, Edwin H. Neurology of hereditary metabolic diseases of children 2 Ed. Editorial Mc Graw-Hill 1999;3:86-9
2. Koch RK. Issues in newborn screening for phenylketonuria Am Fam Physician 1999;60:1462-6
3. Yalaz K, Vanli L, Yilmaz E, Tokatli A, Anlar B. Phenylketonuria in pediatric neurology practice: a series of 146 cases. J Child Neurol. 2006 Nov;21(11):987-90
4. Brenton DP, Pietz J. Care in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia: The relevance of neurological abnormalities Eur J Pediatr 2000;159 (2):S114-S120
5. Ozguc M, Ozalp I, Coskum T, et al. Mutation analysis in Turkish phenylketonuria patients J Med Genet 1993;30:129-30
6. Waisbren S, Noel K, Fahrbach K. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. Molecular Genetics and Metabolism 2007;63-70
7. C.A. O'Neill, R.C. Eisensmith, D.T. Croke, Naughten, S.F. Molecular analysis of PKU in Ireland. Acta Paediatr. Suppl. 407;1994:43-44
8. Campistol J, Alvarez L, Riverola A, Castillo P, Giner P. Hiperfenilalaninemia y Fenilcetonuria. Interés diagnóstico precoz y seguimiento de la enfermedad en un centro referencial. An Esp Ped 1997;34(1):51-6
9. Fejerman N, Szlago M, Pavlovsky, Chamoles N. Temas de Neuropediatría. Patología neurometabólica: formas de presentación psiquiátrica. Editorial Panamericana 2005;105-114
10. Scriver C, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition New York, MacGraw Hill; 2001: 1667-1724.
11. Clarke J TR, Pranash K, Chakraborty PK, McInnes RR. Metabolic Disorders, En: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (eds.): Rudolph's Pediatrics. 21st edition, 2003: 609-612.
12. Cornejo V, Raimann E. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos: Hiperfenilalaninemias, en Colombo M, Cornejo V, Raimann E. Errores Innatos en el metabolismo del niño. 1ª edición, Santiago de Chile; 1999: 59-65.
13. Smith I, Philip L. The hyperphenylalaninemias, En Fernandez J. Saudubray JM, Van den Berghe G (eds): Inborn Metabolic Diseases, diagnosis and treatment, 3rd edition, Springer-Verlag, Germany; 2000: 171-183.
14. Weglage J, Ullrich K. Pietsch M. Funderes B, Güttler F. Harms E. Intellectual, Neurologic, and Neuropsychologic Outcome in Untreated Subjects with Nonphenylketonuria Hyperphenylalaninemia. Pediatr Research 1997; 42(3):378-384, September. On Behalf of the German Collaborative Study on Phenylketonuria.
15. Sociedad Española de Errores Innatos (2004) <http://www.eimaep.org/pdfs/protocolo-pku.pdf>. PreInfad. España 2013:6-7
16. Fernández C, Manjón G, González JM, Echarri MP, Baldellou A. Recambio mineral óseo y densitometría ósea en pacientes sometidos a dieta de riesgo: hiperfenilalaninemia y galactosemia. Anales de Pediatría. 2005;65(3): 224-229
17. Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford. Levels of Evidence and Grades of Recommendation [Internet]. Oxford: Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford. Disponible en [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp) (13 de septiembre del 2013)