

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO
USFQ**

Colegio de Ciencias de la Salud

**Guía de práctica clínica nutricional para el manejo y
tratamiento de pacientes pediátricos con fenilcetonuria**

**Doménica Nicolle Bastidas León
Gabriela Fanny Robayo Cañizares
Mikaela Betsabé Santillán Sánchez**

Nutrición y Dietética

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito
para la obtención del título de Licenciado en Nutrición y Dietética

Quito, 05 de mayo de 2021

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO
USFQ**

Colegio de Ciencias de la Salud

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA**

**Guía de práctica clínica nutricional para el manejo y tratamiento de
pacientes pediátricos con fenilcetonuria**

Doménica Nicolle Bastidas León

Gabriela Fanny Robayo Cañizares

Mikaela Betsabé Santillán Sánchez

Nombre del profesor, Título académico

**María Belén Ocampo, MPH, RD
Aída Chisaguano, Ing. M.Sc. PhD**

Quito, 05 de mayo de 2021

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: Doménica Nicolle Bastidas León

Código: 00141515

Cédula de identidad: 1718555947

Nombres y apellidos: Gabriela Fanny Robayo Cañizares

Código: 00137078

Cédula de identidad: 1724875941

Nombres y apellidos: Mikaela Betsabé Santillán Sánchez

Código: 00137501

Cédula de identidad: 1723206445

Lugar y fecha: Quito, 05 de mayo de 2021

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETheses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETheses>.

RESUMEN

La fenilcetonuria es una enfermedad hereditaria, en donde se da la alteración del metabolismo de los aminoácidos, provocando acumulación de fenilalanina en el cuerpo y por consiguiente causando alteraciones neurológicas y deterioro del sistema nervioso. El objetivo de este trabajo fue desarrollar una guía de práctica clínica con evidencia actualizada que brinde apoyo a médicos, pediatras y nutricionistas, para el tratamiento nutricional temprano de lactantes con fenilcetonuria. Pudiéndose encontrar recomendaciones sobre el tratamiento nutricional, alimentos recomendados, fórmulas especiales, recomendación de micronutrientes, suplementación, etc. Este trabajo constó de dos etapas para la recolección de la información, la revisión bibliográfica y las entrevistas a expertos sobre el tema, y una tercera fase que se reservó exclusivamente para el cumplimiento del objetivo, que fue el diseño y creación de la guía. La misma que fue elaborada en base a una serie de recomendaciones e información basada en evidencia científica, la cual fue obtenida de bibliografía proveniente de países latinoamericanos, consensos mundiales y reconocidos autores con gran práctica en el ámbito del control metabólico. Se aspira que actualmente la guía pueda ser utilizada por el personal de salud como referente para el tratamiento de pacientes pediátricos con esta enfermedad y que a futuro este material sea actualizado constantemente a partir de nueva revisión bibliográfica y que esté puesto a consideración de quien amerite. Adicionalmente se recomienda que se consulten otras guías similares para el tratamiento dietético de adolescentes y adultos, obteniendo así un material más completo para ser usado por los especialistas, brindando un tratamiento integral.

Palabras clave: Fenilcetonuria, fenilalanina, proteína, suplementación, fórmulas especiales, tratamiento nutricional, alteraciones neurológicas.

ABSTRACT

Phenylketonuria is a hereditary, autosomal and recessive disease, where the alteration of metabolic pathways occurs, causing the accumulation of substrates in the body, mainly phenylalanine, resulting in neurological alteration and deterioration of the nervous system. The objective of this work was to create an updated clinical practice guide based on evidence that provides support to health personnel, mainly doctors, pediatricians and nutritionists, for the early nutritional treatment of infants with phenylketonuria, being able to find recommendations on nutritional treatment, diet and recommended foods, special phenylalanine-free formulas, protein control, micronutrient recommendation, supplementation, etc. This work consisted of two stages for the collection of information, the bibliographic review and the interviews with experts on the subject, and a third phase that was reserved exclusively for the fulfillment of the objective, which was the design and creation of the guide. This guide was prepared based on a series of recommendations and information based on scientific evidence, which was obtained from bibliography from Latin American countries, world consensus and recognized authors with great practice in the field of metabolic control. It is hoped that currently the guide can be used by health personnel as a reference for the treatment of pediatric patients with phenylketonuria and that in the future this material will be constantly updated based on a new bibliographic review and that it is put to the consideration of whoever deserves it. Additionally, it is recommended that other similar guides be consulted for the dietary treatment of adolescents and adults, thus obtaining a more complete material to be used by specialists, providing an adequate treatment.

Key words: Phenylketonuria, phenylalanine, protein, supplementation, special formulas, nutritional treatment, neurological disorders.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	11
ANTECEDENTES	13
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	16
METODOLOGÍA	17
MARCO TEÓRICO	19
EL MUNDO DE LA PKU.....	19
<i>¿Qué es la fenilcetonuria?</i>	19
<i>Etiología</i>	20
<i>Fisiopatología</i>	21
<i>Signos y síntomas</i>	23
<i>Complicaciones neurológicas y neuropsicológicas</i>	24
DIAGNÓSTICO	24
<i>Cribado metabólico neonatal</i>	26
<i>Clasificación</i>	27
TRATAMIENTO NUTRICIONAL.....	28
<i>Objetivos del tratamiento nutricional en los pacientes con PKU</i>	28
<i>Tratamiento nutricional de inicio</i>	28
<i>Dieta recomendada en los pacientes con PKU</i>	32
<i>Alimentos recomendados para la prescripción (bajo contenido de Phe)</i>	33
<i>Fórmulas especiales para PKU</i>	34
<i>Recomendaciones de micronutrientes</i>	36
<i>Seguimiento nutricional</i>	37
Niñez temprana (3 a 6 años).....	37
<i>¿Cómo se diagnóstica la falla del tratamiento de la PKU?</i>	39
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	40
<i>Importancia de la fármaco – nutrición en pacientes PKU</i>	40
<i>Suplementación</i>	40
Suplementación con tetrahidrobiopterina.	40
Suplementación con tirosina.....	42
<i>Interacciones fármaco – alimentos</i>	43
PREVENCIÓN.....	43
<i>Prevención antes y durante el embarazo. Asesoramiento genético</i>	43
PREGUNTAS FRECUENTES DE PADRES.....	44
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	48
CONCLUSIONES	50
RECOMENDACIONES	51
REFERENCIAS	52

ANEXO A: PREGUNTAS DE ENTREVISTA A EXPERTOS.....	59
ANEXO B: COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS Y NEUROPSICOLÓGICAS	63
ANEXO C: REFERENCIA DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN EMPLEADOS EN ESTA GUÍA	64
ANEXO D: FRUTAS Y VEGETALES PERMITIDOS	65
ANEXO E: ALIMENTOS CON BAJO CONTENIDO PROTEICO QUE PUEDEN ADMINISTRARSE SIN RESTRICCIÓN EN LA DIETA POR BAJO CONTENIDO DE FENILALANINA	66
ANEXO F: COMPARACIÓN FÓRMULAS PKU ANAMIX INFANT Y PKU ANAMIX JUNIOR.....	67
ANEXO G: NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN PARA MICRONUTRIENTES	68

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. SIGNOS Y SÍNTOMAS.....	23
TABLA 2. VALORES NORMALES DE FENILALANINA EN SANGRE SEGÚN EDAD.....	25
TABLA 3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	25
TABLA 4. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA FENILCETONURIA E HIPERFENILALANINEMIA (HPA)	27
TABLA 5. TIEMPO DE SUSPENSIÓN DEL APORTE DE FENILALANINA	29
TABLA 6. PAUTA DE INICIO DE TRATAMIENTO NUTRICIONAL SEGÚN CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE PHE.....	30
TABLA 7. TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE INICIO	31
TABLA 8. GRAMOS DE PROTEÍNA QUE DEBE APORTAR LA FÓRMULA MÉDICA SEGÚN EDAD, PESO Y REQUERIMIENTO PROTEICO	32
TABLA 9. TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE SEGUIMIENTO	38
TABLA 10. PARÁMETROS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA FALLA DEL TRATAMIENTO DE LA PKU	39
TABLA 11. RECOMENDACIONES DIARIAS DE TIROSINA EN PACIENTES CON PKU.....	43
TABLA 12. RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS PARA LA INGESTA DE PROTEÍNAS, FENILALANINA Y TIROSINA PARA MUJERES EMBARAZADAS CON PKU.....	44

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. LOCALIZACIÓN DEL GEN PAH.	19
FIGURA 2. MODELO DE PATRÓN AUTOSÓMICO RECESIVO PARA LA FENILCETONURIA.	20
FIGURA 3. HIDROXILACIÓN DE FENILALANINA A TIROSINA.....	21
FIGURA 4. FISIOPATOLOGÍA DE LA FENILCETONURIA.....	22

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo de trastornos que se transmiten genéticamente, en los cuales, por un solo defecto genético, se da la alteración de vías metabólicas, lo cual repercute en la acumulación de sustratos en el cuerpo. Este grupo heterogéneo y muy complejo de trastornos monogénicos, se ven relacionados con consecuencias clínicas graves y con la morbi-mortalidad de pacientes, especialmente pediátricos (Amieva et al., 2011).

La fenilcetonuria, también conocida por sus siglas en inglés como PKU, es un error innato del metabolismo poco frecuente, ya que es una afección genética, la cual se transmite mediante un patrón de herencia autosómico recesivo, en el cual el organismo humano no es capaz de descomponer un aminoácido esencial como es la fenilalanina y por ende se acumula (Rasner et al., 2014). Según los niveles de fenilalanina en sangre, la PKU se manifiesta de diversas formas, y se clasifican en: fenilcetonuria clásica (niveles de fenilalanina 20mg/100ml), hiperfenilalaninemia moderada y, por último, la hiperfenilalaninemia benigna (niveles de fenilalanina 10mg/100ml) (González, 2005).

Este trastorno aparece cuando hay una deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, la cual es una enzima hepática indispensable para metabolizar la fenilalanina en tirosina (Williams et al., 2008). Estas alteraciones en la hidroxilación de la fenilalanina van a ser causantes de un aumento de la concentración de fenilalanina en la sangre, y a su vez, va a provocar un descenso de tirosina en los tejidos y fluidos del cuerpo. Por consiguiente, el tratamiento de esta patología debe basarse en intervenciones nutricionales y farmacológicas para reducir la concentración de fenilalanina y aportar tirosina, ya que cuando no se trata a tiempo esta enfermedad, la consecuencia es un grave trastorno del desarrollo mental, provocando daños

neurológicos, distintos grados de capacidad cerebral y deterioro del sistema nervioso (García et al., 2018).

Teniendo en cuenta que la fenilalanina es uno de los nueve aminoácidos esenciales para el ser humano y está presente en todos los alimentos fuentes de proteína, mayormente en: carnes, pescado, huevos, productos lácteos y de origen vegetal (MacDonald et al., 2020); es relevante para el metabolismo ya que también es fuente de tirosina, importante precursor de las hormonas tiroideas, neurotransmisores, melanina, entre otros (Hospital San Joan de Déu, 2015).

Debido a esto, el manejo nutricional de la fenilcetonuria representa un reto gracias a la gran restricción de alimentos a las que las personas que padecen esta condición deben someterse. Es fundamental que el personal de salud instruya correctamente al paciente sobre el manejo específico de su dieta y cómo suplementarla, ya que el limitar o eliminar el consumo de proteína de la dieta podría derivar en cuadros de desnutrición y un sin número de carencias nutricionales teniendo un impacto negativo en su salud.

ANTECEDENTES

Se estima que a nivel mundial alrededor de 0,45 millones de personas padecen PKU, presentando una prevalencia de 1: 23,930 nacidos vivos. Dicha prevalencia se modifica considerablemente en las diversas poblaciones humanas (Hillert et al., 2020). En países como Turquía se encontró la prevalencia más elevada de 38,13 por cada 100.000 nacidos vivos, seguido por Irán con 21,28 por cada 100.000 recién nacidos. Por el contrario, la prevalencia más baja se registró en Tailandia y Taiwán con 0,3 y 0,44 por cada 100.000 nacidos vivos respectivamente (Shoraka et al., 2020). Como se indicó anteriormente, la distribución de esta enfermedad tiene la tasa más alta en el continente europeo y asiático, a excepción de países como Tailandia y Taiwán, y la tasa más baja en América y África (Moradi et al., 2016).

En Ecuador desde el año 2011 a través del Ministerio de Salud Pública se implementó el programa de tamizaje metabólico neonatal, “Con Pie Derecho”, con el objetivo principal de prevenir la discapacidad intelectual y la muerte precoz de los recién nacidos. El programa busca detectar cuatro enfermedades: hiperplasia suprarrenal, hipotiroidismo, galactosemia y fenilcetonuria (PKU) (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2014).

En 2011, 10.340 recién nacidos fueron tamizados, de los cuales se obtuvo 1 caso positivo para PKU. Sin embargo, en los años subsiguientes un mayor número de neonatos han sido tamizados, incrementado la cantidad de casos de fenilcetonuria (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2014). Para el 2014, año de la última actualización por parte de fuentes oficiales, los resultados arrojaron una tasa de 17,53 por 100.000 nacidos vivos para enfermedades congénitas del metabolismo de las cuales la PKU es la segunda más incidente con 2,59 casos por cada 100.000 nacimientos, presentando mayor incidencia en la región sierra (Ortiz & Villacís, 2015).

A nivel nacional el tratamiento implementado radica en limitar el consumo de alimentos que contengan fenilalanina y junto a la suplementación con tirosina y proteínas. Dicho tratamiento debe iniciar tan pronto como sea posible, sin exceder los 10 días después de emitido el diagnóstico y acompañado de un seguimiento continuo (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013). En algunos países como en España y Chile, también se utilizan complementos nutricionales exentos de fenilalanina, sin embargo, en Ecuador la realidad es diferente debido a la falta de accesibilidad a estos suplementos y su elevado costo (Martín, 2020).

JUSTIFICACIÓN

La fenilcetonuria es una afección genética que muchas veces no es diagnosticada a partir del nacimiento del niño, y se ve complicada por la aparición de signos y síntomas propios de la enfermedad que aparecen con la iniciación de la alimentación, ya sea por lactancia materna o el uso de fórmulas infantiles.

Dado que el principal tratamiento de esta enfermedad requiere de una adecuada intervención nutricional y farmacológica, varios países cuentan con guías de práctica clínica dirigidas para el personal de salud o para los pacientes. Al momento el país cuenta con una Guía Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria. Sin embargo, la información de este material no ha sido actualizada en los últimos 7 años, por lo que es importante actualizar los conocimientos sobre el tratamiento de este trastorno, el cual está enfocado de manera especial en el tratamiento dietético, a partir de recomendaciones propuestas por estudios, guías de tratamiento de fenilcetonuria de otros países y nuevas investigaciones.

Este trabajo se realiza con la finalidad de aportar una ayuda para el personal de la salud, principalmente médicos, pediatras y nutricionistas, para la toma de decisiones a partir de la mayor evidencia científica disponible. De esta manera se ofrece a los pacientes que padecen de dicho trastorno, un tratamiento integral y de baja variabilidad tanto nutricional como farmacológica, evitando la falla terapéutica, los signos y síntomas, retraso mental y hasta la muerte; ergo poder brindar respuesta a inquietudes tanto del paciente, como de sus familiares, a partir de información científica que respalde la información brindada y el tratamiento entregado.

OBJETIVOS

1. General

- Desarrollar una guía actualizada para el tratamiento nutricional de la fenilcetonuria.

• Específicos

- Revisar literatura basada en evidencia científica sobre la fenilcetonuria.
- Conocer, a través de entrevistas a expertos, el manejo actual de la enfermedad en el país.
- Elaborar el contenido que se incluirá en la guía en base a recomendaciones sustentadas con evidencia previamente recopilada.

METODOLOGÍA

Este trabajo consta de tres etapas hasta la elaboración final de la guía.

Fase 1: Revisión bibliográfica

Se realizó la revisión de la literatura apoyada en el gestor de bibliografía creando una base de datos a través de Mendeley, donde se colocaron repositorios digitales, papers publicados de Elsevier, Pubmed, páginas web de organizaciones enfocadas a PKU, reportes del National Health Institute (NHI), National Center for Biotechnology Information (NCBI), National Library of Medicine (NLM), entre otros.

Se incluyeron documentos que contenían en sus escritos causas de la enfermedad, consecuencias de no tratar la PKU, diagnóstico, tratamiento farmacológico y tratamiento nutricional de la fenilcetonuria en recién nacidos pre término, término y lactantes. Los documentos que se excluyeron fueron aquellos que poseían información exclusivamente en adultos y que la enfermedad ya estuviese controlada en su totalidad.

A través del ajuste conceptual, se buscó encontrar guías ya establecidas en países con poblaciones similares a Ecuador. De igual forma, mediante el ajuste práctico, se extrapolaron dichas intervenciones de carácter especialmente nutricional a la población del país objetivo.

La población de estudio estuvo delimitada a niños recién nacidos cuyos valores de fenilalanina y tirosina fueron anormales. Sin embargo, el material de la guía va dirigido al personal de salud que corresponda, de esta forma, ellos disponen de pautas para el tratamiento de la enfermedad en este grupo etario.

La selección de la información se realizó en base a los siguientes criterios de inclusión: propuestas para una mejor intervención en la terapia nutricional de recién

nacidos que presenten esta enfermedad, diferentes formas de tamizaje para control de la PKU en diversos países, guías nutricionales específicas para la fenilcetonuria, guías con tratamiento de PKU en países pertenecientes a América Latina y otros, literatura con un adecuado sustento bibliográfico y que estén dentro del año 2000 hasta el 2020.

Fase 2. Entrevistas a expertos

Para la obtención de información adicional se desarrolló una entrevista semiestructurada a dos expertos en la patología estudiada; el objetivo fue conocer si los nuevos tratamientos sobre la fenilcetonuria se han aplicado en el país de forma actual. Las entrevistas fueron realizadas a manera de conversatorio; las preguntas que se ejecutaron dependieron de la persona entrevistada. Se obtuvo un total de tres a cinco respuestas en cada una de las interpelaciones hechas (ver anexo A). Estas entrevistas fueron hechas del 17 al 24 de febrero del presente año. Luego se analizó la información dada.

Fase 3. Diseño de la guía

Tomando como base la pauta sobre el tratamiento de la fenilcetonuria descrita para Ecuador, se diseñó la guía con un enfoque en la terapia nutricional más actualizada. Se incluyeron temas como introducción de la enfermedad, la justificación por la que se realiza esta actualización junto con sus respectivos propósitos, breves antecedentes de como se ha estado comportando la enfermedad en el país, diagnóstico, tratamiento nutricional, tratamiento farmacológico, interacción fármaco-nutriente, prevención, referencias y anexos.

MARCO TEÓRICO

El mundo de la PKU

¿Qué es la fenilcetonuria?

La fenilcetonuria es un error innato del metabolismo poco frecuente. Es una afección genética, la cual se transmite mediante un patrón de herencia autosómico recesivo, en el cual el organismo humano no es capaz de descomponer un aminoácido esencial como es la fenilalanina (Rasner et al., 2014).

Este trastorno aparece cuando hay una deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH por sus siglas en inglés), que es una enzima hepática indispensable para metabolizar la fenilalanina en tirosina mediante un proceso de hidroxilación (Williams et al., 2008). Las diferentes formas de PKU o hiperfenilalaninemia son causadas por mutaciones en el gen PAH en el cromosoma 12q22 - 24.1 (Williams et al., 2008).

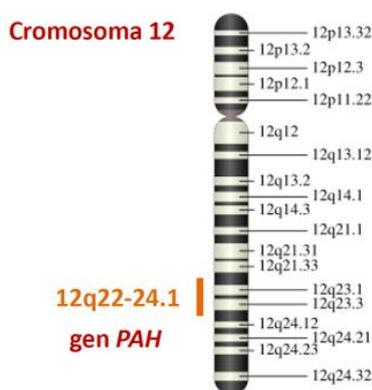


Figura 1. Localización del gen PAH.

Fuente: (Hospital Sant Joan de Déu, 2014).

Estas alteraciones en la hidroxilación de la fenilalanina, van a ser causantes de un aumento de la concentración de fenilalanina en la sangre, y a su vez, hay un descenso de la tirosina en los tejidos y fluidos del cuerpo, lo que se ve reflejado en un deterioro del sistema nervioso y daño neurológico (García et al., 2018).

Etiología

La PKU es un trastorno hereditario, progresivo que puede ir de leve a grave, que se transmite en un patrón autosómico recesivo, esto quiere decir que, para que un niño padezca de fenilcetonuria, es necesario que tanto la madre como el padre tengan un defecto en el gen que regula la fabricación de fenilalanina hidroxilasa. Sin embargo, puede ser que un padre sea portador del gen defectuoso pero que no sea portador de la enfermedad; cuando solo uno de los padres tiene el gen de este trastorno metabólico, no existe riesgo de transmisión de la enfermedad a su progenie, a este tipo de patrón de herencia se lo denomina “herencia autosómica recesiva” (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).

El modelo mendeliano de la fenilcetonuria (figura 1), muestra las diferentes probabilidades de transmisión de la enfermedad de padres a hijos (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).

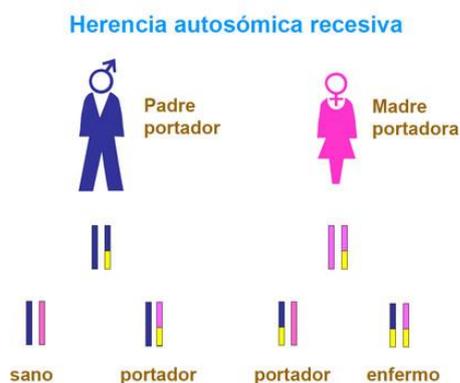


Figura 2. Modelo de patrón autosómico recesivo para la fenilcetonuria.

Fuente: (Hospital Sant Joan de Déu, 2014).

Esto quiere decir que la progenie de los 2 portadores va a tener la probabilidad del 25% de recibir los dos cromosomas con el gen alterado y que por lo tanto el niño sea portador de fenilcetonuria; una probabilidad del 50% de que el niño sea sano, pero sea

portador del trastorno y por último una probabilidad del 25% de que el niño sea sano y que no tenga el gen portador (Hospital Sant Joan de Déu, 2014).

La PKU es causada por una serie de mutaciones en la PAH, debido principalmente a que esta ha sufrido un plegado incorrecto o una inestabilidad, lo que provoca una actividad disminuida de la PAH, y por consiguiente, un aumento de Phe en sangre y disminución de tirosina (Cleary & Skeath, 2019).

Fisiopatología

Los pacientes con fenilcetonuria sufren un sinnúmero de alteraciones tanto bioquímicas como clínicas a pesar de estar con un tratamiento dietético adecuado. Estas alteraciones son consecuencia de los niveles elevados de fenilalanina en plasma, los cuales son de 3 a 7 veces superiores a los valores de normalidad (ver tabla 2) (Ormazábal et al., 2004).

Cuando la concentración de fenilalanina en sangre es superior a los valores normales para la edad y estos se mantiene de forma persistente, se considera que es una

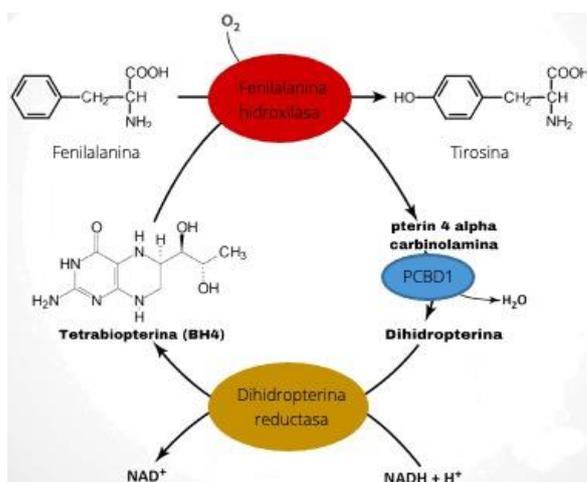


Figura 3. Hidroxilación de fenilalanina a tirosina.

Fuente: (The Medical Biochemistry Page, 2020).

hiperfenilalaninemia, esto se debe a la alteración en la reacción enzimática del proceso de hidroxilación de fenilalanina (Degano et al., 2015). La fenilalanina hidroxilasa es una enzima encargada de catalizar la hidroxilación del aminoácido fenilalanina para convertirla en tirosina (Degano et al.,

2015). El mecanismo de hidroxilación de la fenilalanina, se da gracias a dos enzimas, la

ya mencionada fenilalanina hidroxilasa (PAH) y la dihidropterina reductasa (DHPR) y a un cofactor no proteico denominado tetrahidrobiopterina (BH4) (Degano et al., 2015).

Cuando la actividad de la enzima fenilalanina hidroxilasa es deficiente, hay una disminución en la producción de tirosina y un aumento de fenilalanina en sangre. Este incremento va a ocasionar la inhibición competitiva en el transporte de otros aminoácidos esenciales y no esenciales a través de las membranas celulares, pasando por la barrera hematoencefálica, lo cual aumenta la concentración del aminoácido fenilalanina en el cerebro (Bravo et al., 2015). Además, se inhibe competitivamente la hidroxilación de tirosina y triptófano, y se reducen las concentraciones de los aminoácidos intraneurales, principalmente de la tirosina que es un aminoácido no esencial precursor de tiroxina, melanina, dopamina, etc. Todo esto, que ve reflejado en una síntesis proteica disminuida lo cual explica la afectación en el crecimiento pondoestatural del niño con PKU; hipopigmentación de la piel y albinismo por déficit de melanina; inhibición de la síntesis de neurotransmisores como la dopamina, norepinefrina y serotonina, y una proliferación dendrítica, causantes de alteraciones neuropsiquiátricas (Bravo et al., 2015).

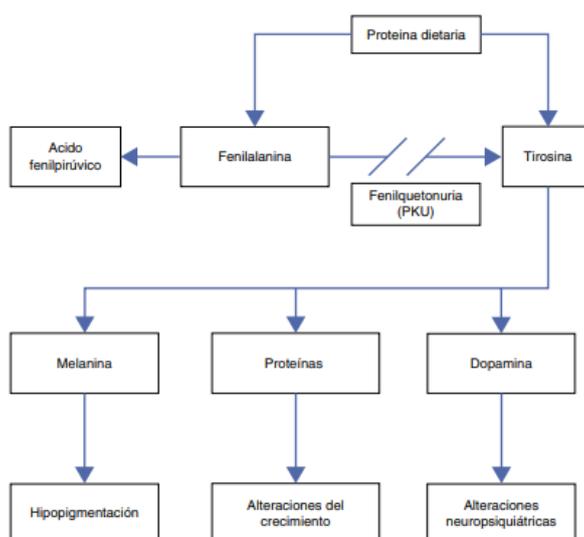


Figura 4. Fisiopatología de la fenilcetonuria.

Fuente: (Bravo et al., 2015).

Signos y síntomas

Tabla 1. Signos y síntomas

Clínica

Los signos y síntomas se suelen manifestar desde los primeros meses de vida. Los más comunes son:

- Vómitos
- Dificultad alimentaria
- Irritabilidad
- Hipopigmentación cutánea
- Desinterés por el medio
- Convulsiones
- Espasmos masivos con hipsarritimia en el trazado electroencefalográfico
- Eczema rebelde al tratamiento farmacológico
- Cabello, ojos y piel más claro que los de sus padres
- Olor a humedad en aliento, piel y/u orina, resultante de la excreción del ácido fenilacético

Cuando el niño ya ha llegado a los 6 meses, el signo más evidente es el retardo en el desarrollo psicomotor (Calle et al, 2014; Cornejo & Raimann, 2004).

Cuando el niño es mayor ya se notan graves trastornos de la conducta como:

- Agresividad
- Hiperactividad
- Rabietas
- Conductas autodestructivas
- Actitudes autistas

(Rasner et al., 2014)

Los adultos con PKU llegan a tener deterioro neurológico por desmielinización y regresión intelectual.

Fuente: (Calle et al., 2014; Cornejo & Raimann, 2004; Rasner et al., 2014).

Complicaciones neurológicas y neuropsicológicas

Se sabe que los pacientes diagnosticados con PKU y que son tratados pueden llevar una evolución y desarrollo de manera normal. No obstante, hoy en día se conoce que a pesar de tener un correcto diagnóstico, tratamiento nutricional y buen control bioquímico, algunas personas pueden manifestar problemas neurológicos, intelectuales, neuropsicológicos, dificultad en el aprendizaje y desarrollo psicomotor (Calle et al., 2014). En el anexo B, se muestra con mayor detenimiento las complicaciones neurológicas y neuropsicológicas.

Diagnóstico

El diagnóstico precoz es la clave para prevenir complicaciones neurológicas y motoras, por lo tanto, se recomienda que todos los recién nacidos sean evaluados de 24 a 48 horas después del nacimiento. Dado que valores elevados de fenilalanina no son un indicador definitivo de deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, se recomienda realizar más exámenes como la cromatografía líquida de aminoácidos en orina o plasma para confirmar el diagnóstico de PKU (Vockley et al., 2013).

Según consensos internacionales se determinó que un punto de corte medio para PHE de $130 \mu\text{mol} / \text{l}$ y una relación fenilalanina: tirosina > 3 serían considerados como resultados anormales (Vockley et al., 2013).

Tabla 2. Valores normales de fenilalanina en sangre según edad

Edad	Fenilalanina en sangre ($\mu\text{mol/l}$)	Fenilalanina en sangre (mg/dl)
Recién nacidos	120	< 2.5
Infantes	44 - 80	0,7 - 1,3
Niños menores de 12 años	120 - 365	2 - 6

Fuente: (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).

En Ecuador, para el diagnóstico se utilizan los siguientes métodos, los cuales dependerán de la institución donde se vaya a realizar el diagnóstico.

Tabla 3. Pruebas diagnósticas

Prueba de Guthrie	<p>El ácido fenilpirúvico, el ácido fenilacético y la fenilalanina en elevadas concentraciones puestas en agar permiten que <i>Bacillus subtilis</i> pueda crecer en el cultivo, debido a que la β-tifenilalanina, antagonista de fenilalanina, no puede inhibir este bacilo en dichas condiciones y esto crea un halo alrededor de la muestra de sangre del paciente el cual es directamente proporcional al número de metabolitos de Phe (Barrera & Rodriguez, 2020). Gracias a este método se puede detectar la deficiencia de la enzima PAH en aproximadamente 100% de los casos de neonatos. Es necesario realizar dos pruebas para confirmar y considerar un análisis de transformación de fenilalanina en tirosina para evitar un resultado falso positivo. Una vez confirmada la hiperfenilalaninemia se realizan más exámenes para descartar diagnósticos diferenciales.</p> <p>Método más utilizado en Ecuador por su facilidad de aplicación y bajo costo.</p>
--------------------------	--

Cromatografía líquida de alta eficiencia de aminoácidos en orina o plasma	Método que permite cuantificar mediante separación cromatográfica los aminoácidos presentes en una muestra de fluido biológico, plasma sanguíneo u orina (Malaver et al., 2009)
	Método estándar para confirmar niveles elevados de Phe en recién nacidos (Vockley et al., 2013).

Determinación fluorimétrica de fenilalanina	La presencia de fluorescencia actúa como indicador en presencia de L-alanina y L-leucil cuando la fenilalanina (PA) interactúa con ninhidrina y cobre.
--	--

Determinación de tirosina	Un compuesto fluorescente es creado cuando 1-nitroso-2-naftol interactúa con la tirosina
----------------------------------	--

Biopsia hepática	Tanto la PAH como la dihidrobiopterina pueden ser analizadas en el tejido hepático.
-------------------------	---

Metabolitos de Pterinas	Método utilizado para detectar desórdenes de BH4 en los cuales los valores de pterinas están alterados en los fluidos biológicos (plasma, orina y líquido cefalorraquídeo).
--------------------------------	---

Fuente: (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).

Cribado metabólico neonatal

Ecuador realiza el tamizaje metabólico neonatal, que pertenece a un proyecto impulsado por el Ministerio de Salud Pública denominado “Con pie derecho”, que consiste en la detección temprana de los errores innatos del metabolismo para poder dar un tratamiento temprano y eficiente frente a estos. Su objetivo es la prevención de discapacidades intelectuales, y la muerte precoz de los recién nacidos. Mediante este tamizaje se desea prevenir cuatro enfermedades: la hiperplasia suprarrenal cuya consecuencia es discapacidad intelectual y muerte precoz, el hipotiroidismo que puede provocar discapacidad intelectual, la galactosemia que tiene como consecuencia

discapacidad intelectual y muerte precoz; y por último la fenilcetonuria cuya complicación es discapacidad intelectual (Guerrero et al., 2015).

Para realizar esta prueba se necesita tomar una pequeña muestra de sangre capilar (5-6 gotas generalmente del talón), que se recolectan en papel filtro de algodón 100% puro (tarjeta de Guthrie) y se la hace cuando el neonato tiene entre 4 y 28 días de vida; es importante saber que para la toma de sangre el recién nacido debe haber sido alimentado mínimo dos a tres veces desde que nació, de esta forma los resultados no se verán sesgados (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017).

En el caso de que el resultado sea positivo, se recomienda tomar exámenes de laboratorio como la cromatografía líquida de alta eficiencia de aminoácidos en orina o plasma, ya que es un método estándar para confirmar los niveles alterados de Phe. De esta forma el siguiente paso a seguir es dar el tratamiento adecuado a la patología y así poder evitar tanto el daño neurológico, como la reducción de la morbilidad y mortalidad (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017).

La consecuencia de no hacer el cribado neonatal son los graves problemas ocasionando la muerte del recién nacido sin conocer la causa, o el desarrollo de retardo mental severo de manera inmediata (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017).

Clasificación

Tabla 4. Clasificación clínica de la fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia (HPA)

Clasificación	Niveles de fenilalanina en sangre	
	$\mu\text{mol/l}$	mg/dl
Hiperfenilalaninemia	120 - 600	2.5 - 10
Fenilcetonuria Leve	600 - 900	10 - 15

	Tolerancia dietética de Phe: 400 a 600 mg/día	
Fenilcetonuria Moderada	900 - 1200	15 - 20
	Tolerancia dietética de Phe: 350 a 400 mg/día	
Fenilcetonuria Clásica	> 1200	> 20
	Tolerancia dietética de Phe: < 250 a 350 mg/día	

Fuente: (Gundorova et al., 2017).

Tratamiento nutricional

Algunas de las recomendaciones escritas en el tratamiento nutricional y farmacológico están hechas en base a diferentes niveles de evidencia y grados de recomendación. En el anexo C se detalla cada uno de estos niveles para su comprensión.

Objetivos del tratamiento nutricional en los pacientes con PKU.

- Controlar niveles de fenilalanina sanguíneos
- Asegurar el óptimo crecimiento y desarrollo
- Prevenir deficiencias relacionadas a la restricción de alimentos altos en proteína
- Brindar una alimentación nutricionalmente completa
- Conservar un funcionamiento mental idóneo

Tratamiento nutricional de inicio

El inicio del tratamiento de la fenilcetonuria debe empezar lo antes posible, de preferencia en la primera semana de vida, no más allá de los 10 días después del nacimiento. Dependiendo de los niveles de Phe en plasma, si es mayor a 4 mg/dl, esta se debe excluir inmediatamente de la dieta hasta tener los niveles deseados, entre 1 a 4mg/dl (ver tabla 6). A continuación se deberá iniciar un régimen dietético con restricción de Phe (Vockley et al., 2013).

Tabla 5. Tiempo de suspensión del aporte de fenilalanina

Niveles plasmáticos de fenilalanina	Tiempo de suspensión del aporte de fenilalanina
4 a 10 mg/dl (240 < 650 µmol/l)	24 horas
10 < 20mg/dl (605 < 1210 µmol/l)	48 horas
20 < 40 mg/dl (1210 < 2420 µmol/l)	72 horas
>= 40mg/dl (>= 2420 µmol/l)	72 horas

Fuente: (Arriola et al., 2016).

La terapia nutricional con restricción de la ingesta dietética de fenilalanina es el pilar del tratamiento para la deficiencia de PAH. Este régimen alimenticio requiere un menor consumo de proteínas naturales las cuales van a ser reemplazadas por suplementos exentos de este aminoácido. Debido a que los alimentos fuentes de proteína tienen otros nutrientes esenciales, es fundamental que una dieta modificada provea todos los nutrientes necesarios para el adecuado crecimiento y desarrollo (Vockley et al., 2013).

En varias ocasiones la lactancia materna es posible combinada con fórmula médica (ver tabla 7). Los lactantes que presenten niveles de fenilalanina mayores de 6 mg /dl requieren tratamiento inmediato. Sin embargo, se recomienda iniciar tratamiento en aquellos infantes que tengan niveles sostenidos de Phe > 4 mg / dl dado el posible riesgo de consecuencias neurocognitivas. No se aconseja el tratamiento en bebés cuyos niveles de Phe oscilen entre 1,3 y 4 mg / dl pero estos si deben ser monitoreados durante los primeros 2 años para asegurar que los niveles de este aminoácido no aumenten conforme la ingesta de proteína se incrementa (Vockley et al., 2013).

Tabla 6. Pauta de inicio de tratamiento nutricional según concentraciones plasmáticas de Phe

Concentraciones plasmáticas de fenilalanina	Pauta de alimentación
> 20mg/dl	Se debe empezar alimentación con fórmula de inicio exenta de fenilalanina hasta que su concentración sea menor de 10mg/dl. Controles semanales de Phe.
10 - 20mg/dl	Se debe empezar alimentación con fórmula de inicio exenta de fenilalanina hasta que su concentración sea menor de 10mg/dl, aprox. 2 a 5 días. Posteriormente se reanuda la lactancia materna. Controles semanales de Phe.
6 - 10mg/dl	Si el infante está lactando se continua esta alimentación disminuyendo paulatinamente las tomas e introduciendo la fórmula de inicio exenta de fenilalanina hasta que los niveles de Phe sean de 1-6mg/dl. Controles semanales de Phe.

Fuente: (Arriola et al., 2016)

La evidencia sostiene que el tratamiento y mantenimiento del control del metabolismo de por vida es fundamental para la salud y el bienestar del paciente con deficiencia de PAH. Las recomendaciones de nutrientes no deben variar en infantes con fenilcetonuria a excepción de la cantidad de proteínas, fenilalanina y tirosina (Arriola et al., 2016).

Se recomienda determinar la tolerancia del paciente a la fenilalanina y su estado nutricional de los 2 a los 5 años de vida, evaluando constantemente la concentración plasmática de Phe ya que de esto depende el éxito del tratamiento. Se debe calcular la ingestión energética, de hidratos de carbono, lípidos, proteínas y fenilalanina de la leche

materna, de los alimentos y de las fórmulas que el niño consuma. Finalmente, se debe determinar la velocidad de crecimiento, el peso y el perímetro cefálico cada semana (Arriola et al., 2016).

Tabla 7. Tratamiento nutricional de inicio

Energía	Se debe aportar de acuerdo con las recomendaciones de la RDI para cada grupo etario, es fundamental mantener una relación de 150 kcal no proteicas por cada gramo de nitrógeno.
	Se aconseja el uso de aceite vegetal y maltodextrina en caso de ser necesario para aportar de 100 a 150 kcal/kg/día y favorecer el anabolismo.
Proteínas	Para lactantes y escolares se recomienda un consumo total de aminoácidos de 2 a 3 g/kg/día y 25 mg/kg/día de tirosina.
	Para calcular el aporte de tirosina se debe estimar del 8 al 10% del total de las proteínas ingeridas.
	En general los pacientes de PKU toleran niveles máximos entre 250 a 350mg de fenilalanina al día. Sin embargo, es importante mencionar que los niveles de Phe a tolerar se deben determinar individualmente.
	Se debe administrar la fórmula o alimento médico en varias tomas ya que de esa forma se evita un aumento del catabolismo y la oxidación de los aminoácidos.
	Es recomendable preparar la fórmula al momento de ser administrada de esta forma se evitará la sedimentación de esta.
Lípidos	El aporte de grasas debe ser igual que las recomendaciones RDI para cada grupo etario.
	Se deben suplementar los ácidos grasos indispensables como el AA, DHA, EPA, ácido linolénico y linoleico, ya que la restricción en la ingesta de proteína podría generar un aporte insuficiente de los mismos.
Hidratos de carbono	El aporte de hidratos de carbono debe ser igual que las recomendaciones RDI para cada grupo etario.

Fuentes: (Arriola et al., 2016; Cornejo et al., 2012; Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013; Wegberg et al., 2017).

Tabla 8. Gramos de proteína que debe aportar la fórmula médica según edad, peso y requerimiento proteico

Edad	Peso del niño (kg)	Requerimiento de proteína	Gramos de proteína que debe aportar la fórmula (70% de requerimiento total)
0 – 17 meses	3 - 10kg	2,5 g/kg/día	5 - 14 g/día
18 meses – 5 años	13 - 20kg	16 – 25 g/día	14 - 20 g/día
6- 7 años	20 - 28kg	> 30 g/día	21 – 25 g/día
8- 9 años	25 - 35kg	60 g/día	42 g/día
10 -13 años	45 - 50kg	42 – 50 g/día	100 – 120 g/día

Fuente: (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).

Dieta recomendada en los pacientes con PKU

Cuando se quiere implementar alimentos en la dieta, se debe tener en cuenta la cantidad de Phe que tenga cada uno de estos, por lo cual, se recomiendan varios métodos útiles y sencillos para evitar sobrepasar los niveles de este aminoácido en la dieta (MacLeod & Ney, 2010). Uno de los métodos es contar la cantidad de Phe, teniendo en cuenta que 1 gramo de proteína dietética equivale a 50 mg de Phe (Women's & Children's Hospital, 2017). Otro método válido es distribuir la cantidad de proteínas necesarias a lo largo del día y de esta forma tratar de evitar una carga de proteínas en la alimentación del niño (Women's & Children's Hospital, 2017). Cualquiera de los dos métodos ya mencionados es válido y útil para controlar la alimentación de cada paciente.

Antes se pensaba que la dieta para el tratamiento de PKU debía suspender por completo la lactancia materna y que era mejor brindar al niño una fórmula libre de Phe, sin embargo, con el tiempo se ha demostrado que el uso de la leche materna no está contraindicada en niños con PKU, debido a que esta contiene baja cantidad de Phe a diferencia de la leche de vaca y algunas fórmulas de inicio convencionales, además que

aporta a la alimentación del niño nucleótidos que ayudan a mejorar la biodisponibilidad proteica y también logra mantener los niveles de Phe en sangre entre 2 y 6 mg/dl (Cornejo et al., 2003).

Alimentos recomendados para la prescripción (bajo contenido de Phe)

La mayoría de los pacientes con PKU deben restringir el consumo de proteína natural o fenilalanina dietética al 25% o menos en base a una ingesta normal, con el objetivo de mantener las concentraciones de fenilalanina en rangos normales para la enfermedad. Los alimentos para restringir son:

- Proteínas animales: carne de res, cerdo, pollo, pescado, huevos, queso y derivados de leche animal
- Legumbres, soja
- Cereales: quinua, trigo, avena, centeno, cebada
- Edulcorante como el aspartamo

Se calcula que 1 gramo de proteína proporciona 50 mg de fenilalanina, entonces, las proteínas animales y cereales contienen 5% de Phe. Por otro lado, las frutas y verduras (ver anexo D) poseen entre 20 y 40 mg por 1 gramo de proteína integrada en estos alimentos, es decir, el contenido de Phe es más bajo (MacDonald et al., 2020). Sin embargo, hay excepciones como la papa que se deben considerar al momento de elaborar el plan alimenticio porque su contenido de Phe excede los valores permitidos para su libre consumo.

Se puede encontrar una variedad de alimentos permitidos que deben ser incluidos dentro de la alimentación para poder proporcionar una dieta acorde al individuo. Sin embargo, existe evidencia que sugiere que los pacientes PKU tienen alto riesgo de padecer sobrepeso y obesidad debido a la naturaleza alta en CHO y grasas de su alimentación (Inwood et al., 2017). Casi toda la energía que se da en dieta proviene

en forma de carbohidratos, y 20 a 30% de esta energía procede de las grasas, puede elevar la ingesta calórica, contribuyendo a la obesidad en largo plazo (Manta & Schulpis, 2018).

Hay que recordar que la cantidad de fenilalanina proporcionada va a depender de la tolerancia individual, por lo que aquellas personas que tengan una mejor tolerancia podrán disfrutar de una dieta más variada. Para lograr este objetivo, lo ideal es usar diariamente alimentos con bajo contenido proteico o alimentos cuyo consumo no se encuentre limitados para la enfermedad (ver anexo E) (MacDonald et al., 2020).

Además, hay a la venta alimentos bajos en proteínas y modificados, en esta categoría se puede observar productos horneados y pastas, cuyos ingredientes son almidones de trigo y diferentes granos para poder reducir la proteína y la fenilalanina presente en los derivados de harina comunes (Manta & Schulpis, 2018). En Ecuador no es frecuente encontrar estos productos, y si los hay son caros por lo que no se convierte en una opción para todos los pacientes.

Fórmulas especiales para PKU

Las fórmulas nutricionales libres de Phe son alimentos considerados sustitutos o equivalentes de proteínas destinados para aquellos pacientes que presentan PKU (Fiestas et al., 2016; Singh et al., 2014). Estas fórmulas están diseñadas para el manejo dietético del trastorno y pueden ser consumidas o administradas por vía enteral (Fiestas et al., 2016; Singh et al., 2014).

Estos tipos de fórmulas han sido modificadas para eliminar la Phe de la composición de la fórmula a través de hidrólisis enzimática y varios procesos bioquímicos (Fiestas et al., 2016; Soltanizadeh & Mirmoghadaie, 2014). Estos alimentos médicos son la fuente principal de alimentación de los lactantes diagnosticados con PKU, acompañando de igual manera con cantidades moderadas de

leche materna o fórmulas convencionales, pero sin exceder el aporte de Phe (Fiestas et al., 2016; Soltanizadeh & Mirmoghtadaie, 2014).

En cuanto a la cantidad necesaria de fórmula para la administración del niño, se debe calcular en función al peso corporal del niño, la edad, las necesidades de crecimiento y las concentraciones sanguíneas de fenilalanina en sangre (Aragón & Marcos, 2009).

Estas fórmulas ya mencionadas libres de Phe son presentadas en polvo y están producidas a base de mezclas de aminoácidos libres, carbohidratos, lípidos y algunas vitaminas lipo e hidro solubles. Estas fórmulas están diseñadas para diferentes grupos etarios, desde recién nacidos e infantes hasta adolescente y adultos, lo que beneficia el tratamiento del paciente con PKU (Fiestas et al., 2016).

Las fórmulas disponibles para la primera etapa de vida, es decir los recién nacidos, por lo general tienen una composición nutricional completa, con el fin de lograr cubrir los requerimientos de los infantes (MacLeod & Ney, 2010). Por otro lado, las fórmulas destinadas para niños, adolescentes y adultos pueden presentarse de manera completa o incompleta, lo que significaría que no llegan a cubrir los requerimientos nutricionales del paciente, por lo que se debe llevar una dieta a base de alimentos con cantidades bajas de Phe y una debida suplementación (Fiestas et al., 2016).

En la actualidad, en el mercado internacional, existen varias fórmulas enterales exentas de fenilalanina, entre ellas encontramos, *Phenyl – free 1* (Mead Johnson), *Phenyl – free 2* (Mead Johnson), *Phenyl – free 2HP* (Mead Johnson), *Phenylade* (Nutricia), *PKU ANAMIX infant* (Nutricia), *PKU ANAMIX junior* (Nutricia), *PKU ANAMIX junior LQ* (Nutricia), *PKU LOPHLEX* (Nutricia), *PERIFLEX* (Nutricia), *PHENEX 1* (Abbott Nutrition), *PHENEX 2* (Abbott Nutrition) (Fiestas et al., 2016).

En Ecuador las fórmulas exentas de fenilalanina más utilizadas por hospitales públicos como el Hospital Pediátrico Baca Ortiz, han optado por el uso de fórmulas como *PKU Anamix Infant* (Nutricia) y *PKU Anamix Junior* (Nutricia), para llevar a cabo el tratamiento de los pacientes con PKU. Sin embargo, ninguna de estas fórmulas ya mencionadas para PKU se encuentran disponibles en el mercado nacional, por lo que deben ser importadas de otros países como Estados Unidos, Uruguay, Europa, Argentina, etc. En el anexo F, se detalla la composición nutricional de algunas fórmulas libres de Phe para diferentes grupos etarios.

Recomendaciones de micronutrientes

En cuanto a la recomendación de minerales y vitaminas, esta debe ser mayor a los valores de referencia de la población sana. Los micronutrientes deben darse según la edad del paciente con el objetivo de evitar deficiencias causadas por la restricción de Phe en alimentos de origen animal; menos de 10 g/día de proteína (Almeida et al., 2020). Existen estudios que demuestran deficiencias de pre-albúmina, selenio, vitamina D, hierro, cobre y zinc en pacientes PKU.

Para minerales se tiene que los valores de selenio, hierro, zinc, calcio se encuentran disminuidos en pacientes con PKU (Almeida et al., 2020). Sumado a esto se sabe que tienen mayores pérdidas fecales de cobre, hierro y zinc (Guillén & Vela, 2011), por lo que la suplementación será necesaria en estos casos. Se tiene un aporte inadecuado de ácidos grasos esenciales (Manta & Schulpis, 2018).

La vitamina afectada en mayor medida es la vitamina B12, principalmente en aquellos niños que no consumen el aporte recomendado de proteína de origen animal intacto, y es más frecuente en adolescente y adultos (Manta & Schulpis, 2018). Así mismo, estos pacientes tienen el metabolismo alterado de niacina, biotina, vitamina A y

vitamina D. Las deficiencias se reflejan en su mayoría en pacientes que no tienen un buen apego al plan dietético propuesto (Almeida et al., 2020).

En caso de identificarse déficit en algún micronutriente, este debe ser suplementado de acuerdo con la variabilidad intrapersonal. Es decir, la suplementación se dará en base a cada caso individualmente y la cantidad dependerá de cuánto este micronutriente este en déficit. En el anexo G, se encuentra detallado el nivel de evidencia y grado de recomendaciones para los micronutrientes en general.

Seguimiento nutricional

El objetivo principal es la adherencia continua y sin interrupciones a la dieta, en vista que una vez discontinuada, se sabe que es muy difícil reintroducirla (MacLeod & Ney, 2010). Se recomienda que todo paciente que abandone el tratamiento sea localizado por un equipo multidisciplinario para tratar de lograr un apego al mismo (Arriola et al., 2016). Además, es conveniente hacer evaluaciones intelectuales y mentales a pacientes con fenilcetonuria para observar las necesidades clínicas.

Niñez temprana (3 a 6 años)

Las necesidades dietéticas de fenilalanina se satisfacen con las pequeñas cantidades de leche materna o fórmula infantil. A medida que hay un desarrollo, estos valores son cubiertos por la introducción de cereales como arroz, purés de fruta y verduras. Si existe una correcta educación alimentaria, se crean habilidades de alimentación, donde los niños podrán cumplir con sus requisitos de fenilalanina mediante los alimentos bajos en proteínas (MacLeod & Ney, 2010).

Tabla 9. Tratamiento nutricional de seguimiento

Energía	<p>En el primer año de vida se debe aportar de 100 a 120 kcal/kg/día. Se aconseja el uso de aceite vegetal (que contengan ácido linolénico o DHA) y maltodextrina en caso de ser necesario.</p>
	<p>Se debe aportar de acuerdo con las recomendaciones de la RDI para cada grupo etario.</p>
	<p>Se debe asegurar una ingesta adecuada de calorías ya que un bajo aporte con la consecuente pérdida de peso favorecerá el catabolismo de las proteínas dando como resultado un aumento de Phe en sangre.</p>
Fenilalanina	<p>Introducir Phe a la dieta cuando su nivel en sangre sea menor de 6 mg/dL.</p>
	<p>La cantidad de Phe a ser aportada va a depender de las recomendaciones previamente establecidas.</p>
	<p>Se debe controlar los niveles de fenilalanina cada semana y asegurarse que exista un crecimiento pondoestatural adecuado.</p>
	<p>En el caso de que el nivel de Phe en sangre sea menor a 2 mg/dL el aporte de Phe debe aumentar a 50 mg al día. Al contrario, si el nivel de este aminoácido en sangre es mayor a 6 mg/dL se debe disminuir su aporte a 30 mg al día.</p>
	<p>Evaluar el valor de Phe una semana después con cada cambio en la dieta.</p>
	<p>Realizar un recordatorio de 24 horas para calcular la ingesta de Phe.</p>
	<p>Reducir el aporte de Phe en el periodo comprendido entre los 3 a 5 meses debido a la desaceleración del crecimiento característica de esta etapa.</p>
	<p>A los 5 meses de edad iniciar con jugos y papillas de fruta. Se debe incluir este alimento a media mañana, sustituyendo una toma de leche.</p>
	<p>A los 6 meses de edad se inician las comidas sólidas solo a base de vegetales y se empieza con aporte de 100mg de Phe el cual corresponde al almuerzo y una colación de media mañana.</p>
	<p>A los 9 meses de edad el aporte de Phe que viene de la lactancia materna o fórmula láctea debe reducirse para aumentar la ingesta de alimentos. Se debe aportar 200 mg/día de Phe. Se debe considerar tolerancia y niveles de Phe en sangre. Se recomiendan dos comidas y una colación a media mañana acompañado con tres tomas de leche al día.</p>

A partir del año de vida el aporte de Phe se determina según las recomendaciones de acuerdo a edad y el nivel de este aminoácido en sangre.

Durante cuadros infecciosos o episodios de estrés fisiológico reducir el aporte de Phe en un 15%.

Proteínas

Se debe empezar aportando de 1.5 a 1.8 g/kg/día de proteína y se aumenta paulatinamente hasta llegar a 2.5 a 3 g/kg/día.

Una dieta baja en fenilalanina, pero en base a aminoácidos (aminoácidos sintéticos) aporta del 70 al 80% de los requerimientos proteicos y el resto lo proporcionarán las frutas y vegetales de la dieta.

En los períodos de mayor crecimiento el aporte de fórmula libre de Phe debe aumentar para cubrir el requerimiento de proteínas.

Lípidos

El aporte de grasas debe ser igual que las recomendaciones RDI para cada grupo etario.

Se deben suplementar los ácidos grasos indispensables como el AA, DHA, EPA, ácido linolénico y linoléico, ya que la restricción en la ingesta de proteína podría generar un aporte insuficiente de los mismos.

Hidratos de carbono

El aporte de hidratos de carbono debe ser igual que las recomendaciones RDI para cada grupo etario.

Fuentes: (Arriola et al., 2016; Cornejo et al., 2012; Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013; Wegberg et al., 2017).

¿Cómo se diagnóstica la falla del tratamiento de la PKU?

Para detectar posibles fallos en el tratamiento se recomienda evaluar los siguientes parámetros y de existir alguna irregularidad en los mismos se debe considerar reevaluar el plan implementado (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013):

Tabla 10. Parámetros para el diagnóstico de la falla del tratamiento de la PKU

Altos niveles de fenilalanina y tirosina en sangre.

Aumento en índices de estado nutricional o crecimiento como peso, IMC, percentiles, puntuación Z, entre otros.

Inadecuado rendimiento neuropsicológico.

Bajo puntaje de coeficiente intelectual.

Ingesta energética y de nutrientes inadecuada.

Conducta alimentaria inadecuada.

Composición corporal inadecuada.

Baja calidad de vida.

Fuente: (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).

Tratamiento farmacológico

Importancia de la fármaco – nutrición en pacientes PKU

Como se conoce, el tratamiento estándar para la PKU es la introducción de una dieta baja en Phe de por vida, complementándola con sustitutos de proteínas exentos de Phe. Sin embargo, con el paso de los años, la adherencia a la dieta se vuelve más complicada (Burlina et al., 2020). Es por ello que se ha propuesto que junto a una dieta controlada se suplemente al paciente con medicaciones alternativas para ayudar a disminuir los niveles de Phe en sangre y cerebro, evitar excesiva deficiencia de tirosina y que los pacientes puedan liberalizar la dieta en casos específicos (MacLeod & Ney, 2010).

Suplementación

Suplementación con tetrahidrobiopterina.

La enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) necesita un cofactor conocido como tetrahidrobiopterina (BH4) o sapropterina, para poder convertir la fenilalanina en tirosina, por tal motivo, la suplementación de este cofactor, se usa en el tratamiento de ciertos pacientes con PKU ya que puede ayudar a mejorar la tolerancia a la Phe (Wegberg et al., 2017).

Dos revisiones sistémicas realizadas por Lvy et al. y Trefz et al., evaluaron la eficacia y seguridad del uso de BH4 en pacientes con PKU, concluyendo

simultáneamente que no existe suficiente evidencia a largo plazo que demuestre que la suplementación con BH4 es eficaz para ayudar a disminuir las concentraciones de Phe en sangre y que esto ayude al paciente con PKU a mejorar la tolerancia al aminoácido, mejorar los problemas conductuales y cognitivos y en general el constante deterioro del paciente (Wegberg et al., 2017). A pesar de la falta de evidencia, esta suplementación se usa en el tratamiento de algunos pacientes con PKU.

Según las Directrices europeas para la fenilcetonuria, indican que los pacientes con PKU que presenten deficiencia de PAH y que han respondido positivamente a la suplementación con BH4, se beneficiarían de un aumento en la tolerancia al aminoácido y así poder tener un mejor control metabólico de la enfermedad (nivel de evidencia B) (Wegberg et al., 2017).

Una respuesta positiva a la suplementación con BH4, se evidencia en el grado de mejora que tengan los controles bioquímicos del paciente y un posible aumento de la ingesta de proteínas naturales. Es decir, los controles bioquímicos muestran una respuesta positiva frente a la suplementación con BH4, cuando se evidencia que más del 75% del nivel de Phe en sangre está dentro del rango objetivo. Por otro lado, se ve una respuesta positiva al tratamiento, cuando el paciente muestra una tolerancia de más del 100% a la ingesta de proteínas naturales, sin que los niveles plasmáticos de Phe salgan del rango objetivo (Wegberg et al., 2017).

Las Directrices europeas para la fenilcetonuria, detallan que al momento se ha demostrado que esta suplementación es eficaz y segura en niños menores de 4 años, sin embargo, se debe tomar en cuenta la falta de evidencia a largo plazo sobre este tratamiento (Wegberg et al., 2017).

Suplementación con tirosina.

La tirosina es un aminoácido no esencial precursor de melanina, tiroxina y neurotransmisores como la dopamina y la norepinefrina. El paciente con fenilcetonuria, al no poder sintetizar tirosina a partir de la Phe, va a presentar concentraciones muy bajas de este aminoácido en sangre principalmente en ayuno. Sin embargo, luego de la ingesta de fórmulas libres de Phe, inmediatamente estos niveles alcanzan un pico máximo, por lo que la suplementación de este aminoácido puede ocasionar elevadas concentraciones de tirosina en sangre (Wegberg et al., 2017).

Desde un inicio las fórmulas libres de Phe se comenzaron a suplementar con tirosina, proporcionando del 9 al 11% solamente de tirosina, en relación a sus L-aminoácidos totales (aminoácidos que forman las proteínas en el cuerpo), lo que es equivalente a 100 mg de tirosina por gramo de proteína. Esto representa casi el doble de la cantidad de tirosina que se encuentra en la leche materna, y de esta manera supera la cantidad recomendada de la dieta normal (Wegberg et al., 2017).

Hasta la actualidad no existen estudios que indiquen la cantidad óptima de tirosina que se debe proporcionar a un paciente con PKU. Según las Directrices europeas para la fenilcetonuria, indican que la suplementación extra con tirosina, no siempre es necesaria en el tratamiento (nivel de evidencia B), sin embargo, mencionan que la suplementación con tirosina puede contribuir en la mejora del desempeño neurológico del paciente con PKU (Remington & Smith, 2021; Wegberg et al., 2017).

En la tabla 11, se muestra la recomendación diaria de tirosina en pacientes con PKU para diferentes grupos etarios.

Tabla 11. Recomendaciones diarias de Tirosina en pacientes con PKU

EDAD	Tirosina (mg/d)
0 – 3 meses	1100 – 1300
3 – 6 meses	1400 – 2100
6 – 9 meses	2500 – 3000
9 – 12 meses	2500 – 3000
1 – 4 años	2800 – 3500

Fuente: (López et al., 2018).

Interacciones fármaco – alimentos

No se han hecho investigaciones sobre posibles interacciones fármaco – alimento, ergo, se deben hacer evaluaciones clínicas regulares para medir y monitorizar la Phe y tirosina en sangre (Agencia Europea de Medicamentos, 2013).

Hasta la actualidad no se conocen ni se han investigado otros tratamientos además del nutricional y la suplementación, que ayuden al manejo de la fenilcetonuria.

Prevención

Prevención antes y durante el embarazo. Asesoramiento genético

Para pacientes con fenilcetonuria que estén considerando quedar embarazadas o ya se encuentran en estado de gestación se recomienda que sigan una dieta baja en fenilalanina. Las mujeres pueden prevenir defectos de nacimiento si se adhieren a una dieta baja en este aminoácido antes de embarazarse. Incluso las mujeres que presenten fenilcetonuria leve tienen gran probabilidad de tener hijos con esta patología (Demczko, 2018).

En el caso de existir integrantes en alguna de las familias por parte del padre o de la madre que padezcan de esta enfermedad, se recomienda consultar a un médico

experto en genética antes de concebir para entender si existe la posibilidad de que el bebé nazca con esta condición o cómo este defecto congénito podría ser heredado (Demczko, 2018).

Tabla 12. Recomendaciones específicas para la ingesta de proteínas, fenilalanina y tirosina para mujeres embarazadas con PKU

	Fenilalanina (mg/día)	Tirosina (mg/día)	Proteínas (g/kg)
Trimestre 1	265 - 770	6,000 - 7,600	≥ 70
Trimestre 2	400 - 1, 650	6,000 - 7,600	≥ 70
Trimestre 3	700 - 2,275	6,000-7,600	≥ 70
Lactancia	700 - 2, 275	6,000-7,600	≥ 70

Fuente: (Vockley et al., 2013).

Preguntas frecuentes de padres

- ¿Qué es la PKU?

Es un trastorno metabólico que se hereda. El cuerpo no tiene la enzima fenilalanina que es la encargada de metabolizar el aminoácido fenilalanina.

Normalmente, este se descompone en tirosina. En pacientes con PKU, la fenilalanina se acumula en la sangre y pasa al cerebro, donde es tóxico causando daños irreversibles.

- ¿Qué tan grave es la PKU?

La PKU se vuelve grave únicamente cuando no ha sido tratada a tiempo, es decir, dentro de las primeras semanas de vida.

- ¿Estará bien mi hijo?

Si el niño empieza el tratamiento en las primeras semanas de vida y sigue una dieta libre de fenilalanina de forma estricta, podrá tener una vida normal, y no verse limitado intelectual o físicamente.

- **¿Se puede curar la PKU?**

No se conoce ninguna cura en la actualidad, pero esta enfermedad se puede controlar mediante un aporte nutricional y suplementación adecuada dado por un inicio oportuno del tratamiento.

- **¿Cuáles son los riesgos de no tratar a mi hijo a tiempo?**

El riesgo comúnmente encontrado es que desarrolle discapacidades intelectuales, y complicaciones neurológicas y neuropsicológicas. Entre más se demore en iniciar el tratamiento, los riesgos son mayores.

- **¿Existe algún medicamento que pueda servir en el tratamiento de PKU?**

El riesgo comúnmente encontrado es que desarrolle discapacidades intelectuales, y complicaciones neurológicas y neuropsicológicas. Entre más se demore en iniciar el tratamiento, los riesgos son mayores.

- **¿Cómo es el tratamiento para la PKU?**

El principal tratamiento es tener una dieta estrictamente baja en fenilalanina, es decir, libre de alimentos proteicos de origen animal, como carne y lácteos, frutos secos, entre otros; de ser posible acompañar al paciente con alguna fórmula libre de fenilalanina. Además, el niño debe estar en constante chequeo de valores plasmáticos para evitar cualquier complicación.

- **¿Hay efectos secundarios de la dieta libre de fenilalanina?**

Una dieta restrictiva puede provocar estrés y ansiedad, pero si está realizada de forma correcta no debe suponer ningún efecto físico en el cuerpo.

- **¿Los síntomas desaparecen después del tratamiento?**

Realmente no debería haber síntomas si el tratamiento fue oportuno. Sin embargo, si deja de seguir una correcta dieta, estos pueden aparecer.

- **¿Se puede detectar de manera precoz?**

Se la detecta mediante el tamizaje neonatal, prueba de talón.

- **¿La dieta que se sigue, es dura?**

De hecho, los niños con PKU pueden ingerir una variedad de alimentos como frutas y verduras y alimentos sin gluten que puedan sustituir a los cereales.

- **¿Cómo se puede calcular una dieta libre de fenilalanina?**

Lo mejor es consultarlo con un especialista. Para calcular la cantidad de fenilalanina de los alimentos se debe recurrir a tablas de composición de alimentos que posee cada país.

- **¿Un paciente PKU debe llevar una vida diferente?**

Puede y debe llevar una vida totalmente normal. Solo no debe salirse del plan alimenticio, por el resto, puede ser como cualquier otro niño.

- **¿Un niño puede comer golosinas, helados?**

Si el producto contiene azúcar normal, no hay problema. Si el producto está endulzado con aspartamo o contiene ingredientes ricos en fenilalanina, se desaconseja su consumo.

- **¿Si come algún alimento no permitido un día, pasa algo?**

Esta enfermedad necesita un control estricto sobre la alimentación; sin embargo, si un día aislado transgredió la dieta no pasará nada. Tener en cuenta que, si siguen estas transgresiones, los valores plasmáticos de fenilalanina incrementan de forma considerable, sin se mantienen en el tiempo, si pueden aparecer problemas neurológicos.

- **¿Un niño con PKU puede ser amamantado?**

Totalmente, siempre y cuando se vigile los valores de fenilalanina en sangre.

- **¿Puede practicar deportes?**

Sí. Hay que observar los requerimientos y ofrecer aportes energéticos extras, que pueden ser a base de líquidos azucarados con electrolitos.

- **¿Los niños PKU son físicamente diferentes al resto?**

No hay diferencias físicas entre los niños; ambos grupos se ven normales.

- **¿Por qué es necesario las pruebas neurológicas a pesar de estar ya controlada la enfermedad?**

A pesar de que el niño siga una correcta dieta, se pueden presentar manifestaciones neurológicas anormales, aunque en menor medida (temblores, alteraciones de la sustancia blanca cerebral en la adolescencia). Estas pruebas sirven para detectar cualquiera de estas anomalías a tiempo y hacer reajustes en la dieta de ser necesarios.

- **¿Se debe analizar algo más que los niveles de fenilalanina?**

Se debe tener un control de otros aminoácidos, vitaminas y minerales; en vista de que algunos de estos se encuentran deficientes en los pacientes PKU, sobre todo en aquellos con mal control dietético.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el afán de crear contenido actual sobre el manejo nutricional de la fenilcetonuria en el país, la presente guía fue elaborada en base a una serie de recomendaciones e información basada en evidencia científica, la cual fue obtenida de bibliografía proveniente de países latinoamericanos, consensos mundiales y reconocidos autores con gran práctica en el ámbito del control metabólico, razón por la cual se decidió tomar dichas recomendaciones por sobre otras.

Para las pautas de tratamiento nutricional tanto de inicio como de seguimiento se seleccionaron aquellas dirigidas a la población pediátrica las cuales se obtuvieron de fuentes como “Tratamiento dietético nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria en 1º, 2º y 3er nivel de atención”, elaborado en la ciudad de México, debido a que presenta información sustentada con niveles de evidencia y grados de recomendación (tabla 5) (Arriola et al., 2016).

Por otro lado, para la inclusión de la lista de alimentos se utilizaron guías como “ PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines”, detallada por MacDonald y cols, donde se muestra la aplicación práctica del tratamiento dietético de las guías europeas de la PKU para la selección de información sobre los alimentos permitidos, ya que cuenta con una amplia lista, de los cuales varios de estos se encuentran en Ecuador (MacDonald et al., 2020).

Otra de las herramientas utilizadas en este trabajo fueron las Directrices europeas para la fenilcetonuria, elaboradas bajo un consenso mundial, las cuales están basadas en evidencia y/o en la opinión de expertos. Estas proporcionaron información actualizada y completa sobre la suplementación con tetrahidrobiopterina y tirosina en los pacientes con PKU (Wegberg et al., 2017).

Finalmente, las entrevistas a expertos en el tema fueron de vital importancia ya que brindaron información acerca del uso de las fórmulas libres de fenilalanina que se usan en el país, razón por la cual en esta guía se incluyeron ejemplos de las fórmulas elaboradas por el laboratorio Nutricia (Nutricia, 2013, 2015).

CONCLUSIONES

Al momento el país cuenta con una Guía Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria, la cual no ha sido actualizada en los últimos 7 años, por ello, el principal objetivo de este trabajo fue desarrollar una guía actualizada para el tratamiento nutricional de pacientes lactantes con fenilcetonuria, con el fin de ayudar al personal de salud a que puedan tomar decisiones a partir de la mayor evidencia posible y brinden un tratamiento temprano y de baja variabilidad a sus pacientes para evitar consecuencias clínicas graves e irreversibles. Esto se cumplió a partir de una revisión exhaustiva de literatura actualizada basada en evidencia científica sobre la fenilcetonuria, para conocer el tratamiento nutricional que se lleva a cabo en otros países, tratamientos alternos, nuevas recomendaciones en base a estudios, investigaciones, guías, etc.

Por otro lado, a través de las entrevistas realizadas a tres profesionales expertos en el tratamiento de la fenilcetonuria a nivel nacional, permitió cumplir con las expectativas de tener otros puntos de vista para el desarrollo del material, nuevos temas a investigar, nueva evidencia científica y conocer como se hace el manejo de la enfermedad en los hospitales públicos del Ecuador.

Finalmente, a partir de toda la literatura revisada, se procedió a diseñar el material que se incluyó dentro del producto final que es una Guía digital de práctica clínica nutricional para el manejo y tratamiento de pacientes pediátricos con fenilcetonuria, la cual consta de 19 hojas en formato A4 (38 carillas), que contiene información científica relevante sobre qué es la fenilcetonuria, antecedentes, etiología, fisiopatología, tratamiento nutricional, tratamiento farmacológico, preguntas frecuentes de padres de familia, etc., la cual se aspira pueda ser utilizada por el personal de salud como una ayuda para el tratamiento de pacientes pediátricos con esta enfermedad.

RECOMENDACIONES

Para finalizar, se sugieren algunas recomendaciones en base al material expuesto con anterioridad. Al ser una patología cuyo principal tratamiento es el dietético, es imprescindible estar en constante actualización, por lo que dentro de unos años este material bibliográfico debe ser revisado y puesto a consideración de quien amerite.

Si bien es cierto, la guía está diseñada para ser usada dentro de un entorno hospitalario por el personal de salud correspondiente, esta podría ser utilizada a su vez por médicos, pediatras y/o nutricionistas en consulta privada que necesiten una pauta en el manejo nutricional de los pacientes con fenilcetonuria.

En el caso de ser necesario, se puede utilizar este material como referencia para la elaboración de material educativo. Siempre y cuando su objetivo sea servir de apoyo a las personas que presenten un diagnóstico positivo a la patología. Teniendo en cuenta los temas principales y de interés para el público diana, y adaptando su contenido a un lenguaje simple y entendible para el lector.

La guía nutricional para pacientes con PKU aborda en su mayoría el tratamiento para niños recién nacidos, lactantes y niños pequeños; por ende, se recomienda que se consulten otras guías similares para el tratamiento dietético de adolescentes y adultos. Obteniendo así un material más completo para ser usado por los especialistas, brindando un tratamiento integral.

REFERENCIAS

- Agencia Europea de Medicamentos. (2013). *Ficha técnica de Kuvan* (pp. 1–25).
- Almeida, B. N. de F., Laufer, J. A., Mezzomo, T. R., Shimada, N. C., Furtado, I. H. F., Dias, M. R. M. G., & Pereira, R. M. (2020). Nutritional and metabolic parameters of children and adolescents with phenylketonuria. *Clinical Nutrition ESPEN*, 37, 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.03.024>
- Amieva, M., Ibarra, I., Belmont, L., Fernández, C., Guillén, S., Monroy, S., & Hernández, A. (2011). Historia de la fenilcetonuria. *Acta Pediatr Mex*, 32(5), 281–286. www.nietoeditore.com.mx
- Aragón, M., & Marcos, E. (2009). Fórmulas lácteas especiales. Indicaciones. *Farmacia Profesional*, 23(2), 58–63. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-formulas-lacteas-especiales-indicaciones-13134177>
- Arriola, M., Arriaga, J., Pérez, G., López, L., Viniegra, A., Sepulveda, A., Madrazo, M., González, J., Salamanca, F., Ortega, C., Borja, V., Cervantes, M., Rodríguez, R., Díaz, M., & Mucha, R. (2016). *Tratamiento dietético nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria en 1º, 2º y 3er nivel de atención*.
- Baladia, E., & Basulto, J. (2008, April 11). *Sistema de clasificación de los estudios en función de la evidencia científica. Dietética y Nutrición Aplicada Basadas en la Evidencia (DNABE): una herramienta para el dietista-nutricionista del futuro*. *Actividad Dietética*. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-nutricion-humana-dietetica-283-pdf-13125097>
- Barrera, L., & Rodriguez, F. (2020). *Instituto de Errores Innatos del Metabolismo/Loeim/Fenilcetonuria*. https://www.javeriana.edu.co/ieim/cartillas/fenilcetonuria_2.htm#
- Bravo, P., Raimann, E., Cabello, J. F., Arias, C., Peredo, P., Castro, G., Hamilton, V.,

- Campo, K., & Cornejo, V. (2015). ¿Qué debe saber el pediatra de las hiperfenilalaninemias? *Rev Chil Pediatr*, *86*(3), 214–218.
<https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.06.006>
- Burlina, A., Cazzorla, C., Massa, P., Loro, C., Gueraldi, D., & Burlina, A. (2020). The Impact of a Slow-Release Large Neutral Amino Acids Supplement on Treatment Adherence in Adult Patients with Phenylketonuria. *Nutrients*, *12*(7), 2078.
<https://doi.org/10.3390/nu12072078>
- Calle, B., Calle, A., Quito, P., Chasi, M., & Hurtado, J. (2014). Manifestaciones Neurológicas en pacientes pediátricos con Fenilcetonuria. Revisión bibliográfica. *Revista de La Facultad de Ciencias Médicas*, *32*(Revisión Bibliográfica), 87–98.
<https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/881/779>
- Cleary, M., & Skeath, R. (2019). Phenylketonuria. In *Paediatrics and Child Health (United Kingdom)* (Vol. 29, Issue 3, pp. 111–115). Churchill Livingstone.
<https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.01.001>
- Cornejo, V., Castro, G., Fernández, E., Cabello, J. F., Raimann, E., De la Parra, A., Katherine, B., Arias, C., Peredo, P., Valiente, A., & Colombo, M. (2012). Modelo chileno de seguimiento a largo plazo para fenilcetonuria (PKU). *Acta Pediatrica de Mexico*, *33*(6), 301–307.
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=90475433&lang=es&site=ehost-live>
- Cornejo, V., Manríquez, V., Colombo, M., Mabe, P., Jiménez, M., De La Parra, A., Valiente, A., & Raimann, E. (2003). Phenylketonuria diagnosed during the neonatal period and breast feeding. *Revista Medica de Chile*, *131*(11), 1280–1287.
<https://doi.org/10.4067/S0034-98872003001100008>
- Cornejo, V., & Raimann, E. (2004). Diagnóstico, clínica y tratamiento de la

- fenilketonuria (PKU). *Revista Chilena de Nutrición*, 31(1), 25–30.
<https://doi.org/10.4067/S0717-75182004000100003>
- Degano, A., Lardone, R., & Irazoqui, F. (2015). Hiperfenilalaninemia y Fenilcetonuria. *CIQUIBIC*, 1–22. <https://qbpatologica.files.wordpress.com/2015/07/2015-fenilcetonuria.pdf>
- Demczko, M. (2018). *Fenilcetonuria (PKU)*. Manual MSD Versión Para Profesionales. <https://www.msmanuals.com/es/professional/pediatría/trastornos-hereditarios-del-metabolismo/fenilcetonuria-pku>
- Fiestas, F., Pimentel, P., Picasso, M., Rojas, F., & Morales, M. (2016). Uso de fórmula nutricional libre de fenilalanina en pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria. In *Seguro Social de Salud de Perú*.
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_032_SDEPFYOTS_DETS.pdf
- García, N., Hernández, J., Londoño, M., & Muriel, R. (2018). Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa: espectro clínico y estado actual del diagnóstico en Colombia. *Revista Biosalud*, 17, 49–64. <https://doi.org/10.17151/biosa.2018.17.1.6>
- González, I. (2005). *Importancia del conocimiento de la enfermedad Fenilcetonuria y su tratamiento, en los pacientes y sus familias*. Universidad de Belgrano.
- Guerrero, V., Muñoz, J., Olalla, N., & Egüez, P. (2015). *Proyecto de Tamizaje Metabólico Neonatal – Ministerio de Salud Pública*.
<https://www.salud.gob.ec/proyecto-de-tamizaje-metabolico-neonatal/>
- Guillén, S., & Vela, M. (2011). Actualidades en el tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. *Acta Pediátrica de México*, 32(2), 107–114.
<https://www.redalyc.org/pdf/4236/423640328005.pdf>
- Gundorova, P., Zinchenko, R. A., Makaov, A. K., & Polyakov, A. V. (2017). The

- spectrum of mutations in the PAH gene in patients with hyperphenylalaninemia from the Karachay-Cherkess Republic. *Russian Journal of Genetics*, 53(7), 813–819. <https://doi.org/10.1134/S1022795417070043>
- Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burton, B. K., Carducci, C., Chiesa, A. E., Christodoulou, J., Đorđević, M., Desviat, L. R., Eliyahu, A., Evers, R. A. F., Fajkusova, L., Feillet, F., Bonfim-Freitas, P. E., Gizewska, M., Gundorova, P., Karall, D., Kneller, K., ... Blau, N. (2020). The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *American Journal of Human Genetics*, 107(2), 234–250. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.06.006>
- Hospital San Joan de Déu. (2015). *Guía metabólica Fenilcetonuria*. <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/ecm/fenilcetonuria-pku>
- Hospital Sant Joan de Déu. (2014). *Genética de la fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia - Guía metabólica*. <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/ecm/fenilcetonuria-pku/info/genetica-fenilcetonuria-hiperfenilalaninemia?enfermedad=80>
- Inwood, A., Lewis, K., Wiley, V., Mitchell, A., Thompson, S., Sweeney, A., Elliott, A., Rutledge, C., & Fletcher, J. (2017). *Australasian consensus guidelines for the management of phenylketonuria (PKU) throughout the lifespan*.
- López, L., Vergara, M., & Guillén, S. (2018). Which aspects should be considered when starting with the Phenylketonuria diet? *Acta Pediátrica de México*, 39, 66–74.
- MacDonald, A., Wegberg, A., Ahring, K., Beblo, S., Bélanger, A., Burlina, A., Campistol, J., Coşkun, T., Feillet, F., Gizewska, M., Huijbregts, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A., Rocha, J., Rocha, J., Romani, C., Trefz, F., & Van Spronsen, F. (2020). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. In *Orphanet Journal of Rare Diseases* (Vol. 15, Issue 1). BioMed Central Ltd.

<https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y>

MacLeod, E. L., & Ney, D. M. (2010). Nutritional management of phenylketonuria.

Annales Nestle, 68(2), 58–69. <https://doi.org/10.1159/000312813>

Malaver, F., Alméciga, J., Monsalve, S., Echeverri, O., Guevara, J., Zuluaga, E.,

Cordoba, H., & Barrera, L. (2009). Plasma amino acid quantification using High Performance Liquid Chromatography. In *Acta Bioquím Clín Latinoam* (Vol. 43, Issue 4).

Manta, P., & Schulpis, K. (2018). Phenylketonuria Dietary Management and an

Emerging Development. *Journal of The Academy of Nutrition and Dietetics*.

<https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.05.020>

Martín, E. (2020, January 3). “*Muchos pacientes con PKU dejan su dieta ya en la*

adolescencia” - *Gaceta Médica*. <https://gacetamedica.com/investigacion/muchos-pacientes-con-pku-dejan-su-dieta-ya-en-la-adolescencia-112379094/>

Ministerio de Salud Pública de Chile. (2008). *Manual del programa nacional de*

alimentación complementaria para niños y niñas con fenilcetonuria.

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2013). *Diagnóstico y tratamiento nutricional*

del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria.

<https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/Guía-de-fenilcetonuria.pdf>

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2014). *Proyecto de Tamizaje Metabólico*

Neonatal.

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2017). *Tamizaje Metabólico Neonatal*.

Moradi, P., Sarraf, B. S., Khamnian, Z., Dolatkhah, R., Hadi, S., Ghafari, D., &

Dastgiri, S. S. (2016). Distribution Occurrence of Phenylketonuria in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Depiction of Health*, 6(4), 1–12.

Nutricia. (2013). *PKU Nutricia Infant*.

<http://www.nutricia.com.ar/metabolicos/metabolicos-pku-anamix-infant.html>

Nutricia. (2015). *PKU Anamix Junior*. <http://www.nutricia.es/productos/pku-anamix-junior/>

Ormazábal, A., Artuch, R., Vilaseca, M., García, À., & Campistol, J. (2004).

Mecanismos de patogenia en la fenilcetonuria: alteraciones del metabolismo de los neurotransmisores y del sistema antioxidante. *Revista de Neurología*, 39(10), 956.

<https://doi.org/10.33588/rn.3910.2004221>

Ortiz, A., & Villacís, B. (2015). *Evaluación del desempeño del Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal del Ministerio de Salud Pública del Ecuador en el periodo comprendido desde enero a noviembre del 2014*.

Rasner, M., Vomero, A., Varacchi, C., Peluffo, G., Giachetto, G., & Kanopa, V. (2014).

Fenilcetonuria. Descripción de un caso clínico. *Arch Pediatr Urug*, 28–33.

<http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v85n1/v85n1a06.pdf>

Remington, T., & Smith, S. (2021). Tyrosine supplementation for phenylketonuria.

Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021(1), 18.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001507.pub4>

Shoraka, H. R., Haghdoost, A. A., Baneshi, M. R., Bagherinezhad, Z., & Zolala, F.

(2020). Global prevalence of classic phenylketonuria based on neonatal screening program data: Systematic review and meta-analysis. In *Korean Journal of Pediatrics* (Vol. 63, Issue 2, pp. 34–43). Korean Pediatric Society.

<https://doi.org/10.3345/kjp.2019.00465>

Singh, R. H., Rohr, F., Frazier, D., Cunningham, A., Mofidi, S., Ogata, B., Splett, P. L.,

Moseley, K., Huntington, K., Acosta, P. B., Vockley, J., & Van Calcar, S. C.

(2014). Recommendations for the nutrition management of phenylalanine

hydroxylase deficiency. In *Genetics in Medicine* (Vol. 16, Issue 2, pp. 121–131).

- Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.179>
- Soltanizadeh, N., & Mirmoghtadaie, L. (2014). Strategies Used in Production of Phenylalanine-Free Foods for PKU Management. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(3), 287–299. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12057>
- The Medical Biochemistry Page. (2020). *Phenylketonuria: PKU*. <https://themedicalbiochemistrypage.org/phenylketonuria/>
- Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K., Frazier, D. M., Mitchell, J., Smith, W. E., Thompson, B. H., & Berry, S. A. (2013). *Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline*. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.157>
- Wegberg, A., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger, A., Blau, N., Bosch, A., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Gizewska, M., Huijbregts, S., Kearney, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A., Rijn1, M., Trefz, F., Walter, J., & Spronsen, F. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Journal of Rare Diseases - Orphanet*, 12, 1–56. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>
- Williams, R., Mamotte, C., & Burnett, J. (2008). Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *The Clinical Biochemist. Reviews*, 29(1), 31–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18566668>
- Women's & Children's Hospital. (2017). Low Protein Diet for Phenylketonuria (PKU). *Women's & Children's Hospital*, 1–19. https://doi.org/10.1007/8904_2011_31

ANEXO A: Preguntas de entrevista a expertos

Romina Vizuite, nutricionista del Hospital Baca Ortiz

1. *¿El Hospital Baca Ortiz tiene varios casos de fenilcetonuria?*

Los pacientes con PKU no tienen buen pronóstico. Hay niños que viven en Latacunga, uno de ellos tiene 11 años y es visto por el Baca Ortiz

2. *¿Cómo tratan a los pacientes con diagnóstico de PKU en el Ecuador?*

Para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad se utiliza la Guía de Práctica Clínica (GCP) del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria, misma que fue creada por el Ministerio de Salud en 2013 – 2014. Además, se hace un manejo multidisciplinario.

3. *Si se detectan a tiempo la enfermedad ¿Cómo se maneja el hospital en estos casos?*

Si se detecta a tiempo se hace interconsultas al departamento de gastroenterología, nutrición, endocrinología y psicología.

4. *¿El hospital ofrece fórmulas para la suplementación o cada individuo debe comprarlo afuera?*

El hospital ofrece las fórmulas y son de manera gratuita.

5. *¿Cómo se hace el seguimiento a los pacientes PKU?*

El seguimiento es mensual si los pacientes viven en Quito. En el caso de no pertenecer a este cantón, se sigue cada 3 meses y se proporciona fórmulas para este tiempo, ya que se entiende que viven lejos y no pueden venir al hospital a cada momento.

Mónica Villar, coordinadora de la carrera de Nutrición y Dietética de la Universidad San Francisco de Quito

1. *¿Cuál considera que es el mejor método para estimar el requerimiento calórico total en infantes con PKU?*

Para el cálculo del requerimiento calórico es importante conocer la edad y el estado nutricional del niño. Existen pautas para el cálculo de calorías de acuerdo con la edad en donde se recomiendan calorías proteínas y los aminoácidos Fenilalanina y Tirosina. Es importante seguir estas pautas.

2. *¿Qué consideraciones sería importante tomar en cuenta al momento de aportar los hidratos de carbono en la dieta de un infante con PKU?*

Es importante aportar con la cantidad adecuada de CHO ya que permite que las proteínas sean bien utilizadas. Los CHO estimulan la secreción de insulina permitiendo que los aminoácidos se movilicen para síntesis de proteínas. Por tanto, mayor retención de Nitrógeno.

3. *¿Qué consideraciones sería importante tomar en cuenta al momento de aportar las grasas en la dieta de un infante con PKU?*

Las grasas se entregan en forma normal en los menores de 1 años ya que la Leche materna aporta grasas esenciales y colesterol además que las formulas especiales también contienen estos nutrientes. Sin embargo, hay que considerar lograr un aporte adecuado en los niños más grandes ya que los alimentos que reciben son en su mayoría de origen vegetal. Se debe suplementar con ácidos grasos esenciales para evitar menor desarrollo visual y neurológico. ácido araquidónico (AA), docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA).

Juan Galarza Brito, genetista clínico

1. *¿Usted tiene conocimiento cual puede ser nuestro referente para el tratamiento nutricional de los pacientes con fenilcetonuria?*

El mejor referente que considero para el tratamiento nutricional de mis pacientes, es el INTA de Chile, ya que tiene información actualizada y cada vez existen más estudios sobre temas de interés.

2. *Aquí en Ecuador, ¿utilizan algún tipo de dietario para el manejo nutricional del paciente con fenilcetonuria?*

Aquí en el Hospital Baca Ortiz y si se lleva a cabo alguna consulta privada, se utiliza el dietario del INTA, que es muy completo y al ser un país de América Latina, tiene muchos alimentos parecidos a los nuestros.

3. *¿Todos los hospitales del Ecuador ya sean públicos o privados, atienden casos de fenilcetonuria?*

No, está normalizado a nivel nacional que solo ciertos hospitales atiendan a pacientes con esta enfermedad, por ejemplo, aquí en la provincia de Pichincha, el único hospital que trata pacientes con PKU es el hospital público Baca Ortiz y en la ciudad de Cuenca en cambio solo recibe pacientes con PKU el Hospital Vicente Corral Moscoso. Los otros hospitales ya sean públicos o privados, deben derivar este tipo de casos a dichos hospitales.

4. *Aquí en el país, ¿el tratamiento del paciente con PKU lo lleva a cabo un genetista o un nutricionista?*

El tratamiento del paciente con PKU se lo lleva a cabo con un equipo multidisciplinario, en donde interaccionamos médicos genetistas, nutricionistas, psicólogos, enfermeros, neurólogos y muchas veces gastroenterólogos.

5. *¿Usted tiene conocimiento si el hospital Baca Ortiz les proporciona las fórmulas libres de fenilalanina a los pacientes con PKU o ellos tienen que conseguirlas en otro lado?*

No, efectivamente el hospital es el encargado de entregar las fórmulas exentas de fenilalanina a sus pacientes, ya que, al no tenerlas en el mercado nacional, deben ser importadas de otros países.

ANEXO B: Complicaciones neurológicas y neuropsicológicas

Neurológicas

- Retraso del desarrollo psicomotor
- Retraso del crecimiento
- Microcefalia
- Trastornos del aprendizaje
- Crisis convulsivas
- Trastorno del lenguaje
- Discapacidad intelectual irreversible

Neuropsicológicas

- Irritabilidad
- Trastorno de déficit de atención con posible hiperactividad
- Tendencias destructivas
- Auto mutilaciones
- Impulsividad
- Se han reportado ataques incontrolables de agresividad y aislamiento social
- Autismo
- Trastornos del sueño
- Coeficiente intelectual inferior

Recomendaciones para la evaluación

- Evaluar cada dos meses en los 2 primeros años y luego 2 veces cada año.
- Se debe medir el desarrollo psicomotor, detectar deficiencias y estimulación precoz.
- Evaluar 6, 12, 18, 24 y 36 meses, luego será al año.
- Usar la escala de Bayley en niños con menos de 36 meses de edad y niños mayores. La prueba de GIPSY para preescolares y de WISC-R en escolares y adolescentes.

Fuente: (Calle et al., 2014; Ministerio de Salud Pública de Chile, 2008).

**ANEXO C: Referencia de los niveles de evidencia y grado de recomendación
empleados en esta guía**

Nivel de evidencia científica

1++	Meta-análisis (MA), de alta calidad, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer relación causal.
4	Opinión de expertos.

Grado de recomendación

B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
D	Opiniones de expertos. No se han hallado estudios al respecto.

Fuente: (Baladia & Basulto, 2008).

ANEXO D: Frutas y vegetales permitidos

Frutas (≤ 75 mg de fenilalanina / 100 g)

- | | | |
|--------------|---------------|-----------------|
| • Frambuesas | • Uvas | • Limón |
| • Cerezas | • Guayaba | • Higo |
| • Nísperos | • Melocotones | • Ciruela pasas |
| • Melón | • Pera | • Arándanos |
| • Nectarinas | • Sandía | • Grosellas |
| • Aceitunas | • Manzana | • Granada |
| • Naranjas | • Kiwi | • Limas |
| • Toronja | • Plátanos | • Mandarinas |
| • Mango | • Membrillo | • Piña |
-

Vegetales (≤ 75 mg de fenilalanina / 100 g)

- | | | |
|-----------------|--------------|-------------------------------|
| • Aguacate | • Calabaza | • Lechuga |
| • Alcachofa | • Repollo | • Tomate |
| • Endibia | • Zanahoria | • Camote |
| • Berenjena | • Alcaparras | • Puré de tomate |
| • Maíz | • Pimientos | • Berro |
| • Ajo de hinojo | • Rábanos | • Mostaza |
| • Frijoles | • Cebolleta | • Calabacín |
| • Pepinillos | • Apio | • Perejil y todas las hierbas |
| • Remolacha | • Puerro | |
-

Fuente: (MacDonald et al., 2020).

ANEXO E: Alimentos con bajo contenido proteico que pueden administrarse sin restricción en la dieta por bajo contenido de fenilalanina

Grupo de alimentos	Ejemplos
Frutas y vegetales	Contienen ≤ 75 mg/100 g
Grasas	Generalmente, las grasas que se untan contienen ≤ 1 g/100 g Mantequilla, margarina, ghee y aceites vegetales
Azúcar	Contienen ≤ 25 mg Phe/100 g Azúcar, glucosa, mermelada, miel, miel de maple, miel de caña, sorbetes de fruta y dulces
Hierbas/especias	Todas las hierbas, especias y sazoadores pueden ser incorporados de manera libre
Bebidas	Agua, limonada, bebidas gaseosas, jugos de fruta, té de frutas, té negro, té verde, agua mineral. Ninguna de estas bebidas debe contener aspartame
Bebidas vegetales	Cualquier bebida que contenga $> 0,1$ g Phe/100 ml debe cuantificarse
Otros	Esencia de alimentos y colorantes que son usado en cantidades pequeñas, se pueden administrar sin restricción. Esencia de vainilla, de menta.

Fuente: (MacDonald et al., 2020).

ANEXO F: Comparación fórmulas PKU Anamix Infant y PKU Anamix Junior

	Fórmula para recién nacidos e infantes PKU <i>Anamix Infant</i>	Fórmula para niños, adolescentes y adultos PKU <i>Anamix Junior</i>
	<i>Por 100 g de polvo</i>	<i>Por 100 g de polvo</i>
Calorías (kcal)	457	367
Equivalentes de proteína (g)	13,1	28
Lípidos (g)	23	12,5
Carbohidratos (g)	49,5	30
Ácido linoleico (mg)	4100	-
DHA	0,07	0,18

Fuente: (Nutricia, 2013, 2015).

ANEXO G: Nivel de evidencia y grado de recomendación para micronutrientes

Nivel de evidencia científica

- | | |
|-----------|--|
| 4 | Nutricionista debe percatarse de alteraciones en hábitos alimenticios y la disminución de la ingesta de nutrientes al momento de hacer el seguimiento del paciente. |
| 4 | No hay consensos sobre valores de referencia sobre micronutrientes. Actualmente, se usan valores de referencia para la población sana. |
| 2+ | La restricción de ciertos alimentos, como la proteína natural intacta, la poca o nula adhesión al plan dietético, y el escaso o nulo consumo de fórmulas especiales sumado a un plan alimenticio insuficiente aumenta el riesgo de padecer deficiencias nutricionales. |

Grado de recomendación

- | | |
|----------|---|
| D | Se recomienda considerar los siguientes exámenes: ferritina, vitamina D, vitamina B12, ácidos grasos, zinc, cobre, selenio y vitamina A, así como ácido fólico cuando el estado del paciente insinúe ingesta subóptima. |
| D | Se recomienda hacer mediciones de vitamina B12 plasmática para saber el estado del paciente. |
| D | Se recomienda hacer mediciones de folatos séricos y zin para saber el estado del paciente. |
| D | Se recomienda monitorear calcio, fósforo y ácidos grasos esenciales en aquellos pacientes con bajo o nulo apego nutricional. |

Fuente: (Arriola et al., 2016).

**UNIVERSIDAD
SAN FRANCISCO DE QUITO**



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA NUTRICIONAL PARA EL MANEJO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FENILCETONURIA



2021

**BASTIDAS DOMÉNICA, ROBAYO GABRIELA
SANTILLÁN MIKAELA**

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN

OBJETIVOS

1

EL MUNDO DE LA PKU

- 1.1 ¿Qué es la fenilcetonuria?
- 1.2 Etiología
- 1.3 Fisiopatología
- 1.4 Signos y síntomas
- 1.5 Complicaciones neurológicas y neuropsicológicas

2

DIAGNÓSTICO

- 2.1 ¿Cómo se hace el diagnóstico?
- 2.2 Cribado metabólico neonatal
- 2.3 Clasificación

3

TRATAMIENTO NUTRICIONAL

- 3.1 Tratamiento nutricional de inicio
- 3.2 Dieta recomendada en los pacientes con PKU
- 3.3 Alimentos recomendados para la prescripción (bajo contenido de Phe)
- 3.4 Fórmulas especiales para PKU
- 3.5 Recomendaciones de micronutrientes
- 3.6 Seguimiento nutricional
 - 3.6.1 Niñez temprana
- 3.7 Seguimiento bioquímico
- 3.8 ¿Cómo se diagnostica la falla del tratamiento de la PKU?

4

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- 4.1 Importancia de la fármaco-nutrición en pacientes PKU
- 4.2 Suplementación
 - 4.2.1 Suplementación con tetrahidrobiopterina
 - 4.2.2 Suplementación con tirosina
- 4.3 Interacciones fármaco - alimento

5

PREVENCIÓN

- 5.1 Prevención antes y durante el embarazo y asesoramiento genético

6

PREGUNTAS FRECUENTES DE PADRES

7

REFERENCIAS



INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria, también conocida por sus siglas en inglés como PKU, es un error innato del metabolismo poco frecuente, en el cual, el organismo humano no es capaz de descomponer un aminoácido esencial como es la fenilalanina y se acumula (Rasner et al., 2014). Este trastorno aparece cuando hay una deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, que es indispensable para metabolizar la fenilalanina en tirosina (Williams, Mamotte, & Burnett, 2008).

El tratamiento de esta patología debe basarse en intervenciones nutricionales y farmacológicas para reducir la concentración de fenilalanina y aportar tirosina, ya que cuando no se trata a tiempo esta enfermedad, la consecuencia es un grave trastorno del desarrollo mental, provocando daños neurológicos, distintos grados de capacidad cerebral y deterioro del sistema nervioso (García, Hernández, Londoño, & Muriel, 2018).

Teniendo en cuenta que la fenilalanina está presente en todos los alimentos fuentes de proteína, el manejo nutricional representa un reto gracias a la gran restricción de alimentos a las que las personas que padecen esta condición deben someterse. Es fundamental que el personal de salud instruya correctamente al paciente sobre el manejo específico de su dieta y cómo suplementarla, ya que el limitar o eliminar el consumo de proteína de la dieta podría derivar en cuadros de desnutrición y un sin número de carencias nutricionales teniendo un impacto negativo en su salud (MacDonald et al., 2020).

JUSTIFICACIÓN

La fenilcetonuria es una afección genética que muchas veces no es diagnosticada a partir del nacimiento del niño, y se ve complicada por la aparición de signos y síntomas propios de la enfermedad que aparecen con la iniciación de la alimentación, ya sea por lactancia materna o el uso de fórmulas infantiles.

Dado que el principal tratamiento de esta enfermedad requiere de una adecuada intervención nutricional y farmacológica, varios países cuentan con guías de práctica clínica dirigidas para el personal de salud o para los pacientes. Al momento el país cuenta con una Guía Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria. Sin embargo, la información de este material no ha sido actualizada en los últimos 7 años, por lo que es importante actualizar los conocimientos sobre el tratamiento de este trastorno, el cual está enfocado de manera especial en el tratamiento dietético, a partir de recomendaciones propuestas por estudios, guías de tratamiento de fenilcetonuria de otros países y nuevas investigaciones.

Este trabajo se realiza con la finalidad de aportar una ayuda para el personal de la salud, principalmente médicos, pediatras, nutricionistas, para la toma de decisiones a partir de la mayor evidencia científica disponible, y que de esta manera se ofrece a los pacientes que padecen de dicho trastorno, un tratamiento integral y de baja variabilidad tanto nutricional como farmacológicamente. Evitando la falla terapéutica, los signos y síntomas, retraso mental y hasta la muerte; ergo poder brindar respuesta a inquietudes tanto del paciente, como de sus familiares, a partir de información científica que respalde la información brindada y el tratamiento entregado.

OBJETIVOS

GENERAL

- Establecer un referente de tratamiento nutricional para el personal de salud ecuatoriano con el fin de orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas para el correcto manejo nutricional de niños con PKU.

ESPECÍFICOS

- Resaltar la importancia del diagnóstico precoz e inicio temprano del tratamiento nutricional en pacientes pediátricos con PKU.
- Describir la intervención nutricional de inicio y seguimiento en el paciente pediátrico con PKU.
- Identificar los alimentos con bajo contenido en fenilalanina que puedan integrarse en la alimentación del bebé.
- Aclarar preguntas frecuentes de padres de familia.

1.1. ¿QUÉ ES LA FENILCETONURIA?

La fenilcetonuria es una afección genética progresiva que puede ir de leve a grave, la cual se transmite por un patrón de herencia autosómico recesivo, en el cual el organismo no es capaz de descomponer un aminoácido esencial como es la fenilalanina (Phe por sus siglas en inglés) (Rasner et al., 2014).

Este trastorno aparece frente a la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH por sus siglas en inglés), que es una enzima hepática indispensable para metabolizar la Phe en tirosina mediante un proceso de hidroxilación (Williams et al., 2008).

Las diferentes formas de PKU o hiperfenilalaninemia son causadas por mutaciones en el gen PAH en el cromosoma 12q22 - 24.1 (Williams et al., 2008).

Estas alteraciones en la hidroxilación de la Phe, son causantes de un aumento de la concentración de Phe en sangre, y a su vez, hay un descenso de la tirosina en los tejidos y fluidos del cuerpo, lo que causa un deterioro del sistema nervioso y daño neurológico (García et al., 2018).

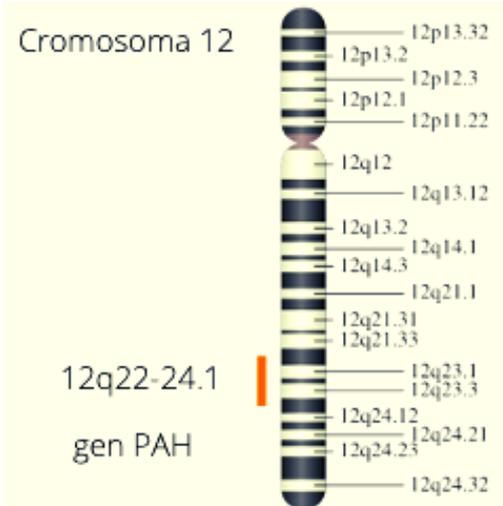
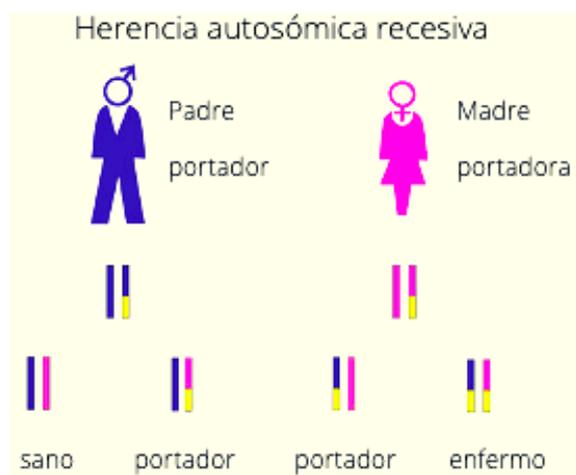


Figura 1. Localización del gen PAH.
Fuente: (Hospital Sant Joan de Déu, 2014)

1.2. ETIOLOGÍA



El modelo mendeliano de la PKU (figura 1), muestra las diferentes probabilidades de transmisión de la enfermedad de padres a hijos (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).

Esto quiere decir que la progeñe de los 2 portadores va a tener una probabilidad del 25% de recibir los dos cromosomas con el gen alterado y que por lo tanto el niño sea portador de fenilcetonuria (Hospital Sant Joan de Déu, 2014).

Figura 2. Modelo de patrón autosómico recesivo para la fenilcetonuria
Fuente: (Hospital Sant Joan de Déu, 2014).

1.3. FISIOPATOLOGÍA

Cuando la concentración de fenilalanina en sangre es superior a los valores normales para la edad y estos se mantiene de forma persistente, se considera que es una hiperfenilalaninemia, esto se debe a la alteración en la reacción enzimática del proceso de hidroxilación de fenilalanina (Degano et al., 2015).

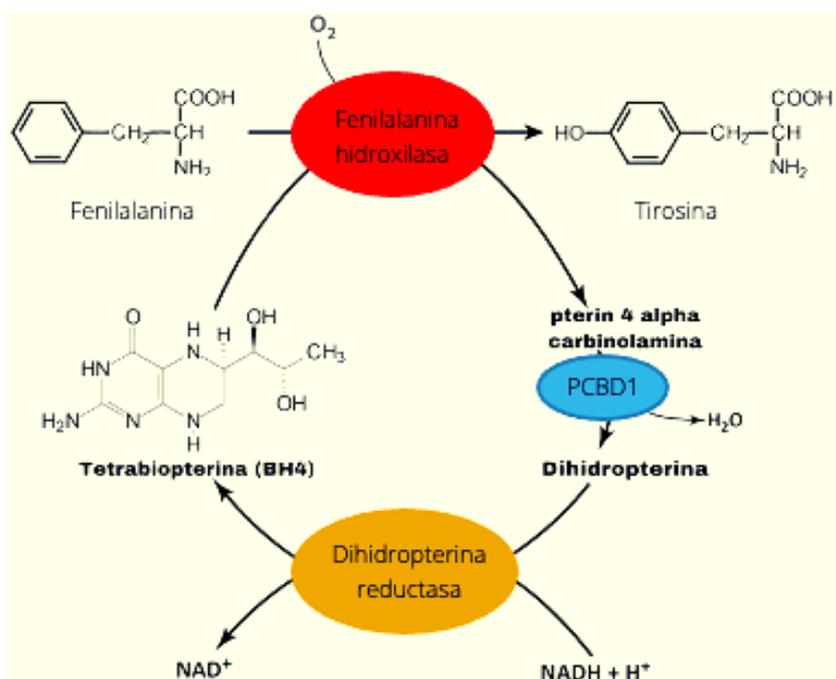
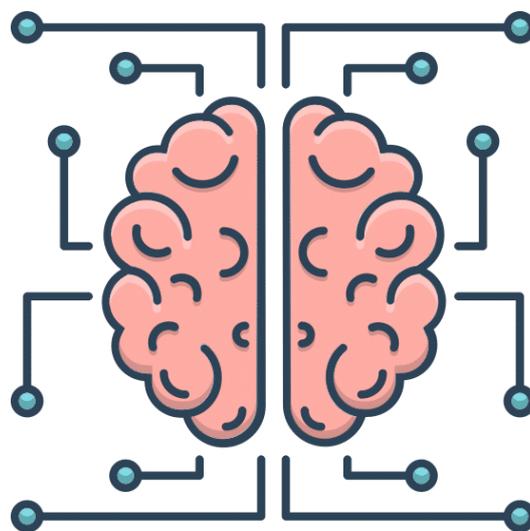


Figura 3. Hidroxilación de fenilalanina a tirosina
Fuente: (The Medical Biochemistry Page, 2020).

La PAH es una enzima encargada de catalizar la hidroxilación de la Phe para convertirla en tirosina (Degano et al., 2015). El mecanismo de hidroxilación de la fenilalanina, se da gracias a dos enzimas, la ya mencionada fenilalanina hidroxilasa (PAH) y la dihidropterina reductasa (DHPR) y a un cofactor no proteico denominado tetrahydrobiopterina (BH4) (Degano et al., 2015).

Cuando la actividad de la enzima fenilalanina hidroxilasa es deficiente, hay una disminución en la producción de tirosina y un aumento de fenilalanina en sangre. Este incremento ocasiona la inhibición competitiva en el transporte de otros aminoácidos a través de las membranas celulares, pasando por la barrera hematoencefálica, lo que aumenta la concentración de fenilalanina en el cerebro (Bravo et al., 2015).



1.4. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Tabla 1: Signos y síntomas

Los signos y síntomas se suelen manifestar desde los primeros meses de vida. Los más comunes son:

- Vómitos
- Dificultad alimentaria
- Irritabilidad
- Hipopigmentación cutánea
- Desinterés por el medio
- Convulsiones
- Olor a humedad en aliento, piel y/u orina,

(Calle et al., 2014; Cornejo & Raimann, 2004).

Cuando el niño es mayor ya se notan graves trastornos de la conducta como:

- Agresividad
- Hiperactividad
- Rabietas
- Conductas autodestructivas
- Actitudes autistas

(Rasner et al., 2014).

Los adultos con PKU llegan a tener deterioro neurológico por desmielinización y regresión intelectual.

Fuente: (Calle et al., 2014; Cornejo & Raimann, 2004; Rasner et al., 2014).

1.5. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS Y NEUROPSICOLÓGICAS

Se sabe que los pacientes diagnosticados con PKU y que son tratados pueden llevar una evolución y desarrollo de manera normal. No obstante, hoy en día se conoce que a pesar de tener un correcto diagnóstico, tratamiento nutricional y buen control bioquímico, algunas personas pueden manifestar problemas neurológicos, intelectuales, neuropsicológicos, dificultad en el aprendizaje y desarrollo psicomotor (Calle et al., 2014).

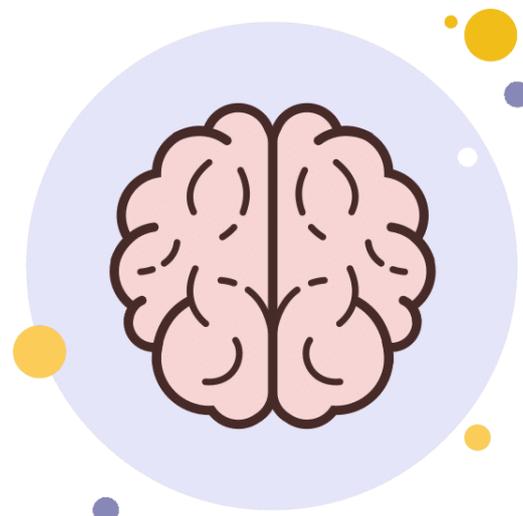


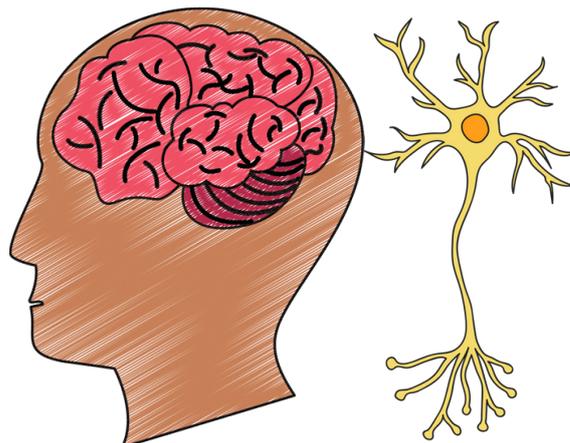
Tabla 2: Complicaciones neurológicas y neuropsicológicas

Neurológicas	Neuropsicológicas
<ul style="list-style-type: none"> • Retraso del desarrollo psicomotor • Retraso del crecimiento • Microcefalia • Trastornos del aprendizaje • Crisis convulsivas • Trastorno del lenguaje • Discapacidad intelectual irreversible 	<ul style="list-style-type: none"> • Irritabilidad • Trastorno de déficit de atención con posible hiperactividad • Tendencias destructivas • Auto mutilaciones • Impulsividad • Se han reportado ataques incontrolables de agresividad y aislamiento social • Autismo • Trastornos del sueño • Coeficiente intelectual inferior

Recomendaciones para la evaluación

Neurológicas	Neuropsicológicas
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar cada dos meses en los 2 primeros años y luego 2 veces cada año. • Se debe medir el desarrollo psicomotor, detectar deficiencias y estimulación precoz. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar 6, 12, 18, 24 y 36 meses, luego será al año. • Usar la escala de Bayley en niños con menos de 36 meses de edad y niños mayores. La prueba de GIPSY para preescolares y de WISC-R en escolares y adolescentes.

Fuente: (Calle et al., 2014; Gobierno de Chile Ministerio de Salud, 2008).



2.1. ¿CÓMO SE HACE EL DIAGNÓSTICO?

El diagnóstico precoz es la clave para prevenir complicaciones neurológicas y motoras, por lo tanto, se recomienda que todos los recién nacidos sean evaluados de 24 a 48 horas después del nacimiento. Dado que valores elevados de fenilalanina no son un indicador definitivo de deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, se recomienda realizar más exámenes como la cromatografía líquida de aminoácidos en orina o plasma para confirmar el diagnóstico de PKU (Vockley et al., 2013).

Según consensos internacionales se determinó que un punto de corte medio para PHE de $130 \mu\text{mol} / \text{l}$ y una relación fenilalanina: tirosina > 3 serían considerados como resultados anormales (Vockley et al., 2013).

Tabla 3: Valores normales de fenilalanina en sangre según edad

Edad	Fenilalanina en sangre ($\mu\text{mol/L}$)	Fenilalanina en sangre (mg/dL)
Recién nacidos	120	$< 2,5$
Infantes	44 - 88	0,7 - 0,13
Niños menores de 12 años	120 - 365	2 - 6
Adolescentes	47 - 73	0,75 - 1,25

Fuente: (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).

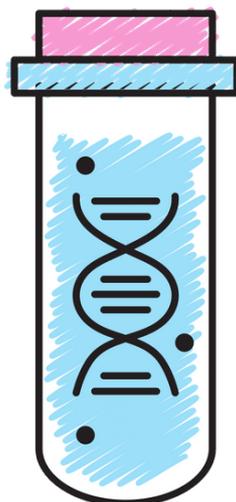


En Ecuador, para el diagnóstico se utilizan los siguientes métodos, los cuales dependerán de la institución donde se vaya a realizar el diagnóstico.

Tabla 4: Pruebas diagnósticas

Prueba de Guthrie	<p>El objetivo principal de esta prueba es conocer las concentraciones de fenilalanina en sangre del paciente.</p> <p>*Es necesario realizar dos pruebas para confirmar y considerar un análisis de transformación de fenilalanina en tirosina para evitar un resultado falso positivo.*</p> <p>Método más utilizado en Ecuador por su facilidad de aplicación y bajo costo.</p>
Cromatografía líquida de alta eficiencia de aminoácidos en orina o plasma	<p>Método que permite cuantificar los aminoácidos presentes en plasma sanguíneo u orina (Malaver et al., 2009).</p> <p>Método estándar para confirmar niveles elevados de PHE en recién nacidos (Vockley et al., 2013).</p>
Determinación de tirosina	<p>Un compuesto fluorescente es creado cuando 1- nitroso-2-naftol interactúa con la tirosina ayudando a cuantificarla.</p>
Biopsia hepática	<p>Tanto la PAH como la dihidrobiopterina pueden ser analizadas en el tejido hepático.</p>
Metabolitos de Pterinas	<p>Método utilizado para detectar desórdenes de BH4 en los cuales los valores de pterinas están alterados en los fluidos biológicos (plasma, orina y líquido cefalorraquídeo).</p>

Fuente: (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).



2.2. CRIBADO METABÓLICO NEONATAL

Ecuador realiza el tamizaje metabólico neonatal cuyo objetivo es la prevención de discapacidades intelectuales, y la muerte precoz de los recién nacidos. Mediante este tamizaje se desea prevenir cuatro enfermedades y sus posibles consecuencias (Guerrero et al., 2015):

1. Hiperplasia suprarrenal → discapacidad intelectual y muerte precoz
2. Hipotiroidismo → discapacidad intelectual
3. Galactosemia → discapacidad intelectual y muerte precoz
4. Fenilcetonuria → discapacidad intelectual



¿Cómo se realiza?

- Se toma una pequeña muestra de sangre capilar (5-6 gotas generalmente del talón)
- Esta muestra se recolecta en papel filtro de algodón 100% puro (tarjeta de Guthrie)
- Se manda a que el laboratorio la analice.



El tamizaje se hace cuando el neonato tiene entre 4 y 28 días de vida. La toma de sangre se hace cuando el recién nacido ha sido alimentado mínimo dos a tres veces desde que nació, así los resultados no se verán sesgados (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017).

En el caso de que el resultado sea positivo se debe realizar la prueba de confirmación en orina o plasma.

Luego se debe dar el tratamiento adecuado a la patología y así poder evitar tanto el daño neurológico, como la reducción de la morbilidad y mortalidad.

La consecuencia de no hacer el cribado neonatal son los graves problemas ocasionando la muerte del recién nacido sin conocer la causa, o el desarrollo de retardo mental severo de manera inmediata (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017).



2.3. CLASIFICACIÓN

Tabla 5: Clasificación clínica de la fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia (HPA) en el recién nacido

Clasificación	Niveles de fenilalanina en sangre	
	$\mu\text{mol/L}$	mg/dL
Hiperfenilalaninemia	120-600	2.5-10
Fenilcetonuria Leve	600-900	10-15
	Tolerancia dietética de Phe: 400 a 600 mg/día	
Fenilcetonuria Moderada	900-1200	15-20
	Tolerancia dietética de Phe: 350 a 400 mg/día	
Fenilcetonuria Clásica	>1200	>20
	Tolerancia dietética de Phe: <250 a 350 mg/día	

Fuente:(Gundorova et al., 2017; Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013)



3.1. TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE INICIO

El inicio del tratamiento de la fenilcetonuria debe empezar lo antes posible, preferiblemente en la primera semana de vida, no más allá de los 10 días.

Dependiendo de los niveles de Phe en plasma, esta debe excluirse inmediatamente de la dieta hasta tener los niveles deseados, entre 1 a 4 mg/dl . A continuación se deberá iniciar un régimen dietético con restricción de PHE (Vockley et al., 2013).

Tabla 6: Tiempo de suspensión del aporte de fenilalanina

Niveles plasmáticos de fenilalanina	Tiempo de suspensión del aporte de fenilalanina
4 a 10 mg/dl (240<650 μ mol/l)	24 horas
10<20 mg/dl (605<1210 μ mol/l)	48 horas
20<40 mg/dl (1210<2420 μ mol/l)	72 horas
\geq 40 mg/dl (\geq 2420 μ mol/l)	72 horas

Fuente: (Arriola et al., 2016).

La terapia nutricional con restricción de la ingesta dietética de fenilalanina es el pilar del tratamiento para la deficiencia de PAH, este régimen alimenticio requiere un menor consumo de proteínas naturales las cuales son reemplazadas por suplementos exentos de Phe.

Los alimentos fuentes de proteína también tienen otros nutrientes esenciales, es fundamental que una dieta modificada provea todos los nutrientes necesarios para el adecuado crecimiento y desarrollo (Vockley et al., 2013).

En ocasiones la lactancia materna es posible combinada con fórmula médica (ver tabla7). Los lactantes que presenten niveles de fenilalanina mayores de 600 μ mol / L requieren tratamiento inmediato.

Tabla 7: Pauta de inicio de tratamiento nutricional según concentraciones plasmáticas de Phe.

Concentraciones plasmáticas de fenilalanina	Pauta de alimentación
> 20mg/dl	Se debe empezar alimentación con fórmula de inicio exenta de fenilalanina hasta que su concentración sea menor de 10mg/dl. Controles semanales de Phe.
10 - 20mg/dl	Se debe empezar alimentación con fórmula de inicio exenta de fenilalanina hasta que su concentración sea menor de 10mg/dl, aprox. 2 a 5 días. Posteriormente se reanuda la lactancia materna. Controles semanales de Phe.
6 - 10mg/dl	Si el infante está lactando se continua esta alimentación disminuyendo paulatinamente las tomas e introduciendo la fórmula de inicio exenta de fenilalanina hasta que los niveles de PHE sean de 1-6mg/dl. Controles semanales de Phe.

Fuente: (Arriola et al., 2016).

Una vez que se alcanzan los niveles deseados (entre 1 a 4mg/dl) se debe determinar la tirosina y la Phe cada semana durante cuatro semanas. La fenilalanina se debe examinar todos los días.

El tratamiento y mantenimiento del control del metabolismo de por vida es fundamental para la salud y el bienestar del paciente con deficiencia de PAH.

Las recomendaciones de nutrientes no deben variar en infantes con fenilcetonuria a excepción de la cantidad de proteínas, fenilalanina y tirosina (Arriola et al., 2016).

Se recomienda determinar la tolerancia del paciente a la fenilalanina y su estado nutricional de los 2 a los 5 años de vida, evaluando constantemente la concentración plasmática de PHE ya que de esto depende el éxito del tratamiento.

No se aconseja el tratamiento en bebés cuyos niveles de Phe oscilen entre 1,3 y 4 mg / dl pero estos si deben ser monitoreados durante los primeros 2 años para asegurar que los niveles de Phe no aumenten conforme la ingesta de proteína se incrementa (ver tabla 8) (Vockley et al., 2013).

Tabla 8: Gramos de proteína que debe aportar la fórmula médica según edad, peso y requerimiento proteico

Edad	Peso del niño	Requerimiento de proteína	Gramos de proteína que debe aportar la fórmula (70% requerimiento total)
0-17 meses	3-10kg	2,5 g/kg/día	5-14 g/día
18 meses - 5 años	13-20kg	16-25 g/día	14-20 g/día
6-7 años	20-28kg	>30 g/día	21-25 g/día
8-9 años	25-35kg	60 g/día	42 g/día
10-13 años	45-50kg	42-50 g/día	100-120 g/día

Fuente: (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).

Se deben calcular las calorías, los hidratos de carbono, grasas, proteínas y fenilalanina de la leche materna, de los alimentos y de las fórmulas que el niño consuma. Para esto el profesional se puede apoyar en tablas de composición de alimentos como la del INCAP y en la información nutricional propia de cada suplemento o fórmula.

Se debe determinar la velocidad de crecimiento, el peso y el perímetro cefálico cada semana (Arriola et al., 2016).



Tabla 9: Tratamiento nutricional de inicio

Energía	<p>Se debe aportar de acuerdo con las recomendaciones de la RDI para cada grupo etario, es fundamental mantener una relación de 150 kcal no proteicas por cada gramo de nitrógeno.</p> <hr/> <p>Se aconseja el uso de aceite vegetal y maltodextrina en caso de ser necesario para aportar de 100 a 150 kcal/kg/día y favorecer el anabolismo.</p>
Proteína	<p>Se recomienda un consumo total de aminoácidos de 2 a 3 g/kg/día (niños de 0 a 1 año) y de 1.5 - 2 g/kg/día (niños de 1 a 10 años) (Ver tabla 8) y 25mg/kg/día de tirosina.</p> <hr/> <p>Para calcular el aporte de tirosina se debe estimar del 8 al 10% del total de las proteínas ingeridas.</p> <hr/> <p>En general los pacientes de PKU toleran niveles máximos entre 250 a 350mg de fenilalanina al día. Sin embargo, es importante mencionar que los niveles de PHE a tolerar se deben determinar individualmente.</p> <hr/> <p>Se debe administrar la fórmula o alimento médico en varias tomas ya que de esa forma se evita un aumento del catabolismo y la oxidación de los aminoácidos.</p> <hr/> <p>Es recomendable preparar la fórmula al momento de ser administrada de esta forma se evitará la sedimentación de esta.</p>
Grasas	<p>El aporte de grasas debe ser igual que las recomendaciones RDI para cada grupo etario.</p> <hr/> <p>Se deben suplementar los ácidos grasos indispensables como el AA, DHA, EPA, ácido linolénico y linoleico, ya que la restricción en la ingesta de proteína podría generar un aporte insuficiente de los mismos.</p>
Hidratos de carbono	<p>El aporte de hidratos de carbono debe ser igual que las recomendaciones RDI para cada grupo etario.</p> <p>*Para mayor información sobre recomendaciones RDI para los diferentes grupos etarios consulte: https://www.analesdepediatria.org/en-alimentacion-del-nino-edad-preescolar-articulo-13081721 *</p>

Fuentes: (Arriola et al., 2016; Cornejo et al., 2012; Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013; Wegberg et al., 2017).

3.2. DIETA RECOMENDADA EN LOS PACIENTES CON PKU

Cuando se quiere implementar alimentos en la dieta, se debe tener en cuenta la cantidad de Phe que tenga cada uno, por lo cual, se recomiendan varios métodos útiles para evitar sobrepasar los niveles de Phe en la dieta (MacLeod & Ney, 2010). Estos son:

1. Contar la cantidad de Phe, teniendo en cuenta que 1 gramo de proteína dietética equivale a 50 mg de Phe (Women's & Children's Hospital, 2017).

Ejemplo: 1 porción de pollo (50 gr) contiene 2,500 mg Phe.

2. Distribuir la cantidad de proteínas necesarias a lo largo del día y tratar de evitar una carga de proteínas en la alimentación (Women's & Children's Hospital, 2017).

Antes se pensaba que la dieta para el tratamiento de PKU debía suspender por completo la lactancia materna y que era mejor brindar al niño una fórmula libre de Phe; sin embargo, con el tiempo se ha demostrado que el uso de la leche materna no está contraindicada en niños con PKU, debido a que esta contiene baja cantidad de Phe a diferencia de la de vaca y algunas fórmulas de inicio convencionales (Cornejo et al., 2003).

3.3. ALIMENTOS RECOMENDADOS PARA LA PRESCRIPCIÓN (BAJO CONTENIDO DE PHE)

La mayoría de los pacientes con PKU deben restringir el consumo de proteína natural o fenilalanina dietética al 25% o menos en base a una ingesta normal, con el objetivo de mantener las concentraciones de fenilalanina en rangos normales para la enfermedad.



Los alimentos para restringir son:

- Proteínas animales: carne de res, cerdo, pollo, pescado, huevos, queso y derivados de leche animal
- Legumbres: soja
- Cereales: quinua, trigo, avena, centeno, cebada
- Edulcorante como el aspartamo

Las frutas y verduras poseen entre 20 y 40 mg por 1 gramo de proteína integrada en estos alimentos, es decir, el contenido de Phe es más bajo (MacDonald et al., 2020).

Ejemplo:

3 espárragos (60 gramos) contiene 36 mg de Phe.

Se puede encontrar una variedad de alimentos permitidos que deben ser incluidos dentro de la alimentación.

Casi toda la energía que se da en dieta proviene en forma de carbohidratos, y 20 a 30% de esta energía procede de las grasas, puede elevar la ingesta calórica, contribuyendo a la obesidad en largo plazo (Manta & Schulpis, 2018).

Para lograr este objetivo, lo ideal es usar diariamente alimentos con bajo contenido proteico o alimentos cuyo consumo no se encuentre limitados para la enfermedad (ver tabla 10 y 11) (MacDonald et al., 2020).

Tabla 10: Alimentos que pueden administrarse sin restricción en la dieta por bajo contenido de fenilalanina

Grupo de alimentos	Ejemplos
Frutas y vegetales	Contienen ≤ 75 mg/100 g
Grasas	Generalmente, las grasas que se untan contienen ≤ 1 g/100 g Mantequilla, margarina, ghee y aceites vegetales
Azúcar	Contienen ≤ 25 mg PHE/100 g Azúcar, glucosa, mermelada, miel, miel de maple, miel de caña, sorbetes de fruta y dulces
Hierbas/especias	Todas las hierbas, especias y sazónadores pueden ser incorporados de manera libre
Bebidas	Agua, limonada, bebidas gaseosas, jugos de fruta, té de frutas, té negro, té verde, agua mineral. Ninguna de estas bebidas debe contener aspartame
Bebidas vegetales	Cualquier bebida que contenga $> 0,1$ g PHE/100 ml debe calcularse
Otros	Esencia de alimentos que son usados en cantidades pequeñas, se pueden administrar sin restricción. Esencia de vainilla, de menta.

Fuente: (MacDonald et al., 2020).

Tabla 11: Frutas y vegetales permitidas

Frutas		
≤75 mg fenilalanina /100 g		
• Frambuesas	• Uvas	• Limón
• Cerezas	• Guayaba	• Higo
• Nísperos	• Melocotones	• Ciruelas pasas
• Melón	• Pera	• Arándanos
• Nectarinas	• Sandía	• Grosellas
• Aceitunas	• Manzana	• Granada
• Naranjas	• Kiwi	• Limas
• Toronja	• Plátanos	• Mandarinas
• Mango	• Membrillo	• Piña

Vegetales		
≤75 mg fenilalanina /100 g		
• Aguacate	• Calabaza	• Lechuga
• Alcachofa	• Repollo	• Tomate
• Endibia	• Zanahoria	• Camote
• Berenjena	• Alcaparras	• Pure de tomate
• Maíz	• Pimientos	• Berro
• Ajo de hinojo	• Rábanos	• Mostaza
• Frijoles	• Cebolleta	• Calabacín
• Pepinillos	• Apio	• Perejil y todas las hierbas
• Remolacha	• Puerros	

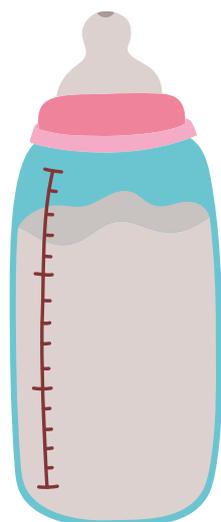
Fuente: (MacDonald et al., 2020).

Además, hay a la venta alimentos bajos en proteínas y modificados, en esta categoría se puede observar productos horneados y pastas, cuyos ingredientes son almidones de trigo y diferentes granos para poder reducir la proteína y la fenilalanina presente en los derivados de harina comunes (Manta & Schulpis, 2018).



3.4. FÓRMULAS ESPECIALES PARA PKU

Las fórmulas nutricionales libres de Phe son alimentos considerados sustitutos o equivalentes de proteínas destinados para aquellos pacientes que presentan PKU (Fiestas, Pimentel, Picasso, Rojas, & Morales, 2016; Singh et al., 2014).



En Ecuador las fórmulas exentas de Phe más utilizadas por hospitales públicos como el Hospital Pediátrico Baca Ortiz, han optado por el uso de fórmulas como *PKU Anamix Infant* (Nutricia) y *PKU Anamix Junior* (Nutricia), sin embargo, ninguna de estas fórmulas ya mencionadas se encuentran disponible en el mercado nacional, por lo que deben ser importadas de otros países como Estados Unidos, Uruguay, Europa, Argentina, etc.

En la tabla de a continuación, se detalla la composición nutricional de algunas fórmulas libres de Phe para diferentes grupos etarios.

Tabla 12: Comparación fórmulas *PKU Anamix Infant* y *PKU Anamix Junior*

	Fórmula para recién nacidos e infantes <i>PKU Anamix Infant</i>	Fórmula para niños, adolescentes y adultos <i>PKU Anamix Junior</i>
	Por 100g de polvo	Por 100g de polvo
Calorías (kcal)	457	367
Equivalentes de proteína (g)	13,1	28
Lípidos (g)	23	12,5
Carbohidratos (g)	49,5	30
Ácido linoleico (mg)	4100	-
DHA	0,07	0,18

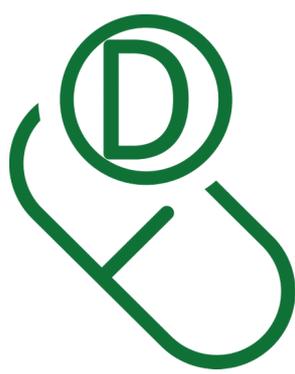
Fuente: (Nutricia, 2013; Nutricia, 2015).

3.5. RECOMENDACIONES DE MICRONUTRIENTES

En cuanto a la recomendación de minerales y vitaminas, esta debe ser mayor a los valores de referencia de la población sana. Los micronutrientes deben darse según la edad del paciente con el objetivo de evitar deficiencias causadas por la restricción de Phe en alimentos de origen animal; menos de 10 g/día de proteína (Almeida et al., 2020). Existen estudios que demuestran deficiencias de pre-albúmina, selenio, vitamina D, hierro, cobre y zinc en pacientes PKU.



Para minerales se tiene que los valores de selenio, hierro, zinc, calcio se encuentran disminuidos en pacientes con PKU (Almeida et al., 2020). Sumado a esto se sabe que tienen mayores pérdidas fecales de cobre, hierro y zinc (Guillén & Vela, 2011), por lo que la suplementación será necesaria en estos casos. Se tiene un aporte inadecuado de ácidos grasos esenciales (Manta & Schulpis, 2018).

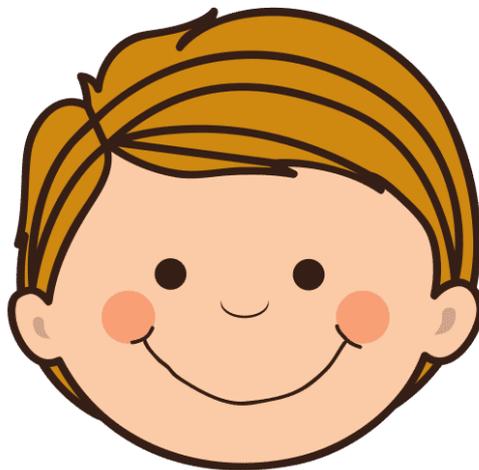


La vitamina afectada en mayor medida es la vitamina B12, principalmente en aquellos niños que no consumen el aporte recomendado de proteína de origen animal intacto, y es más frecuente en adolescente y adultos (Manta & Schulpis, 2018). Así mismo, estos pacientes tienen el metabolismo alterado de niacina, biotina, vitamina A y vitamina D. Las deficiencias se reflejan en su mayoría en pacientes que no tienen un buen apego al plan dietético propuesto (Almeida et al., 2020).

3.6. SEGUIMIENTO NUTRICIONAL



El objetivo principal es la adherencia continua y sin interrupciones a la dieta, en vista que una vez discontinuada, se sabe que es muy difícil reintroducirla (MacLeod & Ney, 2010). Se recomienda que todo paciente que abandone el tratamiento sea localizado por un equipo multidisciplinario para tratar de lograr un apego al mismo (Arriola et al., 2016). Además, es conveniente hacer evaluaciones intelectuales y mentales a pacientes con fenilcetonuria para observar las necesidades clínicas.



3.6.1. NIÑEZ TEMPRANA (3 a 6 años)

Las necesidades dietéticas de fenilalanina se satisfacen con las pequeñas cantidades de leche materna o fórmula infantil. A medida que hay un desarrollo, estos valores son cubiertos por la introducción de cereales como arroz, purés de fruta y verduras. Si existe una correcta educación alimentaria, se crean habilidades de alimentación, donde los niños podrán cumplir con sus requisitos de fenilalanina mediante los alimentos bajos en proteínas (MacLeod & Ney, 2010).

Tabla 13: Tratamiento nutricional de seguimiento

Energía

En el primer año de vida aportar de 100 a 120 kcal/kd/día. Se aconseja el uso de aceite vegetal (que contengan ácido linolénico o DHA) y maltodextrina de ser necesitarlo.

Aportar de acuerdo con las recomendaciones de la RDI para cada grupo etario.

Asegurar una ingesta adecuada de calorías, un bajo aporte con la consecuente pérdida de peso favorecerá el catabolismo de las proteínas aumentando la Phe en sangre.

Fenilalanina

Introducir Phe a la dieta cuando su nivel en sangre sea menor de 6mg/dL.

La cantidad de Phe a ser aportada va a depender de las recomendaciones establecidas, considerar tolerancia (Ver tabla 15).

Si el nivel de Phe en sangre es menor a 2mg/dL el aporte de Phe debe aumentar a 50mg al día.

Si el nivel de este aminoácido en sangre es mayor a 6mg/dL se debe disminuir su aporte a 30mg al día.

Evaluar el valor de Phe una semana después con cada cambio en la dieta

Reducir el aporte de PHE en el periodo comprendido entre los 3 a 5 meses debido a la desaceleración del crecimiento de esta etapa.

A los 5 meses de edad iniciar con jugos y papillas de fruta. Incluir este alimento a media mañana, sustituyendo una toma de leche.

A los 6 meses de edad iniciar las comidas sólidas solo a base de vegetales. Empezar con un aporte de 100mg de Phe.

Tabla 13: Continuación

A los 9 meses de edad el aporte de PHE que viene de la lactancia materna o fórmula láctea se reduce para aumentar la ingesta de alimentos.

Se recomiendan dos comidas y una colación a media mañana acompañado con tres tomas de leche al día.

Durante cuadros infecciosos o episodios de estrés fisiológico reducir el aporte de PHE en un 15%.

Proteína

Se debe empezar aportando de 1.5 a 1.8g/kg/día de proteína y se aumenta paulatinamente hasta llegar a 2.5 a 3g/kg/día.

Una dieta baja en fenilalanina, pero en base a aminoácidos sintéticos aporta del 52 al 80% de los requerimientos proteicos, el resto lo proporcionarán las frutas y vegetales de la dieta.

Grasas

El aporte de grasas debe ser igual que las recomendaciones RDI para cada grupo etario.

Se deben suplementar los ácidos grasos como el AA, DHA, EPA, ácido linolénico y linoléico, ya que la restricción proteica podría generar un aporte insuficiente de los mismos (nivel de evidencia 1++).

Hidratos de carbono

El aporte de hidratos de carbono debe ser igual que las recomendaciones RDI para cada grupo etario.

*Para mayor información sobre recomendaciones RDI para los diferentes grupos etarios consulte: <https://www.analesdepediatria.org/en-alimentacion-del-nino-edad-preescolar-articulo-13081721> *

Fuente: (Arriola et al., 2016; Cornejo et al., 2012; Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013; Wegberg et al., 2017)

Tabla 14: Recomendaciones específicas para la ingesta de proteínas, fenilalanina, tirosina y energía para niños PKU

Edad meses	Fenilalanina (mg/día)	Tirosina (mg/día)	Proteínas (g/kg)	Energía (kcal/kg)
0-3 meses	130 - 430	1,100 - 1,300	3 - 3.5	95 - 145
3-6 meses	135 - 400	1.400 - 2.100	3 - 3.5	95 - 145
6-9 meses	145 - 370	2.500 - 3.000	2.5 - 3	80 - 135
9-12 meses	135 - 330	2.500 - 3.000	2.5 - 3	80 - 135
1-4 años	200 - 320	2.800 - 3.500	> 30 g/día	900-1.800 kcal/día
> 4 años	200 - 1.100	4.000 - 6.000	> 35 g/día	1.300-2.300 kcal /día

Fuente: (Cornejo et al., 2012; Vockley et al., 2013).

3.7. SEGUIMIENTO DE CONTROL BIOQUÍMICO

Se debe evaluar de manera anual, durante los dos primeros años de vida.

Posteriormente se realizan cada dos o tres años, dependiendo de la evolución del niño

- a) Perfil bioquímico
- b) Perfil lipídico
- c) Hemograma
- d) Niveles de tirosina

Tabla 15: Valoración de fenilalanina y tirosina

Años	Frecuencia de valoración
< 1	Cada 7 días
1 a 12	Cada 15 días
> 12	Cada mes
18	Cada trimestre
Durante el embarazo en mujer diagnosticada con PKU previamente	Dos veces por semana

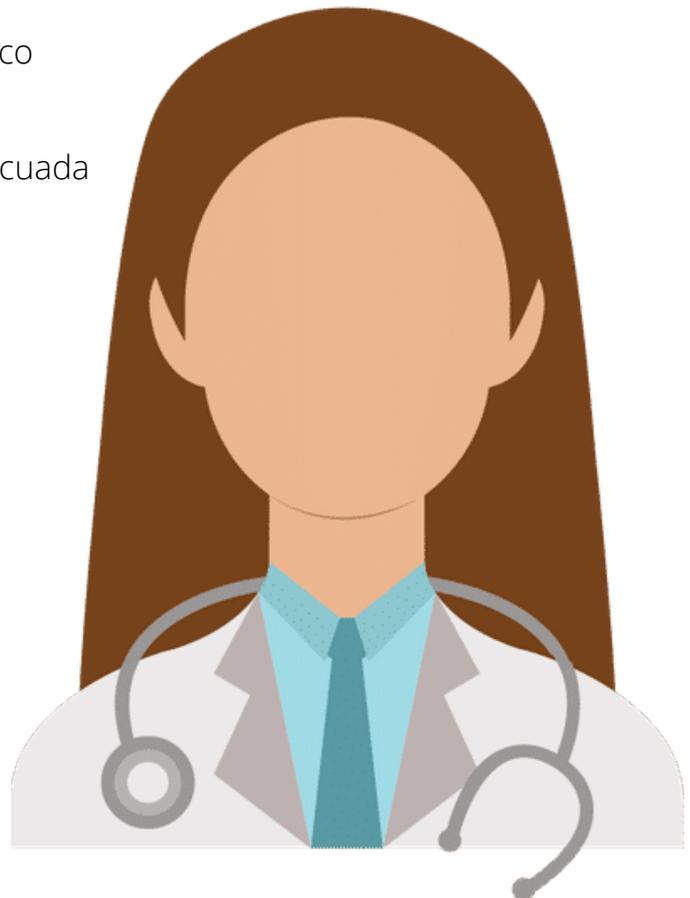
Fuente: (Cornejo et al., 2012; Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).

3.8 ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA FALLA DEL TRATAMIENTO?



Para detectar posibles fallos en el tratamiento se recomienda evaluar los siguientes parámetros y de existir alguna irregularidad en los mismos se debe considerar reevaluar el plan implementado (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013):

- Altos niveles de fenilalanina y tirosina en sangre
- Aumento en índices de estado nutricional o crecimiento como peso, IMC, percentiles, puntuación Z, entre otros.
- Inadecuado rendimiento neuropsicológico
- Bajo puntaje de coeficiente intelectual
- Ingesta energética y de nutrientes inadecuada
- Conducta alimentaria inadecuada
- Composición corporal inadecuada
- Baja calidad de vida



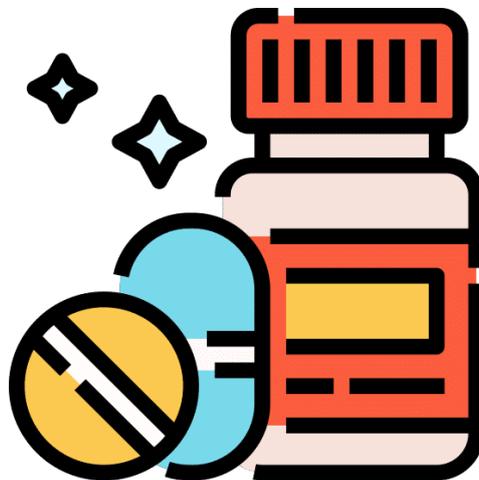
4.1. IMPORTANCIA DE LA FÁRMACO-NUTRICIÓN EN PACIENTES PKU

El tratamiento estándar para la PKU es la introducción de una dieta baja en Phe de por vida, complementándola con sustitutos de proteínas exentos de Phe. Sin embargo, con el paso de los años, la adherencia a la dieta se vuelve más complicada (Burlina et al., 2020). Es por ello que se recomienda que junto a una dieta controlada se suplemente al paciente con tisorina y tetrahidrobiopterina, pero únicamente en caso de ser necesario y se vean resultados positivos a partir de su introducción (MacLeod & Ney, 2010).

4.2. SUPLEMENTACIÓN

4.2.1. SUPLEMENTACIÓN CON TETRAHIDROBIOPTERINA

La PAH necesita un cofactor conocido como tetrahidrobiopterina (BH4) o sapropterina, para poder convertir la fenilalanina en tirosina, por tal motivo, la suplementación de este cofactor, se usa en el tratamiento de ciertos pacientes con PKU ya que puede ayudar a mejorar la tolerancia a la Phe (Wegberg et al., 2017).



Dos revisiones sistémicas realizadas por Lvy et al. y Trefz et al., evaluaron la eficacia y seguridad del uso de BH4 en pacientes con PKU, concluyendo simultáneamente que no existe suficiente evidencia a largo plazo que demuestre los beneficios de la suplementación con BH4 (Wegberg et al., 2017). A pesar de la falta de evidencia, esta suplementación se usa en el tratamiento de algunos pacientes con PKU.

4.2.2. SUPLEMENTACIÓN CON TIROSINA

La tirosina es un aminoácido no esencial precursor de melanina, tiroxina y neurotransmisores como la dopamina y la norepinefrina. El paciente con PKU, al no poder sintetizar tirosina a partir de la Phe, va a presentar concentraciones muy bajas de este aminoácido en sangre principalmente en ayuno. Sin embargo, luego de la ingesta de fórmulas libres de Phe, inmediatamente estos niveles alcanzan un pico máximo, por lo que la suplementación de este aminoácido puede ocasionar elevadas concentraciones de tirosina en sangre (Wegberg et al., 2017).

Según las Directrices europeas para la fenilcetonuria, indican que la suplementación extra con tirosina, no se asocian con ningún beneficio adicional para el tratamiento de la enfermedad (nivel de evidencia B) (Wegberg et al., 2017).

En la tabla 16, se muestra la recomendación diaria de tirosina en pacientes con PKU para diferentes grupos etarios.

Tabla 16: Recomendaciones diarias de Tirosina en pacientes con PKU

Edad	Tirosina (mg/d)
0 – 3 meses	1100 – 1300
3 – 6 meses	1400 – 2100
6 – 9 meses	2500 – 3000
9 – 12 meses	2500 – 3000
1 – 4 años	2800 – 3500

Fuente: (López, Vergara, & Guillén, 2018).

4.3 INTERACCIONES FÁRMACO – ALIMENTO

No se han hecho investigaciones sobre posibles interacciones fármaco – alimento, ergo, se deben hacer evaluaciones clínicas regulares para medir y monitorizar la Phe y tirosina en sangre (Agencia Europea de Medicamentos, 2013).

Hasta la actualidad no se conocen ni se han investigado otros tratamientos además del nutricional, que ayuden al manejo de la fenilcetonuria.

5.1. PREVENCIÓN ANTES, DURANTE EL EMBARAZO Y ASESORAMIENTO GENÉTICO



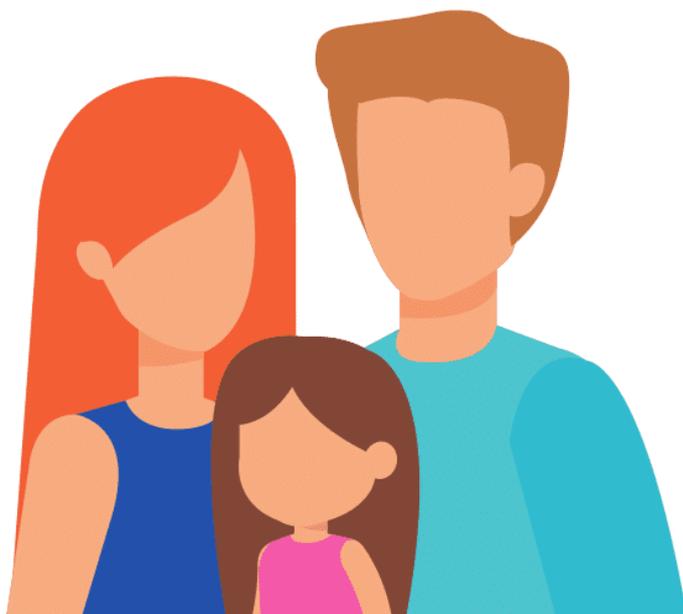
Para pacientes con fenilcetonuria que estén considerando quedar embarazadas o ya se encuentran en estado de gestación se recomienda que sigan una dieta baja en fenilalanina. Las mujeres pueden prevenir defectos de nacimiento si se adhieren a una dieta baja en este aminoácido antes de embarazarse. Incluso las mujeres que presenten fenilcetonuria leve tienen gran probabilidad de tener hijos con esta patología (Demczko, 2020).

En el caso de existir integrantes en alguna de las familias por parte del padre o de la madre que padezcan de esta enfermedad, se recomienda consultar a un médico experto en genética antes de concebir para entender si existe la posibilidad de que el bebé nazca con esta condición o cómo este defecto congénito podría ser heredado (Demczko, 2020).

Tabla 17: Recomendaciones específicas para la ingesta de proteínas, fenilalanina y tirosina para mujeres embarazadas con PKU

	Fenilalanina (mg/día)	Tirosina (mg/día)	Proteína (g/kg)
Trimestre 1	265-770	6,000-7,600	≥ 70
Trimestre 2	400- 1, 650	6,000-7,600	≥ 70
Trimestre 3	700- 2,275	6,000-7,600	≥ 70
Lactancia	700-2, 275	6,000-7,600	≥ 70

Fuente: (Vockley et al., 2013).



- **¿Qué es la PKU?**

Es un trastorno metabólico que se hereda. El cuerpo no tiene la enzima fenilalanina que es la encargada de metabolizar el aminoácido fenilalanina. Normalmente, este se descompone en tirosina. En pacientes con PKU, la fenilalanina se acumula en la sangre y pasa al cerebro, donde es tóxico causando daños irreversibles.

- **¿Qué tan grave es la PKU?**

La PKU se vuelve grave únicamente cuando no ha sido tratada a tiempo, es decir, dentro de las primeras semanas de vida.

- **¿Estará bien mi hijo?**

Si el niño empieza el tratamiento en las primeras semanas de vida y sigue una dieta libre de fenilalanina de forma estricta, podrá tener una vida normal, y no verse limitado intelectual o físicamente.

- **¿Se puede curar la PKU?**

No se conoce ninguna cura en la actualidad, pero esta enfermedad se puede controlar mediante un aporte nutricional y suplementación adecuada dado por un inicio oportuno del tratamiento.

- **¿Cuáles son los riesgos de no tratar a mi hijo a tiempo?**

El riesgo comúnmente encontrado es que desarrolle discapacidades intelectuales, y complicaciones neurológicas y neuropsicológicas. Entre más se demore en iniciar el tratamiento, los riesgos son mayores.

- **¿Existe algún medicamento que pueda servir en el tratamiento de PKU?**

Existe una medicación de BH4, llamada Kuvan. Puede reducir los niveles de fenilalanina y permite que el niño consuma proteínas de origen animal. Lamentablemente, este medicamento no se encuentra en Ecuador, a menos que se la pida de afuera.

- **¿Cómo es el tratamiento para la PKU?**

El principal tratamiento es tener una dieta estrictamente baja en fenilalanina, es decir, libre de alimentos proteicos de origen animal, como carne y lácteos, frutos secos, entre otros; de ser posible acompañar al paciente con alguna fórmula libre de fenilalanina. Además, el niño debe estar en constante chequeo de valores plasmáticos para evitar cualquier complicación.

- **¿Hay efectos secundarios de la dieta libre de fenilalanina?**

Una dieta restrictiva puede provocar estrés y ansiedad, pero si está realizada de forma correcta no debe suponer ningún efecto físico en el cuerpo.

- **¿Los síntomas desaparecen después del tratamiento?**

Realmente no debería haber síntomas si el tratamiento fue oportuno. Sin embargo, si deja de seguir una correcta dieta, estos pueden aparecer.

- **¿Se puede detectar de manera precoz?**

Se la detecta mediante el tamizaje neonatal, prueba de talón.

- **¿La dieta que se sigue, es dura?**

De hecho, los niños con PKU pueden ingerir una variedad de alimentos como frutas y verduras y alimentos sin gluten que puedan sustituir a los cereales.

- **¿Cómo se puede calcular una dieta libre de fenilalanina?**

Lo mejor es consultarlo con un especialista. Para calcular la cantidad de fenilalanina de los alimentos se debe recurrir a tablas de composición de alimentos que posee cada país.

- **¿Si come algún alimento no permitido un día, pasa algo?**

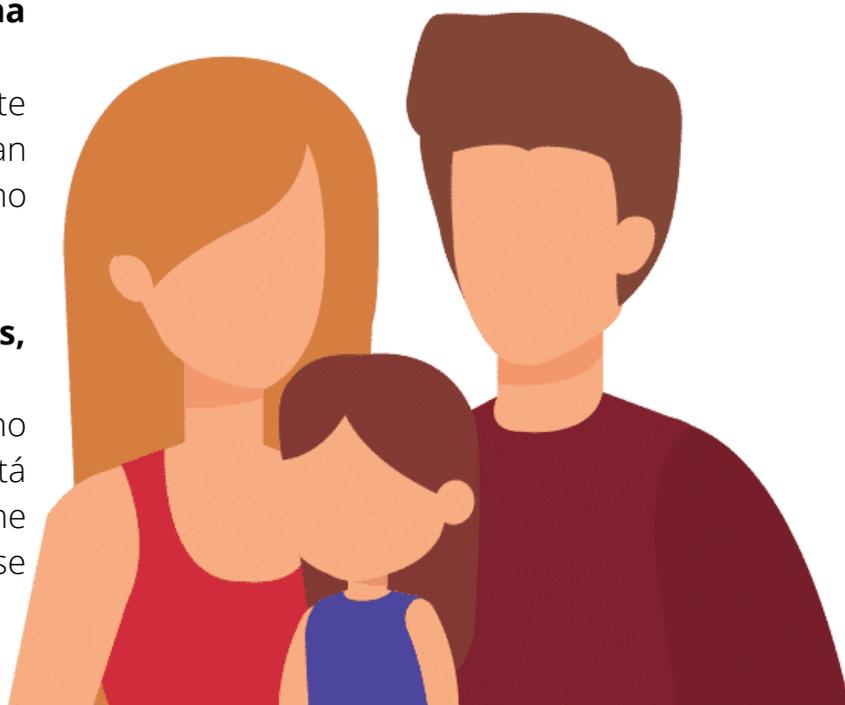
Esta enfermedad necesita un control estricto sobre la alimentación; sin embargo, si un día aislado transgredió la dieta no pasará nada. Tener en cuenta que, si siguen estas transgresiones, los valores plasmáticos de fenilalanina incrementan de forma considerable, sin se mantienen en el tiempo, si pueden aparecer problemas neurológicos.

- **¿Un paciente PKU debe llevar una vida diferente?**

Puede y debe llevar una vida totalmente normal. Solo no debe salirse del plan alimenticio, por el resto, puede ser como cualquier otro niño.

- **¿Un niño puede comer golosinas, helados?**

Si el producto contiene azúcar normal, no hay problema. Si el producto está endulzado con aspartamo o contiene ingredientes ricos en fenilalanina, se desaconseja su consumo.





- **¿Un niño con PKU puede ser amamantado?**

Totalmente, siempre y cuando se vigile los valores de fenilalanina en sangre.

- **¿Puede practicar deportes?**

Sí. Hay que observar los requerimientos y ofrecer aportes energéticos extras, que pueden ser a base de líquidos azucarados con electrolitos.

- **¿Los niños PKU son físicamente diferentes al resto?**

No hay diferencias físicas entre los niños; ambos grupos se ven normales.

- **¿Por qué es necesario las pruebas neurológicas a pesar de estar ya controlada la enfermedad?**

A pesar de que el niño siga una correcta dieta, se pueden presentar manifestaciones neurológicas anormales, aunque en menor medida (temblores, alteraciones de la sustancia blanca cerebral en la adolescencia). Estas pruebas sirven para detectar cualquiera de estas anomalías a tiempo y hacer reajustes en la dieta de ser necesarios.

- **¿Se debe analizar algo más que los niveles de fenilalanina?**

Se debe tener un control de otros aminoácidos, vitaminas y minerales; en vista de que algunos de estos se encuentran deficientes en los pacientes PKU, sobre todo en aquellos con mal control dietético.

- Agencia Europea de Medicamentos. (2013). Ficha técnica de Kuvan (pp. 1–25).
- Amieva, M., Ibarra, I., Belmont, L., Fernández, C., Guillén, S., Monroy, S., & Hernández, A. (2011). Historia de la fenilcetonuria. *Acta Pediatr Mex*, 32(5), 281–286. www.nietoeditore.com.mx
- Aragón, M., & Marcos, E. (2009). Fórmulas lácteas especiales. Indicaciones. *Farmacia Profesional*, 23(2), 58–63. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-formulas-lacteas-especiales-indicaciones-13134177>
- Arriola, M., Arriaga, J., Pérez, G., López, L., Viniegra, A., Sepulveda, A., Madrazo, M., González, J., Salamanca, F., Ortega, C., Borja, V., Cervantes, M., Rodríguez, R., Díaz, M., & Mucha, R. (2016). Tratamiento dietético nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria en 1º, 2º y 3er nivel de atención.
- Baladia, E., & Basulto, J. (2008, April 11). Sistema de clasificación de los estudios en función de la evidencia científica. *Dietética y Nutrición Aplicada Basadas en la Evidencia (DNABE): una herramienta para el dietista-nutricionista del futuro. Actividad Dietética*. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-nutricion-humana-dietetica-283-pdf-13125097>
- Barrera, L., & Rodríguez, F. (2020). Instituto de Errores Innatos del Metabolismo/Los eim/Fenilcetonuria. https://www.javeriana.edu.co/ieim/cartillas/fenilcetonuria_2.htm#
- Bravo, P., Raimann, E., Cabello, J. F., Arias, C., Peredo, P., Castro, G., Hamilton, V., Campo, K., & Cornejo, V. (2015). ¿Qué debe saber el pediatra de las hiperfenilalaninemias? *Rev Chil Pediatr*, 86(3), 214–218. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.06.006>
- Burlina, A., Cazzorla, C., Massa, P., Loro, C., Gueraldi, D., & Burlina, A. (2020). The Impact of a Slow-Release Large Neutral Amino Acids Supplement on Treatment Adherence in Adult Patients with Phenylketonuria. *Nutrients*, 12(7), 2078. <https://doi.org/10.3390/nu12072078>
- Calle, B., Calle, A., Quito, P., Chasi, M., & Hurtado, J. (2014). Manifestaciones Neurológicas en pacientes pediátricos con Fenilcetonuria. Revisión bibliográfica. *Revista de La Facultad de Ciencias Médicas*, 32(Revisión Bibliográfica), 87–98. <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/881/779>
- Cleary, M., & Skeath, R. (2019, March 1). Phenylketonuria. *Pediatrics and Child Health (United Kingdom)*, Vol. 29, pp. 111–115. Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.01.001>
- Cornejo, V., Castro, G., Fernández, E., Cabello, J. F., Raimann, E., De la Parra, A., Katherine, B., Arias, C., Peredo, P., Valiente, A., & Colombo, M. (2012). Modelo chileno de seguimiento a largo plazo para fenilcetonuria (PKU). *Acta Pediatrica de Mexico*, 33(6), 301–307. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=90475433&lang=es&site=ehost-live>
- Cornejo, V., Manríquez, V., Colombo, M., Mabe, P., Jiménez, M., De La Parra, A., Valiente, A., & Raimann, E. (2003). Phenylketonuria diagnosed during the neonatal period and breast feeding. *Revista Medica de Chile*, 131(11), 1280–1287. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872003001100008>
- Cornejo, V., & Raimann, E. (2004). Diagnóstico, clínica y tratamiento de la fenilcetonuria (PKU). *Revista Chilena de Nutrición*, 31(1), 25–30. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182004000100003>
- Almeida, B. N. de F., Laufer, J. A., Mezzomo, T. R., Shimada, N. C., Furtado, I. H. F., Dias, M. R. M. G., & Pereira, R. M. (2020). Nutritional and metabolic parameters of children and adolescents with phenylketonuria. *Clinical Nutrition ESPEN*, 37, 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.03.024>
- Degano, A., Lardone, R., & Irazoqui, F. (2015). Hiperfenilalaninemia y Fenilcetonuria. *CIQUIBIC*, 1–22. <https://qbpatologica.files.wordpress.com/2015/07/2015-fenilcetonuria.pdf>
- Demczko, M. (2018). Fenilcetonuria (PKU). Manual MSD Versión Para Profesionales. <https://www.msmanuals.com/es/professional/pediatría/trastornos-hereditarios-del-metabolismo/fenilcetonuria-pku>
- Fiestas, F., Pimentel, P., Picasso, M., Rojas, F., & Morales, M. (2016). Uso de fórmula nutricional libre de fenilalanina en pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria. In *Seguro Social de Salud de Perú*. http://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/directivas/DICT_032_SDEPFYOTS_DETS.pdf
- García, N., Hernández, J., Londoño, M., & Muriel, R. (2018). Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa: espectro clínico y estado actual del diagnóstico en Colombia. *Revista Biosalud*, 17, 49–64. <https://doi.org/10.17151/biosa.2018.17.1.6>

González, I. (2005). Importancia del conocimiento de la enfermedad Fenilcetonuria y su tratamiento, en los pacientes y sus familias. Universidad de Belgrano.

Guerrero, V., Muñoz, J., Olalla, N., & Egüez, P. (2015). Proyecto de Tamizaje Metabólico Neonatal – Ministerio de Salud Pública. <https://www.salud.gob.ec/proyecto-de-tamizaje-metabolico-neonatal/>

Guillén, S., & Vela, M. (2011). Actualidades en el tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. *Acta Pediátrica de México*, 32(2), 107–114. <https://www.redalyc.org/pdf/4236/423640328005.pdf>

Gundorova, P., Zinchenko, R. A., Makaov, A. K., & Polyakov, A. V. (2017). The spectrum of mutations in the PAH gene in patients with hyperphenylalaninemia from the Karachay-Cherkess Republic. *Russian Journal of Genetics*, 53(7), 813–819. <https://doi.org/10.1134/S1022795417070043>

Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burton, B. K., Carducci, C., Chiesa, A. E., Christodoulou, J., Đorđević, M., Desviat, L. R., Eliyahu, A., Evers, R. A. F., Fajkusova, L., Feillet, F., Bonfim-Freitas, P. E., Giżewska, M., Gundorova, P., Karall, D., Kneller, K., ... Blau, N. (2020). The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *American Journal of Human Genetics*, 107(2), 234–250. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.06.006>

Hospital San Joan de Déu. (2015). Guía metabólica Fenilcetonuria. <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/ecm/fenilcetonuria-pku>

Hospital Sant Joan de Déu. (2014). Genética de la fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia - Guía metabólica. <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/ecm/fenilcetonuria-pku/info/genetica-fenilcetonuria-hiperfenilalaninemia?enfermedad=80>

Inwood, A., Lewis, K., Wiley, V., Mitchell, A., Thompson, S., Sweeney, A., Elliott, A., Rutledge, C., & Fletcher, J. (2017). Australasian consensus guidelines for the management of phenylketonuria (PKU) throughout the lifespan.

López, L., Vergara, M., & Guillén, S. (2018). Which aspects should be considered when starting with the Phenylketonuria diet? *Acta Pediátrica de México*, 39, 66–74.

MacDonald, A., Wegberg, A., Ahring, K., Beblo, S., Bélanger, A., Burlina, A., Campistol, J., Coşkun, T., Feillet, F., Giżewska, M., Huijbregts, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A., Rocha, J., Rocha, J., Romani, C., Trefz, F., & Van Spronsen, F. (2020). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. In *Orphanet Journal of Rare Diseases* (Vol. 15, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y>

MacLeod, E. L., & Ney, D. M. (2010). Nutritional management of phenylketonuria. *Annales Nestle*, 68(2), 58–69. <https://doi.org/10.1159/000312813>

Malaver, F., Alméciga, J., Monsalve, S., Echeverri, O., Guevara, J., Zuluaga, E., Cordoba, H., & Barrera, L. (2009). Plasma amino acid quantification using High Performance Liquid Chromatography. In *Acta Bioquím Clín Latinoam* (Vol. 43, Issue 4).

Manta, P., & Schulpis, K. (2018). Phenylketonuria Dietary Management and an Emerging Development. *Journal of The Academy of Nutrition and Dietetics*. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.05.020>

Martín, E. (2020, January 3). "Muchos pacientes con PKU dejan su dieta ya en la adolescencia" - *Gaceta Médica*. <https://gacetamedica.com/investigacion/muchos-pacientes-con-pku-dejan-su-dieta-ya-en-la-adolescencia-ll2379094/>

Ministerio de Salud Pública de Chile. (2008). Manual del programa nacional de alimentación complementaria para niños y niñas con fenilcetonuria.

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2013). Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria. <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/Guía-de-fenilcetonuria.pdf>

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2014). Proyecto de Tamizaje Metabólico Neonatal.

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2017). Tamizaje Metabólico Neonatal.

Moradi, P., Sarraf, B. S., Khamnian, Z., Dolatkhah, R., Hadi, S., Ghafari, D., & Dastgiri, S. S. (2016). Distribution Occurrence of Phenylketonuria in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Depiction of Health*, 6(4), 1–12.

- Nutricia. (2013). PKU Nutricia Infant. <http://www.nutricia.com.ar/metabolicos/metabolicos-pku-anamix-infant.html>
- Nutricia. (2015). PKU Anamix Junior. <http://www.nutricia.es/productos/pku-anamix-junior/>
- Ormazábal, A., Artuch, R., Vilaseca, M., García, À., & Campistol, J. (2004). Mecanismos de patogenia en la fenilcetonuria: alteraciones del metabolismo de los neurotransmisores y del sistema antioxidante. *Revista de Neurología*, 39(10), 956. <https://doi.org/10.33588/rn.3910.2004221>
- Ortiz, A., & Villacís, B. (2015). Evaluación del desempeño del Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal del Ministerio de Salud Pública del Ecuador en el periodo comprendido desde enero a noviembre del 2014.
- Rasner, M., Vomero, A., Varacchi, C., Peluffo, G., Giachetto, G., & Kanopa, V. (2014). Fenilcetonuria. Descripción de un caso clínico. *Arch Pediatr Urug*, 28–33. <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v85n1/v85n1a06.pdf>
- Shoraka, H. R., Haghdoost, A. A., Baneshi, M. R., Bagherinezhad, Z., & Zolala, F. (2020). Global prevalence of classic phenylketonuria based on neonatal screening program data: Systematic review and meta-analysis. In *Korean Journal of Pediatrics* (Vol. 63, Issue 2, pp. 34–43). Korean Pediatric Society. <https://doi.org/10.3345/kjp.2019.00465>
- Singh, R. H., Rohr, F., Frazier, D., Cunningham, A., Mofidi, S., Ogata, B., Splett, P. L., Moseley, K., Huntington, K., Acosta, P. B., Vockley, J., & Van Calcar, S. C. (2014). Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. In *Genetics in Medicine* (Vol. 16, Issue 2, pp. 121–131). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.179>
- Soltanizadeh, N., & Mirmoghtadaie, L. (2014). Strategies Used in Production of Phenylalanine-Free Foods for PKU Management. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(3), 287–299. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12057>
- The Medical Biochemistry Page. (2020). Phenylketonuria: PKU. <https://themedicalbiochemistrypage.org/phenylketonuria/>
- Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K., Frazier, D. M., Mitchell, J., Smith, W. E., Thompson, B. H., & Berry, S. A. (2013). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.157>
- Wegberg, A., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger, A., Blau, N., Bosch, A., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Gizewska, M., Huijbregts, S., Kearney, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A., Rijn, M., Trefz, F., Walter, J., & Spronsen, F. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Journal of Rare Diseases - Orphanet*, 12, 1–56. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>
- Williams, R., Mamotte, C., & Burnett, J. (2008). Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *The Clinical Biochemist. Reviews*, 29(1), 31–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18566668>
- Women's & Children's Hospital. (2017). Low Protein Diet for Phenylketonuria (PKU). Women's & Children's Hospital, 1–19. https://doi.org/10.1007/8904_2011_31