



# **GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

# **AMINOACIDOPATÍAS CONGÉNITAS: FENILCETONURIA**

**LUCÍA CORRAL RIOCEREZO**

**Tutor:** Teresa Agapito Serrano

**FACULTAD DE MEDICINA  
VALLADOLID, JUNIO 2016**



## TABLA DE CONTENIDOS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>RESUMEN</b> .....                               | <b>1</b>  |
| <b>ABSTRACT</b> .....                              | <b>2</b>  |
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....                          | <b>3</b>  |
| <b>OBJETIVOS</b> .....                             | <b>4</b>  |
| <b>METODOLOGÍA</b> .....                           | <b>5</b>  |
| <b>DESARROLLO</b> .....                            | <b>6</b>  |
| 1. ENFERMEDADES CONGÉNITAS DEL METABOLISMO .....   | 6         |
| 2. FENILCETONURIA (PKU).....                       | 7         |
| 3. FENILALANINA Y SU METABOLISMO.....              | 9         |
| 3.1. FENILALANINA HIDROXILASA.....                 | 11        |
| 3.2. TETRAHIDROBIOPTERINA .....                    | 12        |
| 4. GENÉTICA.....                                   | 12        |
| 5. CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS .....               | 13        |
| 6. DIAGNÓSTICO, METODOLOGÍA Y EVOLUCIÓN.....       | 14        |
| 7. MANEJO CLÍNICO .....                            | 17        |
| 7.1. TRATAMIENTO DIETÉTICO.....                    | 18        |
| 7.1.1. VARIACIONES DURANTE EL CICLO VITAL.....     | 20        |
| 7.1.2. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO NUTRICIONAL..... | 23        |
| 7.1.3. SUPLEMENTACIÓN .....                        | 23        |
| 7.2. FARMACOLÓGICO: BH4.....                       | 24        |
| 7.3. OTRAS .....                                   | 25        |
| 7.3.1. AMINOÁCIDOS NEUTROS DE CADENA LARGA .....   | 25        |
| 7.3.2. GLICOMACROPÉPTIDO (GMP).....                | 25        |
| 7.3.3. TERAPIA GÉNICA Y PROBIÓTICOS .....          | 26        |
| 8. ASPECTOS SOCIALES .....                         | 26        |
| <b>CONCLUSIONES</b> .....                          | <b>28</b> |
| <b>AGRADECIMIENTOS</b> .....                       | <b>29</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....                          | <b>30</b> |



## RESUMEN

La fenilcetonuria (PKU) es un error congénito del metabolismo de la fenilalanina, causado por la deficiencia de un enzima, la fenilalanina hidroxilasa (PAH), o por un error del cofactor que participa en la reacción, la tetrahidrobiopterina (BH4). La PAH es necesaria para convertir el aminoácido (aa) esencial fenilalanina (Phe) en tirosina. Cuando se produce el bloqueo de esta reacción, la fenilalanina se degrada por una vía catabólica alternativa provocando la acumulación de compuestos neurotóxicos responsables del retraso mental característico de los pacientes no tratados. Sin embargo, desde la introducción de los sistemas de cribado neonatal y con una intervención dietética temprana, los sujetos nacidos con PKU pueden tener una vida normal.

La presente revisión bibliográfica contiene una exposición de los distintos abordajes terapéuticos para la PKU. El enfoque principal es la intervención nutricional, su objetivo es mantener unos niveles de Phe suficientes para mantener un crecimiento adecuado y un estado de salud óptimo. Por esta razón, es necesaria una adhesión permanente a una dieta pobre en Phe, que restringe los alimentos naturales proteicos y requiere la ingestión de una fórmula de aminoácidos libre o de bajo contenido en Phe para satisfacer los requerimientos de proteínas. Puesto que existen nuevas opciones prometedoras para liberalizar la dieta y mejorar el control metabólico, en este documento se profundizará en los siguientes tratamientos: farmacológico con tetrahidrobiopterina, aminoácidos neutros de gran tamaño, glicomacropéptido, y terapia génica y probióticos.

**Palabras clave:** Fenilalanina, Fenilcetonuria, Fenilalanina Hidroxilasa, Tetrahidrobiopterina, Fórmulas de aminoácidos libres o de bajo contenido en Phe y tratamiento dietético.



## ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is an inborn error of metabolism of phenylalanine, which is caused by deficiency of an enzyme, phenylalanine hydroxylase (PAH), or by an error in the cofactor involved in the reaction, tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>). PAH is needed to convert the amino acid (aa) essential phenylalanine (Phe) to tyrosine. When this reaction is blocked, phenylalanine is degraded by an alternative catabolic pathway causing accumulation of neurotoxic compounds that responsible for the characteristic mental retardation of untreated patients. However, since the introduction of neonatal screening systems and early dietary intervention, subjects born with PKU can have a normal life.

This literature review contains a discussion of the various therapeutic approaches for PKU.

The main focus is on nutritional intervention, the goal is to keep Phe levels sufficient to maintain adequate growth and optimum health. This is why an adhesion to a permanent low Phe diet is necessary, since it restricts the natural protein food and it requires the ingestion of free amino acid formulas or low Phe formulas, in order to satisfy the protein requirements. Since there are new promising options that would liberalize the diet and improve metabolic control, herein the following treatments are deepened in: pharmacological with tetrahydrobiopterin, large neutral amino acids, glycomacropeptide, and gene therapy and probiotics.

Keywords: Phenylalanine, phenylketonuria, phenylalanine hydroxylase, tetrahydrobiopterin, free amino acid formulas or low in Phe formulas and dietary treatment.



## INTRODUCCIÓN

Las proteínas están constituidas por aminoácidos (aa), estos, a través de su degradación oxidativa contribuyen a la generación de energía metabólica. En los animales los aminoácidos experimentan degradación oxidativa en tres situaciones metabólicas diferentes: durante el recambio proteico, cuando hay una ingesta excesiva ya que no pueden almacenarse y como combustible durante la inanición o en la diabetes mellitus incontrolada [1].

En los seres humanos, la degradación de las proteínas ingeridas a sus aminoácidos constituyentes tiene lugar en el tracto gastrointestinal. Después se produce la degradación de los aminoácidos que consiste en la separación del grupo amino del esqueleto carbonado [2].

Existen veinte aminoácidos que ordenados según la codificación genética constituyen las proteínas. De los veinte aminoácidos, la especie humana, puede sintetizar once, los otros nueve se consideran esenciales y deben obtenerse a través de la alimentación. Nueve de los once aa no esenciales pueden sintetizarse a partir de glucosa y una fuente de nitrógeno (amonio u otro aa) mientras que los otros dos requieren un aa esencial para su síntesis (fenilalanina para la tirosina y metionina para la cisteína) [3]. Cuando se produce un déficit de fenilalanina, no se puede sintetizar tirosina por lo que este aa se convierte en esencial.

La clasificación de las proteínas en proteínas de alto o bajo valor biológico se realiza en base a la cantidad de aminoácidos esenciales que contenga un alimento; a mayor número de aminoácidos esenciales, mayor valor biológico. Son alimentos con alto valor biológico aquellos de origen animal: carne, pescado, huevos, leche... y en contraposición, son de bajo valor biológico los alimentos de origen vegetal: legumbres, verduras, cereales...



## OBJETIVOS

### Objetivo general

- Conocer más a fondo las aminoacidopatías congénitas, más concretamente, la fenilcetonuria. Describir la enfermedad, su patogenia y establecer las pautas para su tratamiento.

### Objetivos específicos

- Describir los abordajes terapéuticos utilizados en estos pacientes, principalmente el dietético.



## METODOLOGÍA

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de las principales fuentes y bases de datos biomédicas: Pubmed, OMIM (dentro de Pubmed), Medline, Cochrane Library... Se han aceptado los artículos y documentos más relevantes publicados en los últimos años (desde 1999 hasta la actualidad), todos relacionados con el tema de este estudio. Se ha incidido principalmente en aquellos artículos que hablan de los nuevos abordajes terapéuticos para la fenilcetonuria. Además se ha utilizado material de libros de texto, páginas webs y otros documentos y artículos encontrados externamente a bases de datos (artículos encontrados en la red o directamente en la bibliografía de otros artículos). Es importante reseñar que la información relativa a las páginas webs oficiales de la enfermedad, tema que se trata en el capítulo “Aspectos sociales”, fueron proporcionadas por mi tutora y han sido de gran interés y ayuda.

La búsqueda ha sido realizada principalmente en inglés por ser la lengua vehicular en el campo biomédico, aunque también en castellano. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda han sido: *phenylalanine*, *phenylketonuria*, *phenylketonuria treatment*, *phenylketonuria gene*, *phenylketonuria symptoms*, *phenylketonuria nutrition*, *glycomacropetides (GMP)*; *large neutral amino acids (LNAA)*; *phenylalanine hydroxylase (PAH)*; *tetrahydrobiopterin*.

Una vez finalizada la búsqueda bibliográfica, se seleccionaron los artículos más actuales y relevantes para el tema de la revisión. Para esto, se tuvo en cuenta el título y el resumen del artículo, desechando aquellos que resultaron de menor interés por no poseer alguna de las características anteriores.



## DESARROLLO

### 1. ENFERMEDADES CONGÉNITAS DEL METABOLISMO

Comencemos con los antecedentes, hace casi cien años, un científico británico, Archibald Garrod, sugirió la posibilidad de que el ser humano pudiera heredar información genética capaz de ocasionar problemas en su metabolismo. Esta idea surgió a raíz de un caso de alcaptonuria que tuvo en el hospital, tras sus investigaciones fue el primero en hablar de esta enfermedad como un desorden metabólico congénito.

La alcaptonuria está directamente relacionada con la fenilcetonuria (Fig. 1), tema que abordaremos más adelante, ya que ambas enfermedades están producidas por errores enzimáticos en una vía común de degradación.

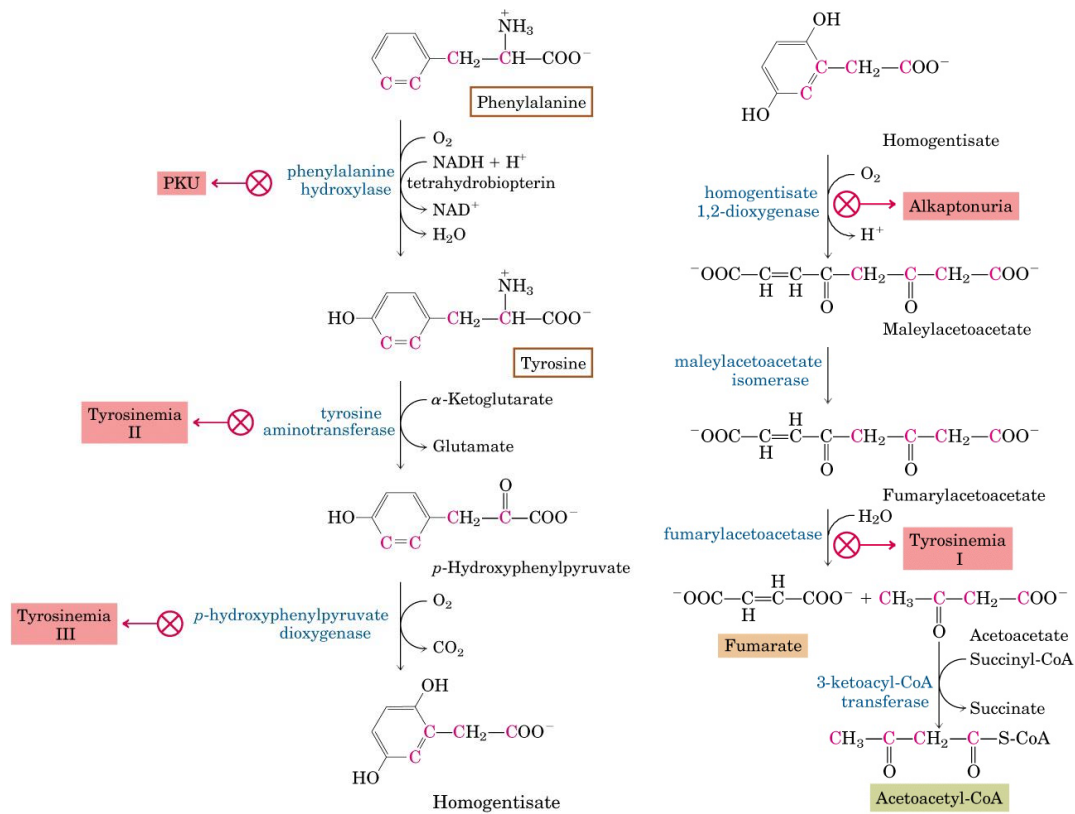


Fig. 1. Rutas catabólicas de la fenilalanina y la tirosina [2].

Las enfermedades metabólicas se definen como enfermedades monogénicas de herencia autosómica recesiva en su mayoría. La alteración de un gen produce un defecto enzimático que va a provocar un aumento de la concentración del sustrato, una disminución de la formación del producto y una activación de vías metabólicas alternativas, que puede derivar en la producción





de metabolitos tóxicos [4].

La mayoría de estas enfermedades aparecen en la primera infancia, pero su forma de aparición y su clínica son muy variadas.

Dentro de las enfermedades metabólicas tenemos distintos tipos de trastornos. Están los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, como pueden ser las alteraciones en el metabolismo de la fructosa, en el metabolismo del glucógeno...; las alteraciones en el metabolismo de los lípidos, como las dislipemias; otros trastornos metabólicos, como las mucopolisacaridosis o las oligosacaridosis, y los defectos metabólicos de compuestos nitrogenados, en los que nos vamos a centrar a continuación.

Las alteraciones en el metabolismo de compuestos nitrogenados pueden organizarse en diez grupos [4].

1. Hiperfenilalaninemias. (Fenilcetonuria)
2. Tirosinemias
3. Alcaptonuria
4. Homocisteinuria
5. Hiperglicinemia
6. Histidinemia
7. Hiperlisinemia
8. Aciduria glutárica
9. Acidurias orgánicas de aa cadena ramificada
10. Enfermedades del ciclo de la urea

Muchos de los errores congénitos del metabolismo responden satisfactoriamente a terapia nutricional. Con esto se consigue prevenir, eliminar o revertir el daño neurológico. Los objetivos del tratamiento nutricional son tres: reducir la acumulación del sustrato tóxico, estimular vías alternativas que disminuyan la acumulación de los precursores tóxicos y suplementar nutrientes y micronutrientes en caso de necesidad [5].

## **2. FENILCETONURIA (PKU)**

Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva causada por más de 800 mutaciones. Se caracteriza por el acúmulo de fenilalanina (Phe) en sangre, compuesto neurotóxico, y provoca retraso mental y psicomotor. Este acúmulo puede ser debido a un defecto enzimático de la Fenilalanina hidroxilasa (PAH) o a un defecto en la regeneración del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4) que se utiliza en la reacción. Al estar bloqueada esta vía de



degradación, los compuestos continúan por otra vía alternativa que deriva en la excreción urinaria de una fenilcetona, el ácido fenilpiruvico que da nombre a esta enfermedad.

El descubrimiento de esta enfermedad surgió como consecuencia de la aplicación de métodos químicos en estudios médicos. Esto fue llevado a cabo por Fölling, un físico noruego. Él en 1934 publicó sus hallazgos bajo el nombre de "imbecillitas phenylpyruvica", oligofrenia fenilpirúvica, enfermedad que actualmente se conoce como fenilcetonuria. [6]

**Tabla I.** Incidencia fenilcetonuria.

| LUGAR          | INCEDENCIA   | CITA       |
|----------------|--------------|------------|
| General        | 1:15.000*    | [4]        |
| General        | 1:10.000*    | [5], [1]   |
| España         | 1:8242*      | [7] (2013) |
| Finlandia      | 1:100000*    | [8]        |
| Turquía        | 1:4000*      | [8]        |
| Escocia        | 1:5300*      | [6]        |
| Checoslovaquia | 1:7000*      | [6]        |
| Hungría        | 1:11000*     | [6]        |
| Dinamarca      | 1:12000*     | [6]        |
| Francia        | 1:13500*     | [6]        |
| Noruega        | 1:14500*     | [6]        |
| Reino Unido    | 1:14300*     | [6]        |
| Italia         | 1:17000*     | [6]        |
| EEUU           | 1:12707*     | [9]        |
| China          | 1:17000*     | [6]        |
| Japón          | 1:125000*    | [6]        |
| Australia      | 25 casos/año | [8]        |
| Australia      | 1:10000*     | [6]        |

\*en Recién nacidos vivos.

Pese a tener una baja incidencia (Tabla I) existen programas de cribado neonatal desde el siglo XX. Las formas clínicas (Tabla II) difieren en función de la actividad residual del enzima fenilalanina hidroxilasa, así como la tolerancia y el tratamiento. Tradicionalmente el tratamiento



era exclusivamente dietético, eliminación de la fenilalanina de la dieta, sin embargo, recientemente se están estudiando otras alternativas.

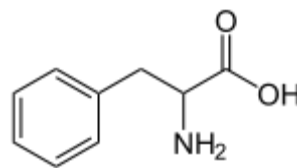
**Tabla II.** Formas clínicas de fenilcetonuria [4]

| TIPOS                         | ACTIVIDAD DEL ENZIMA | TOLERANCIA      | NIVELES DE Phe en PLASMA                          | ACTITUD  |
|-------------------------------|----------------------|-----------------|---|--|
| Fenilcetonuria clásica (PKU)  | <5% (<1%)*           | <350-400 mg/día | >1200 $\mu\text{mol/l}$<br>6<br>20 mg/dl          | Restricción dietética de fenilalanina                    |
| Fenilcetonuria moderada (PKU) | <10% (<5%)*          | 350-600 mg/día  | (1200-360) $\mu\text{mol/l}$<br>6<br>(20-6) mg/dl | Restricción dietética de fenilalanina                    |
| Hiperfenilalaninemia benigna  | 10-35% (>5%)*        |                 | <360 $\mu\text{mol/l}$<br>6<br>6 mg/dl            | No requiere restricción dietética salvo en algunos casos |

\*Según otros autores

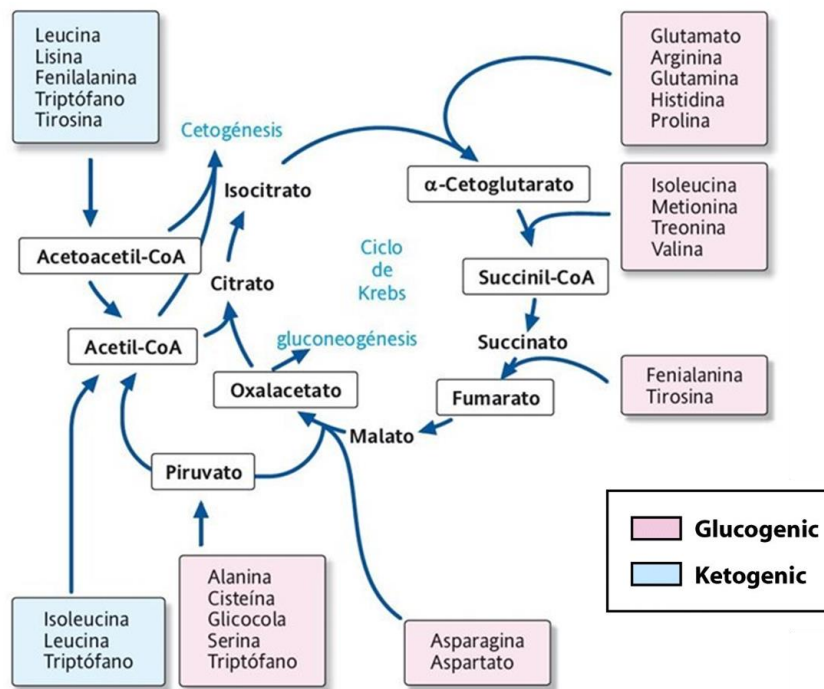
### 3. FENILALANINA Y SU METABOLISMO

La fenilalanina es un aminoácido (aa) aromático (Fig. 2) al igual que la tirosina y el triptófano. Es el más polar de los tres, puede participar en interacciones hidrofóbicas y absorbe luz ultravioleta, aunque en menor medida que la tirosina y el triptófano. En las plantas es precursor de un polímero rígido llamado lignina, que solo es superado en abundancia por la celulosa. Además la fenilalanina y la tirosina dan lugar a productos naturales comerciales importantes, como los taninos y los alcaloides



**Fig. 2.** Estructura química fenilalanina.

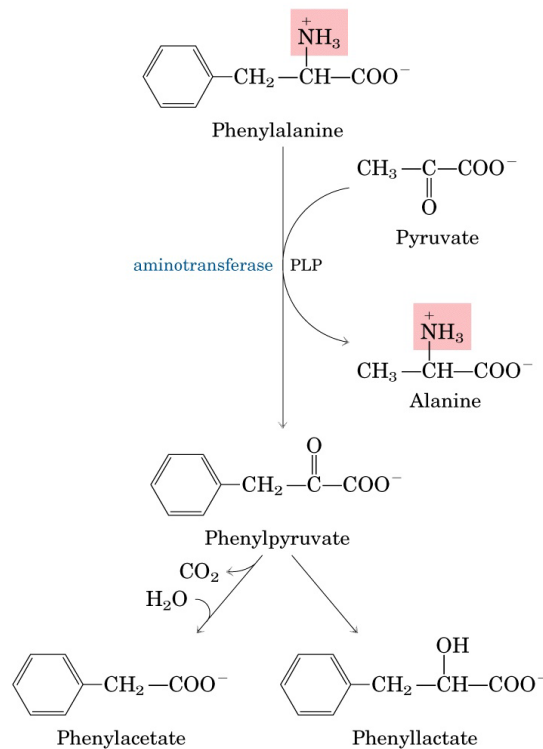
Es un aminoácido esencial cuyo metabolismo converge en el ciclo de Krebs en dos lugares, por lo que es un aminoácido cetogénico y glucogénico (Fig. 3).



**Fig. 3.** Metabolismo de los aminoácidos [2].

La fenilalanina en su degradación se convierte en tirosina por hidroxilación, este paso es fundamental ya que es la única forma de obtención de este otro aminoácido. La tirosina es precursora de neurotransmisores como la dopamina y de hormonas de la medula adrenal como la noradrenalina y la adrenalina. [1]

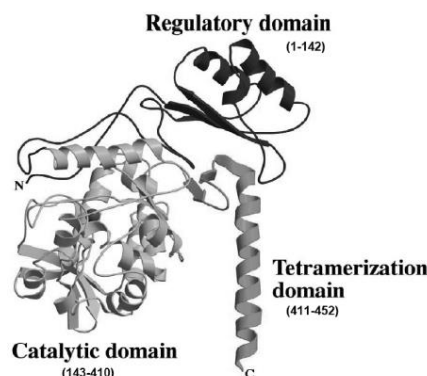
Cuando existe un defecto en la enzima que transforma la fenilalanina en tirosina se produce una elevación de la concentración de fenilalanina en sangre que provoca la activación de otras rutas menores de su metabolismo, como la formación de derivados cetónicos y de ácidos (Fig. 4). Estos metabolitos se eliminan en orina, donde pueden ser detectados. Despiden un olor característico a ratón en la orina y en el sudor. Además el fenilpiruvato produce un color verde en orina cuando reacciona con el cloruro férrico. [1]



**Fig. 4.** Ruta metabólica alternativa, formación de derivados cetónicos y ácidos [2].

### 3.1. FENILALANINA HIDROXILASA

La enzima encargada de transformar la fenilalanina en tirosina es la fenilalanina hidroxilasa (E.C. 1.14.16.1). Está presente en el hígado, aunque también se encuentra con menor actividad en el riñón [6]. En humanos, existe como una mezcla de tetrámeros y dímeros. Cada monómero (Fig. 5) contiene hierro y tres dominios distintos: uno catalítico, otro regulador y un tercero tetramerizador [1].



**Fig. 5.** Estructura monomérica del enzima fenilalanina hidroxilasa [6]

Esta enzima, también conocida como fenilalanina-4-monooxigenasa, pertenece al grupo de las oxidasas de función mixta [2] que necesitan la presencia de oxígeno molecular para que se



produzca la reacción. Partiendo de un átomo de  $O_2$  introduce uno de los átomos de oxígeno en la fenilalanina y el otro en el agua. En esta reacción tienen que estar presentes el cofactor tetrahidrobiopterina y el dinucleótido reducido de nicotidamina adenina (NADH) [1].

### 3.2. TETRAHIDROBIOPTERINA

La tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>) es un cofactor necesario en el metabolismo de los aa ya que participa en la hidroxilación de los anillos. Es imprescindible en la transformación de fenilalanina a tirosina y consecuentemente es importante para la síntesis de tirosina y neurotransmisores [3]. En esta reacción, el cofactor se convierte en quinoido dihidrobiopterina [3] y después se recupera en su estado reducido por la dihidropterina-reductasa, empleando la nicotidamida adenina dinucleótido reducido (NADH). En el organismo, la BH<sub>4</sub> no se sintetiza a partir de ninguna proteína sino del guanósín trifosfato (GTP) por la acción secuencial de las enzimas guanósintrifosfato-ciclohidrolasa (GTP-CH), 6-piruviloil-tetrahidrobiopterina-sintasa (PTPS) y sepiapterina-reductasa (SR) [1].

Las deficiencias de tetrahidrobiopterina pueden deberse a una alteración de la propia dihidropterina-reductasa o a un defecto en la síntesis de biopterina. Esta deficiencia afecta a otros enzimas que también usan tetrahidrobiopterina como cofactor: el triptófano y la tirosina [1].

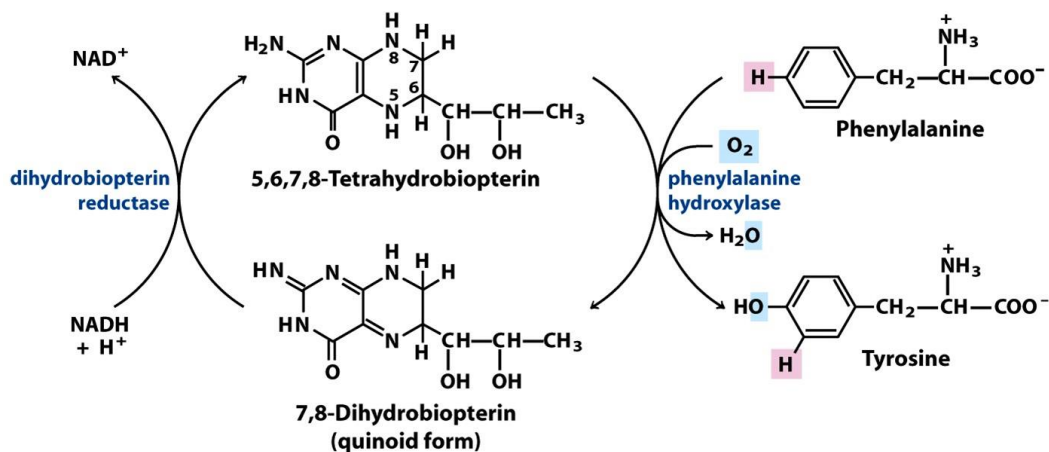


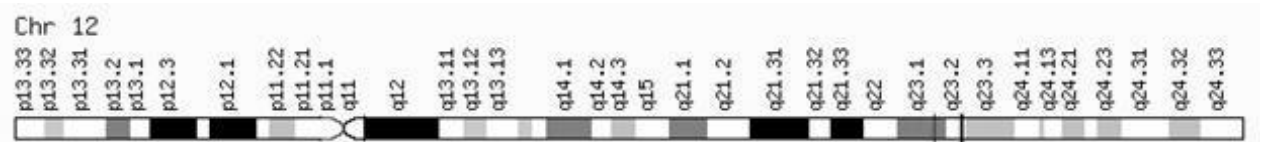
Fig. 6. Función de la tetrahidrobiopterina en la reacción de la fenilalanina hidroxilasa [2].

## 4. GENÉTICA

La fenilalanina-hidroxilasa está codificada por un gen situado en el cromosoma 12 (Región



12q22-q24.1), que se expresa en el hígado y el riñón (Fig. 7). Existen más de 450 mutaciones, la mayoría de las cuales producen un cambio de aminoácido o pequeñas deleciones. Algunas alteraciones dependen a la administración de BH4, normalmente las relacionadas con mutaciones en el dominio catalítico (un 79% de ellas). Excepto los casos en los que las mutaciones son graves, los portadores heterocigóticos tienen una actividad hidroxilasa reducida, que pese a causar cierta elevación de fenilalanina plasmática, son asintomáticos. [1]



**Fig. 7.** Gen PAH [10]

**Tabla III.** Correlación entre el fenotipo y genotipo en las hiperfenilalaninemias [5].

| Clasificación Fenotipo HFA | Actividad Enzimática (%) | Tolerancia | Mutación  |
|----------------------------|--------------------------|------------|---|
| Clásica                    | < 1                      | < 20       | R243X - P281L<br>R158Q - R408W<br>IVS12 - IVS10 |
| Moderada                   | 1 - 50                   | 20 - 25    | E208K - 6348V<br>R261A - R158Q<br>I65T          |
| Benigna                    | > 50                     | > 25       | Y414C - F39L<br>G46S                            |

## 5. CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS

La fenilcetonuria presenta características clínicas comunes a otras alteraciones en el metabolismo de los aa. Tiene una clínica muy variada (Tabla IV). Los síntomas pueden iniciarse de manera aguda como un fallo multiorgánico en la primera infancia (periodo neonatal o de lactante) o de manera progresiva en etapas más tardías, incluso en adultos [5]. Hay una forma clínica neonatal transitoria que se produce por falta de maduración del enzima o por otras alteraciones metabólicas [4]. También puede ser causada por una enfermedad renal, hepática o por algunos medicamentos [1].

Uno de los rasgos fenotípicos más característicos en los niños con fenilcetonuria son la piel clara y los ojos azules causados por una síntesis insuficiente de melanina, derivado del déficit de tirosina [1].

**Tabla IV.** Manifestaciones clínicas [11].

|                   |  |   |
|-------------------|--|---|
| Cabeza y cuello   | Cabeza                                     | Microcefalia  |
|                   | Ojos                                       | Ojos azules<br>Cataratas  |
| Piel, uñas y pelo | Piel                                       | Pigmentación pálida<br>Piel seca<br>Eccema<br>Esclerodermia   |
|                   | Pelo                                       | Pelo rubio  |
| Neurológico       | Sistema nervioso central                   | Velocidad de procesamiento mental reducida<br>Retraso mental (si no se trata)<br>Irritabilidad infantil (si no se trata)<br>Peculiar forma de andar (si no se trata)<br>Postura y forma de sentarse peculiares (si no se trata)<br>Afectación de las extremidades (si no se trata)<br>Movimientos sin propósito (si no se trata)<br>Reflejos tendinosos profundos aumentados (si no se trata)<br>Convulsiones (si no se trata)<br>Calcificación cerebral (si no se trata) |
|                   | Sistema nervioso periférico                | Defecto en la formación de mielina (si no se trata)   |
|                   | Manifestaciones conductuales psiquiátricas | Psicosis (si no se trata)<br>Hiperactividad (si no se trata)<br>Características acústicas (si no se trata)<br>Agresividad (si no se trata)<br>Autolesiones (si no se trata)<br>Trastorno por déficit de atención (si se deja de tratar)<br>Sensibilidad social<br>Desorden obsesivo-compulsivo<br>Depresión<br>Trastornos de ansiedad<br>Defectos en la función ejecutiva   |

## 6. DIAGNÓSTICO, METODOLOGÍA Y EVOLUCIÓN

La mayoría de las enfermedades metabólicas cuando son diagnosticadas ya han producido daño irreversible, sobretodo en el SNC. Por esta razón, desde 1963 se inició la detección sistemática de fenilcetonuria en recién nacidos.

Los programas de cribado neonatal más antiguo son los de la fenilcetonuria. El primer programa se realizó en Buffalo, N.Y., EE.UU. en la década de los 60. Posteriormente se iniciaron otros programas en todo el mundo en las décadas de los 60 y 70. Desde entonces se ha usado como

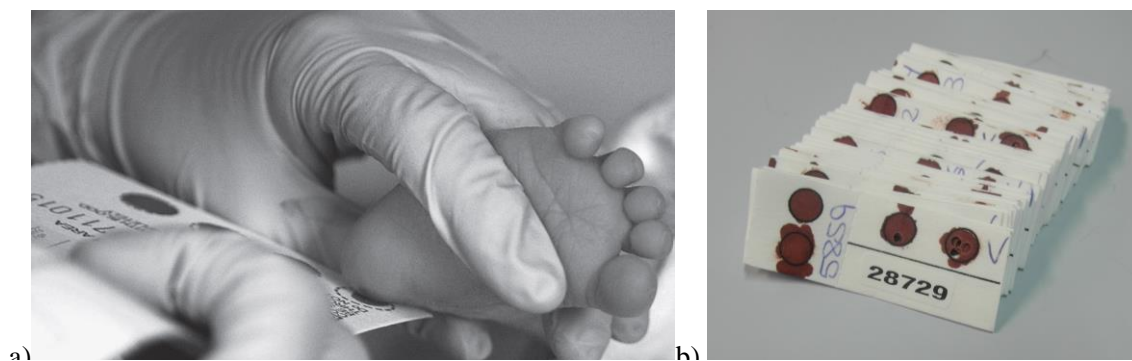




una importante medida de salud pública. Esta medida tiene beneficios directos para el afectado e indirectos para el conjunto de la sociedad, supone un ahorro en tratamientos posteriores. Se considera rentable porque con un diagnóstico precoz pueden evitarse los gastos relacionados con un ingreso en centros a causa del retraso mental. Sin embargo, este ahorro se ha puesto en duda en países en los que la incidencia de fenilcetonuria es baja como Finlandia y Japón [12]. Los programas de cribado neonatal han evolucionado a la par que la ciencia. En un primer momento el método de diagnóstico era cualitativo, test de *Guthrie*, y consistía en un método de inhibición bacteriana. Sin embargo, actualmente se utilizan métodos cuantitativos: cromatográficos, espectrofotométricos...

Estando ya instaurado en España el programa de Cribado Neonatal de enfermedades congénitas, en 1990 se estableció en la Comunidad Autónoma de Castilla y León e incluía el análisis de Hipotiroidismo Congénito y Fenilcetonuria. Posteriormente, en 1999 y 2010, se introdujeron el Cribado Neonatal de Fibrosis quísticas e Hiperplasia Suprarrenal Congénita, respectivamente.

La recogida de la muestra de sangre se realiza el primer o segundo día tras el nacimiento. La muestra se obtiene mediante una frotis de sangre capilar por punción en el talón (Fig. 7). Lo ideal sería que la muestra se obtuviera más tarde para que se normalizara la alimentación del lactante y se eliminara el efecto de depuración materna de la fenilalanina del sistema circulatorio fetal. Sin embargo el diagnóstico de las otras enfermedades debe hacerse a las primeras horas de vida y por cuestiones prácticas se evalúa a partir de la misma muestra.



**Fig. 7.** a) Extracción sangre b) Muestras sangre de recién nacidos (Obtenida en: Centro de Cribado Neonatal de metabolopatías congénitas)

En mi visita al edificio del instituto de biología molecular y genética molecular (IBGM), el Dr. Tellería me puso al tanto del trabajo que llevaban a cabo en el Centro de Cribado Neonatal de metabolopatías congénitas. Realizan dos tipos de estudios: por un lado el cribado de las muestras de recién nacidos y por otro las pruebas bioquímicas del seguimiento de pacientes ya diagnosticados.



Una vez reciben las muestras las analizan mediante fluorimetría y obtienen valores numéricos de la concentración de Phe. Si el valor de la concentración de Phe es  $<2,5$  mg/dl el diagnóstico de PKU es negativo, pero si el valor es  $> 2,5$  mg/dl es considerado dudoso y se pide una segunda muestra. Esta segunda muestra se obtiene a los 3-5 días y debe ser obtenida previamente a la iniciación de la dieta pobre en Phe para que los datos no estén sesgados y sean erróneos. De modo que se extrae una segunda muestra de sangre y se instaura un tratamiento nutricional lo más rápido posible para evitar los daños neurológicos irreversibles. Los valores de Phe de la segunda muestra se interpretan de la siguiente forma:

- Negativo si la concentración de Phe es  $< 2,5$  mg/dl.
- Hiperfenilalaninemia si los valores oscilan entre 2,5 mg/dl y 6 mg/dl.
- Fenilcetonuria clásica cuando la concentración del aa es  $> 6$  mg/dl.

En ocasiones estos resultados se expresan como mg/dl, es útil saber que  $60 \mu\text{Mol/L}$  equivalen a 1mg/dl [13].

Tras el cribado neonatal se puede concretar el diagnóstico a través de un algoritmo (Fig. 8). El diagnóstico diferencial incluye una sobrecarga de  $\text{BH}_4$  y un análisis de pterinas urinarias (Fig. 9). El perfil de las pterinas en orina se determina por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) [14].

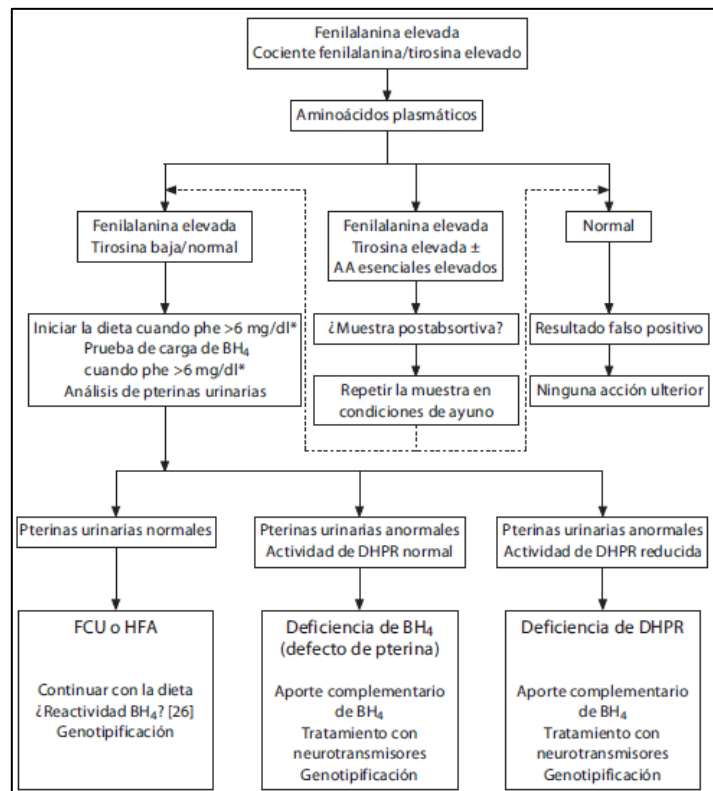
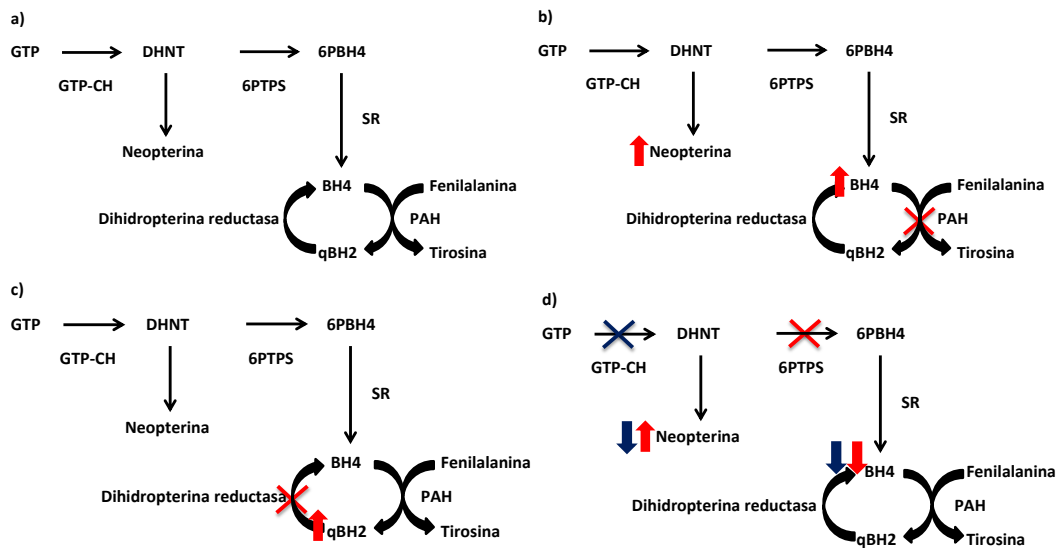


Fig. 8. Algoritmo de detección sistemática de recién nacidos para PKU. [12]



Como prueba de confirmación se realiza una biopsia hepática para determinar la actividad de la fenilalanina-hidroxilasa [1].

Es importante considerar que la fenilalanina puede estar elevada en distintas situaciones debido a catabolismo y/o nutrición parenteral total (NPT). En estas circunstancias debe realizarse otro análisis en sangre entera, preferiblemente en ayunas o después de un breve periodo de suspensión de la NPT.



**Fig.9. a) Síntesis de tetrahydrobiopterina y reacción catalizada por la fenilalanina hidroxilasa.** GTP: guanosina trifosfato; GTP-CH: guanosina trifosfato-ciclohidrolasa; DHNT: trifosfato de dihidroneopterina; 6PTPS: 6-piruvoil-tetrahydrobiopterina-sintasa; 6PBH4: 6-piruvoil-tetrahydrobiopterina; SR: sepiapterina-reductasa; BH4: tetrahydrobiopterina; qBH2: dihydrobiopterina; PAH: fenilalanina hidroxilasa. **b) Déficit de PAH. c) Déficit de Dihidropterina reductasa. d) Deficiencia en la síntesis de tetrahydrobiopterina:** causado por déficit de GTP-CH (azul) o de 6PTPS (rojo). **Figura de elaboración propia, inspirada en [1].**

## 7. MANEJO CLÍNICO

Actualmente el objetivo del tratamiento es mantener las concentraciones de fenilalanina adecuadas para favorecer el crecimiento, desarrollo y la función mental óptima a la par que aportar una dieta nutricionalmente adaptada en los distintos periodos de la vida [15]. La intervención principal es la restricción dietética del aminoácido y en algunos pacientes la administración de BH4 [1].

Se recomiendan controles de fenilalanina frecuentemente ya que esta puede estar alterada en distintas situaciones; durante el embarazo, por ejemplo, se requiere un mayor control. Esto queda patente en la Tabla V donde se muestra como el rango de los niveles hemáticos de Phe recomendados para las embarazadas (120-360  $\mu\text{mol}$ ) está igual de restringido que durante los primeros años de vida.



**Tabla V.** Normas recomendadas para los niveles hemáticos de Phe en toda Europa y en EE.UU. [15].

| Edad                       | Nivel hemático de phe, mM |              |             |            |
|----------------------------|---------------------------|--------------|-------------|------------|
|                            | Reino Unido [5]           | Alemania [9] | Francia [8] | EE.UU. [4] |
| Recién nacido <sup>1</sup> | >400                      | >600         | >600        | >600       |
| De lactante a 10 años      | 120-360                   | 40-240       | 120-360     | 120-360    |
| 10 a 12 años               | <480                      | <600         | <900        | 120-360    |
| 12 a 20 años               | <480                      | <600         | <900        | 120-600    |
| Más de 20 años             | <700                      | <1.200       | <900        | 120-900    |
| Embarazo                   |                           |              |             | 120-360    |

<sup>1</sup>Concentración de Phe según la detección sistemática de recién nacidos cuando los países inician una dieta pobre en Phe.

Existen nuevas opciones prometedoras que dejarían a un lado las fórmulas libres de AA y mejorarían el control metabólico, recientes estudios están siendo desarrollados en esta línea.

### 7.1. TRATAMIENTO DIETÉTICO

En 1953, Jervis puso de manifiesto que el defecto enzimático característico de la enfermedad era la deficiencia del enzima que catabolizaba la transformación de fenilalanina en tirosina. Ese mismo año Bickel publicó sus primeros trabajos en los que demostró la efectividad de una dieta especial restringida en fenilalanina para el tratamiento de la fenilcetonuria. Especuló que podría existir una relación causal entre el exceso de fenilalanina en los líquidos biológicos de un sujeto y la presencia en el mismo de daño cerebral. A raíz de esto planteó una reducción en la ingesta de la fenilalanina para mejorar la calidad de vida del sujeto [16].

Los objetivos nutricionales generales del tratamiento son [4]:

- Asegurar la administración de la cantidad de Phe tolerada por el paciente, manteniendo los niveles en sangre por debajo de los considerados tóxicos en las distintas etapas vitales.
- Garantizar el aporte de tirosina a través de fórmulas especiales exentas de Phe.
- Asegurar el aporte de calorías, proteínas, vitaminas, minerales y oligoelementos para un adecuado crecimiento.

La base del tratamiento dietético es la introducción en la dieta de una fuente de proteínas libres de Phe o con bajo contenido en ella. Para ello se han elaborado fórmulas especiales basadas en mezclas de aa sintéticos desprovistos de Phe (Anexo 1, Tabla VII). Sin embargo al ser la Phe un aa esencial necesitamos garantizar una ingesta mínima del mismo a través de la dieta, mediante



la ingestión de frutas y verduras.

No hay consenso respecto a las recomendaciones de los niveles hemáticos de Phe a mantener en las distintas etapas de la vida (Tabla V), ni respecto a la cantidad de proteína aceptada por los sujetos enfermos en las distintas etapas vitales. Sin embargo, se ve como aumentan las necesidades de Phe y proteínas en los picos de máximo crecimiento: primera infancia y crecimiento prepuberal y puberal.

Es importante recordar que la cantidad de Phe tolerada debe ser evaluada individualmente. La Tabla VI es un ejemplo de un modelo de tratamiento dietético para pacientes con PKU que se utiliza actualmente en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Para conocer más a fondo las bases de este protocolo me puse en contacto con los responsables de su edición, la unidad de enfermedades metabólicas de dicho hospital. A través de una conversación telefónica con uno de los responsables del servicio me informaron de que este protocolo en concreto estaba diseñado en base a la experiencia y a los datos obtenidos en el seguimiento a lo largo de los años de pacientes con fenilcetonuria.

**Tabla 6.** Aproximación teórica a la alimentación en pacientes con deficiencia de PAH. PAVB: proteínas de alto valor biológico. PrXP: proteínas contenidas en preparados especiales exentas de Phe y enriquecidas en tirosina. PBVB: proteínas de bajo valor biológico. Fen: fenilalanina. Cada paciente debe ser valorado individualmente. [14]

| Fenotipos<br>(Fenilalanina al diagnóstico: mg/dl)  | De 0 a 3 m                                      | De 3 a 6 m  | De 6 a 12 m   | De 1 a 3 años                                       | De 3 a 6 años                                | De 6 a 10 años   | De 10 a 15 años   | Adultos  |
|--|---|---|---|---|--|--|---|--|
| <b>SEVERO (&gt; 30)</b><br>PAVB g/24 h<br>(Fen mg/kg/día)<br>PrXPhe g/kg/día<br>PBVB/24 h<br>Fenilalanina en sangre (mg/dl) máxima | Máximo 5<br>(50 - 35)<br>2,5 - 3<br>NO<br>< 6   | Máximo 5<br>(35 - 28)<br>2,5 - 3<br>NO<br>< 6       | Máximo 5-6<br>(28 - 20)<br>2,5 - 3<br>Libres<br>< 6 | Máximo 5-6<br>(20 - 15)<br>2,5 - 3<br>Libres<br>< 6 | Máximo 5-6<br>( < 10)<br>2<br>Libres<br>< 6  | Máximo 5-6<br>2<br>Libres<br>< 8                             | Máximo 5-6<br>1,7 - 2<br>Libres<br>< 10                       | Máximo 5<br>1,5 - 1,7<br>Libres<br>< 10                            |
| <b>MODERADO (&gt; 21)</b><br>PAVB g/24 h<br>(Fen mg/kg/día)<br>PrXPhe g/kg/día<br>PBVB/24 h<br>Fen en sangre mg/dl                 | Máximo 5<br>(50 - 35)<br>2,5 - 3<br>NO<br>< 6   | Máximo 5<br>(35 - 28)<br>2,5 - 3<br>NO<br>< 6       | Máximo 5-6<br>(28 - 20)<br>2,5 - 3<br>Libres<br>< 6 | Máximo 6-7<br>(20 - 15)<br>2,5 - 3<br>Libres<br>< 6 | Máximo 7-8<br>( < 15)<br>2<br>Libres<br>< 6  | Máximo 8-9<br>( < 10)<br>2<br>Libres<br>< 8                  | Máximo 8-10<br>( < 10)<br>1,7 - 2<br>Libres<br>< 10           | Máximo 8-10<br>( < 10)<br>1,5 - 1,7<br>Libres<br>< 10              |
| <b>SUAVE (11-21)</b><br>PAVB g/24 h<br>(Fen mg/kg/día)<br>PrXPhe g/kg/día<br>PBVB/24 h<br>Fen en sangre mg/dl                      | Máximo 5<br>(50 - 35)<br>2,5 - 3<br>NO<br>< 6   | Máximo 6-7<br>(50 - 40)<br>2,5 - 3<br>Libres<br>< 6 | Máximo 7-8<br>(40 - 35)<br>2 - 2,5<br>Libres<br>< 6 | Máximo 9-12<br>(40 - 50)<br>2<br>Libres<br>6        | Máximo 12-20<br>2<br>Libres<br>< 6           | Máximo 12-20<br>2<br>Libres<br>< 8                           | Máximo 12-20<br>1,7-2<br>Libres<br>< 10                       | Máximo 12-20<br>1,7-2<br>Libres<br>< 10                            |
| <b>MUY SUAVE (6-10)</b><br>PAVB g/24 h<br>(Fen mg/kg/día)<br>PrXPhe g/kg/día<br>PBVB/24 h<br>Fen en sangre mg/dl                   | 1,5 g/Kg/día<br>1,5 g/kg/día<br>NO<br>< 6 mg/dl | 1,5 g/Kg/día<br>1,5 g/kg/día<br>Libres<br>< 6       | 1,5 g/Kg/día<br>1,5 g/kg/día<br>Libres<br>< 6       | 1,5 g/Kg/día<br>1,5 g/kg/día<br>Libres<br>< 6       | 30 g máximo<br>1,5 g/kg/día<br>Libres<br>< 6 | El máximo que tolere, 40 g<br>1 g /kg / día<br>Libres<br>< 8 | El máximo que tolere, 40 g<br>1 g /kg / día<br>Libres<br>< 10 | El máximo que tolere, 40-50 g<br>0,7 g /kg / día<br>Libres<br>< 10 |
| <b>HPA, (&lt; 6)</b>   | Normal  | Normal  | Normal  | Normal  | Normal                                       | Normal   | Normal  | Normal   |



En algunas circunstancias la concentración hemática de Phe puede alterarse: en situaciones patológicas como infecciones o traumatismos puede estar aumentada debido al catabolismo proteico; por ingesta excesiva o insuficiente de Phe o de fórmula de AA o en las mujeres debido al ciclo menstrual [15]. En los casos en los que no se tolera una alimentación oral durante un tiempo prolongado y hay que recurrir al soporte nutricional existe una fórmula de AA pobre en Phe para aportar energía, electrolitos y aa esenciales [15].

Las “fórmulas especiales” utilizadas actualmente para la dieta de bajo contenido en Phe en España incluyen varias casas comerciales: Cassen, Mead-Johnson, Milupa, S.A., Nutricia S.A. (Anexo 1), Scientific Hospital Supplies (S.H.S.) y Vitaflo España que disponen para quien lo precise de una gama comercial de fórmulas especiales para pacientes PKU de distintas edades [14].

La Tabla VII es una tabla comparativa de algunas fórmulas especiales para el manejo de lactantes con PKU. La primera XP Analog es de la casa S.H.S, la segunda de Mead-Johnson y la tercera de Ross Laboratorios, esta última es una casa comercial colombiana [17].

**Tabla VII.** Contenido nutricional de fórmulas comerciales para Fenilcetonuria [17].

| NUTRIENTE         | XP ANALOG |        | LOFENAC |        | FENNEX 1 |        |
|-------------------|-----------|--------|---------|--------|----------|--------|
|                   | 100 g.    | medida | 100 g.  | medida | 100 g.   | medida |
| Energía (cal)     | 475       | 24     | 416     | 40     | 480      | 24     |
| Proteínas (g)     | 13        | 0.65   | 15.8    | 1.5    | 15       | 0.75   |
| Aminoácidos (g)   | 15.5      |        |         |        |          |        |
| Carbohidratos (g) | 54        | 2.7    | 63.3    | 6.1    | 46.3     | 2.3    |
| Lípidos (g)       | 23        | 1.15   | 18.7    | 1.8    | 23.9     | 1.2    |
| Sodio (mg)        | 120       | 6      | 230     | 22     | 190      | 9.5    |
| Potasio (mg)      | 420       | 21     | 496     | 47     | 675      | 34     |
| Calcio (mg)       | 325       | 16     | 460     | 44     | 575      | 29     |
| Fósforo (mg)      | 230       | 11.5   | 338     | 32     | 400      | 20     |
| Hierro (mg)       | 7         | 0.35   | 9.1     | 0.9    | 9        | 0.45   |
| Fenilalanina (mg) |           |        | 74      | 7.1    |          |        |
| Tirosina (g)      | 1.44      | 0.07   | 0.81    |        | 1.5      | 0.07   |

A la hora de elaborar una dieta el cálculo de los requerimientos nutricionales se realiza en base a los DRIs (Anexo 2).

### 7.1.1. VARIACIONES DURANTE EL CICLO VITAL

La tolerancia a la Phe debe estar individualizada y se debe analizar una o dos veces al mes. Es fundamental en los pacientes con PKU una adhesión a la dieta continuada e ininterrumpida [15].



En estos pacientes las fórmulas de aa libres de Phe constituyen la fuente principal de energía y nutrientes, aproximadamente constituyen el 80-85 % del total de su dieta. El 15-20% restante de energía debe ser obtenido a través de la dieta, siendo necesario una cantidad mínima de Phe.

Las dos etapas en las que debe haber un mayor control dietético son **la lactancia** y **la gestación**, aunque no hay que olvidar, **la edad escolar** y **la adolescencia** que juegan un papel decisivo de cara a etapas posteriores.

La clave del tratamiento dietético durante la **lactancia** consiste en restringir la ingesta de Phe los primeros días tras el diagnóstico, en este periodo el sistema nervioso del neonato es aún inmaduro y los daños neuronales son irreversibles. Durante los primeros meses y años de vida, la Phe no incluida en las fórmulas de aa libres o con bajo contenido en Phe puede obtenerse de tres fuentes [15]:

- Pequeñas cantidades de leche materna o leche para lactantes. Existen distintos tipos de leches y es importante conocer la cantidad aproximada de Phe que contienen [17]:
  - La leche materna: 0,47 mg Phe/ml.
  - El calostro: 0,7 mg Phe/ml.
  - La leche de transición 0,6-0,7 mg Phe/ml.
  - La leche madura 0,4-0,46 mg Phe/ml.
  - La leche de fórmula 0,67-1 mg Phe/ml.
  - La leche de vaca 1,62 mg Phe/ml.
- Purés con pequeñas cantidades de cereal, fruta y verdura
- Alimentos básicos pobres en proteínas.

El cálculo de nutrientes y Phe requeridos por un lactante se puede calcular de la siguiente forma: Pongamos como ejemplo un lactante menor de dos meses con un peso de 5 kg.

En primer lugar debemos calcular la cantidad de energía, proteínas y Phe requerido, para esto utilizamos la Tabla VIII. Los datos de la tabla vienen expresados como mg/kg de modo que multiplicamos los valores de la tabla por el peso del lactante. Los aportes necesarios serían: 600 kcal/día; 17,5 g/ día de proteínas y 250 mg/día de Phe.

Como ya hemos dicho la cantidad de proteína diaria aportada por la fórmula de aa libre o de bajo contenido en Phe es el 80-85% del total, en este caso el 85% de 14,8 mg/día de proteína procederán de la fórmula de aa libre o de bajo contenido en Phe, en este caso Lofenac.

A continuación calculamos el número de medidas de Lofenac necesarias para aportar 14,8 mg/día de proteína. Una medida equivale a 1,5 mg/ día de proteína (Tabla VII), por lo que 14,8 mg/día equivaldrían aproximadamente a 10 medidas de la fórmula Lofenac. Estas 10 medidas



de Lofenac aportarían a su vez aproximadamente 400 kcal/día y 71 mg/día de Phe. Lo restante para alcanzar las recomendaciones de kcal, proteínas y Phe se obtiene a través de productos para lactantes [17].

**Tabla VIII.** Recomendaciones para el aporte de calorías, proteínas, Phe (FEN) y tirosina (TIR) [17]

| Edad                 | Nutriente   |             |                 |                  |
|----------------------|-------------|-------------|-----------------|------------------|
|                      | FEN (mg/kg) | TIR (mg/kg) | PROTEINA (g/kg) | ENERGIA (cal/kg) |
| <b>LACTANTES</b>     |             |             |                 |                  |
| 0 - 3 meses          | 25 - 70     | 300 - 350   | 3.0 - 3.5       | 120              |
| 3 - 6 meses          | 20 - 45     | 300 - 350   | 3.0 - 3.5       | 120              |
| 6 - 9 meses          | 15 - 35     | 250 - 300   | 2.5 - 3.0       | 110              |
| 9 - 12 meses         | 10 - 35     | 250 - 300   | 2.5 - 3.0       | 105              |
| <b>NIÑOS Y NIÑAS</b> |             |             |                 |                  |
| 1 - 4 años           | 200 - 400   | 1.7 - 3.0   | > 30            | 1300             |
| 4 - 7 años           | 210 - 450   | 2.2 - 3.5   | > 35            | 1700             |
| 7 - 11 años          | 220 - 500   | 2.5 - 4.0   | > 40            | 2400             |
| <b>MUJERES</b>       |             |             |                 |                  |
| 11 - 15 años         | 250 - 750   | 3.4 - 5.0   | > 50            | 2200             |
| 15 - 19 años         | 230 - 700   | 3.4 - 5.0   | > 50            | 2100             |
| > 19 años            | 220 - 700   | 3.7 - 5.0   | > 50            | 2100             |
| <b>HOMBRES</b>       |             |             |                 |                  |
| 11 - 15 años         | 225 - 900   | 3.8 - 5.5   | > 55            | 2700             |
| 15 - 19 años         | 295 - 1100  | 4.4 - 6.5   | > 65            | 2800             |
| > 19 años            | 290 - 1200  | 4.3 - 6.5   | > 65            | 2900             |

La **gestación** esta otra etapa en la que debe haber un control estricto de la concentración de Phe (Tabla V), es más, se recomienda iniciar la dieta pobre en Phe dos meses antes de la concepción y mantenerla durante todo el embarazo [5]. Las concentraciones elevadas de Phe en el feto pueden provocar microcefalia, anomalías cardiacas congénitas, retraso en el crecimiento intrauterino, discapacidades de aprendizaje y unos rasgos faciales característicos [8].

Durante el embarazo es imprescindible el consumo suficiente de leche de AA libre de Phe, por lo que se sugiere la inserción de una sonda nasogástrica para aquellas que no son capaces de ingerirlo de forma oral [15]. Además es necesaria la suplementación de tirosina (300-400 mg/día), hierro, zinc y vitaminas [5].

La **edad escolar y la adolescencia** son las etapas en las que se hace mas difícil el control parental y en el que la adquisición de buenos hábitos puede ser clave para el control posterior a lo largo de la vida. Si no se implantan buenos hábitos durante el crecimiento, es muy difícil restablecer una dieta pobre en Phe en la adultez.

En los colegios estos pacientes deben contar con un apoyo y refuerzo continuado ya que el consumo de la fórmula puede ser un aspecto problemático [15].





### 7.1.2. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO NUTRICIONAL

El crecimiento y el desarrollo normales son los objetivos y los resultados obtenidos si hay un buen control metabólico. Aún se suscitan dudas sobre el efecto del tratamiento con fórmulas de AA sintéticos ya que la primera generación tratada está alcanzando la edad media. Este tratamiento para la PKU se ha relacionado con las **enfermedades cardiovasculares** y **la osteopenia**.

Se supone un efecto protector frente a la aterogénesis y la enfermedad cardiovascular debido a una disminución del colesterol total, niveles de HDL normales, disminución del colesterol LDL y apolipoproteína B y aumento de la adiponectina (hormona que previene la inflamación). Sin embargo, los pacientes afectados de PKU presentan mayores niveles de homocisteína que pueden estar asociados a déficits de vitaminas del grupo B y pueden provocar un mayor riesgo de trombosis, aterosclerosis y accidente cerebrovascular [15].

Por otro lado, hay que considerar que la fragilidad ósea es una complicación crónica en los pacientes con PKU. Las células óseas pueden ser sensibles a la elevación de los niveles de Phe, aumentando la reabsorción de hueso y la excreción renal de calcio [9]. Por otro lado, la dieta de la PKU implica un menor aporte de colágeno y esto podría tener relación con la formación de matriz ósea; a menos colágeno, menor formación de matriz [15].

En resumen, hacen falta más estudios para saber si el riesgo alterado de sufrir enfermedades cardiovasculares y la reducción de la masa ósea son debidos a su perfil genético o a su dieta.

### 7.1.3. SUPLEMENTACIÓN

Los déficits más importantes encontrados en los pacientes con PKU son en vitamina B12, vitamina D, calcio y AGPI-CL. Estas deficiencias pueden potenciar el daño cerebral y resultar en una menor densidad ósea en pacientes con PKU [8].

- **OLIGOELEMENTOS**

Las fórmulas de AA a veces no incluyen ni vitaminas ni minerales para evitar que sepan mal y sean rechazadas. En estos casos es imprescindible la suplementación, principalmente de calcio, hierro, zinc y vitaminas del grupo B (B6 y B12). Cabe destacar que incluso con una ingestión suficiente de hierro pueden registrarse carencias en pacientes con PKU [15].

- **ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA**

La dieta de la PKU contiene mayor proporción de HCO que de lípidos, como consecuencia



deben monitorizarse los niveles hemáticos de lípidos y suplementarse en caso de necesidad. Este tipo de dieta carece del aporte de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ya que está restringido el consumo de carne, aves de corral, pescado, frutos secos y productos lácteos. Los niveles de los AGP de la serie n-6 (ácido linoléico y ácido araquidónico) suelen presentarse en niveles normales mientras que los de la serie n-3 están reducidos. Dentro de este grupo están el ácido linoléico y el ADH (ácido docosahexaenoico), el primero es un precursor del segundo y se ha demostrado que la síntesis endógena de ADH a partir de linoléico puede estar deteriorada en la PKU. El ADH es conocido por sustentar el desarrollo normal del cerebro y la visión, ahí radica la importancia de mantener su concentración adecuada, sobretodo en niños con PKU. De modo que deben controlarse los niveles hemáticos de lípidos, fomentar la ingesta de aceites vegetales ricos en ácido linoléico (como el aceite de colza o el de soja) y suplementar en función de las necesidades aportes de AGPI-CL n-3 y n-6 [15].

- **TIROSINA**

La tirosina es un aa imprescindible porque participa en la formación de neurotransmisores. Se obtiene a partir de fenilalanina, a través de una reacción química en la que participa la PAH. Sin embargo, en la PKU, esta vía está obstruida por lo que hay en pacientes con PKU la tirosina pasa a ser un aa esencial y precisa de suplementación. Es importante recalcar que su suplementación en exceso no tiene efectos positivos en la disminución del nivel de Phe en sangre [18].

## **7.2. FARMACOLÓGICO: BH4**

Este tratamiento tiene limitaciones ya que solo puede usarse en las formas leves de PKU, aquellas que son causadas por un defecto del cofactor o de su regeneración, una minoría. Estos pacientes tienen una actividad residual de PAH hepática y responden a la prueba de sobrecarga con BH4 [6]. La tetrahidrobiopterina, como ya hemos indicado anteriormente, es un cofactor necesario en la reacción en la que participa el enzima fenilalanina hidroxilasa. Los primeros análogos del cofactor fueron introducidos en los años 70, en los últimos años se ha usado un nuevo análogo de BH4 conocido como sapropterina. [6].

El tratamiento provoca la reducción del 30% de la Phe hemática, lo que permite el aumento del consumo de Phe en la dieta, disminuyendo las restricciones. Aún no se conocen los efectos adversos a largo plazo de la administración del análogo, pero se están llevando a cabo estudios en esta línea [9]. El principal problema del tratamiento es su elevado coste [15].



## 7.3. OTRAS

### 7.3.1. AMINOÁCIDOS NEUTROS DE CADENA LARGA

Los aminoácidos necesitan proteínas transportadoras específicas para atravesar la barrera hematoencefálica y la mucosa intestinal. Los AANGT (entre ellos, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina, triptófano, tirosina y valina) compiten con la Phe por estos transportadores. Desafortunadamente, los cuatro sistemas L de transportadores (LAT 1-4) poseen una gran afinidad por la Phe [9], aumentando el aporte de AANGT se reduce la corriente de entrada de Phe en el cerebro por inhibición competitiva del transporte de Phe frente al de AANGT [15].

Este mecanismo es más eficaz en individuos que presentan problemas de adhesión a la dieta, en individuos con buena adherencia el aporte adicional de AANGT tiene una utilidad limitada [15].

Hacen falta más estudios para demostrar que los AANGT reducen la concentración de Phe en sangre y aumentan la tolerancia en la dieta sin tener efectos negativos en la salud ósea y renal [9].

### 7.3.2. GLICOMACROPÉPTIDO (GMP)

El glicomacropéptido es una proteína natural hallada en el suero de leche del queso dulce. Es un glucofosfopéptido polar compuesto por 64 aminoácidos, es adecuado para los pacientes con PKU porque es la única proteína alimentaria conocida que no contiene Phe en su forma pura. Contiene las concentraciones más altas de isoleucina y treonina encontradas en otras proteínas de la dieta. [9].

La dieta a base de fórmulas de AA libres de Phe proporciona el 80-85% de las necesidades proteicas a partir de proteínas sintéticas, solo el 15-20% a partir de proteínas intactas. Una dieta a base de GMP proporcionaría aproximadamente el 70% del aporte proteico a base de proteína intacta y solo el 30% a partir de proteína sintética [15].

El GMP comercial se obtiene a partir de queso, mejora el sabor y la variedad de la dieta para PKU y esta suplementado con arginina, histidina, leucina, tirosina y triptófano para complementar el aporte proteico [9]. Además posee propiedades funcionales: una buena estabilidad térmica y una adecuada solubilidad en ácidos. Los productos elaborados con GMP más destacados son los refrescos, budín, cereal inflado, galletas y aliños para ensaladas y barras de refrigerio [15].

Estos alimentos con GMP son una alternativa a las dietas ricas en fórmulas de aa libres o de



bajo contenido en Phe, sin embargo, hacen falta más estudios para evaluar la seguridad y eficacia del consumo de GMP a largo plazo [8].

### 7.3.3. TERAPIA GÉNICA Y PROBIÓTICOS

Se están llevando a cabo estudios que proponen el uso de la terapia génica como tratamiento. Se ha propuesto el uso de una enzima alternativa llamada fenilalanina amonio liasa (PAL) como terapia de sustitución de la PAH. La PAL es una enzima de origen vegetal, presente en plantas y levaduras, que degrada la fenilalanina a amonio y ácido transcinámico, productos que pueden ser eliminados por orina [19]. Se están desarrollando ensayos clínicos en esta línea, sin embargo, su eficacia para reducir la concentración de Phe disminuye con el tiempo y en algunos pacientes provoca rechazo al producirse reacciones inmunitarias [8].

En esta línea se ha planteado el uso de probióticos para producir y transportar al hígado la enzima PAL. Los probióticos son microorganismos vivos que si se administran en cantidades adecuadas producen reacciones beneficiosas en el huésped. Este enfoque está siendo estudiado para conocer su seguridad y eficacia a corto y largo plazo [8].

## 8. ASPECTOS SOCIALES

La fenilcetonuria es una enfermedad metabólica poco común que cuenta con páginas webs de asociaciones implicadas en la causa. Existen muchos sitios webs mediante los cuales se puede acceder a información y asesoramiento sobre la PKU. Estas se han localizado durante la realización del trabajo y por lo tanto, serán tratadas en este capítulo.

A este respecto se han encontrado páginas oficiales en distintos países: en España (<http://www.pku.es/>), en Reino Unido (<http://www.nspku.org/>) y en EE.UU. (<http://www.npkua.org/Resources/Find-a-Clinic/id/il>).

Con lo que respecta a la página española podemos concretar que pertenece a la organización Asfema, organización sin ánimo de lucro que cuenta con un grupo multidisciplinar de profesionales (médicos, psicólogo, nutricionista, pedagogo...) Esta página es muy completa e invita a colaborar a todo aquel interesado. Así mismo, incluye incluso juegos educativos para los más pequeños.

También se puede destacar la página web del Hospital *Sant Joan de Déu* (<http://www.guiametabolica.org/ecm/fenilcetonuria-pku>), centro de referencia para la PKU en Cataluña. Esta web también es muy completa e informa a los internautas de las causas de la



enfermedad, sintomatología y tratamiento nutricional desde un enfoque muy cercano y accesible. En este sentido se puede destacar la sección de “consejos” donde exponen soluciones a situaciones cotidianas con el fin de mejorar la calidad de vida de estos sujetos.

No conviene dejar a un lado las casas farmacéuticas que cuentan con una amplia gama de productos para la PKU. Todos ellos presentan variedad en los sabores y están adaptados a las distintas etapas de la vida. Una de estas casas farmacéuticas, “Milupa” muestra en la web la composición nutricional de todas sus fórmulas. Por ejemplo, “Milupa PKU 1-mix” contiene 275 kcal por cada 100 ml de producto [20].

Por último y no menos importante, hay que recalcar que la situación no es igual en todos los países, en algunos no existe cribado neonatal. Un ejemplo de esta situación es el caso de Argentina, donde al no existir el cribado neonatal, el diagnóstico es sintomático y tardío en la mayoría de los casos [21].



## CONCLUSIONES

El tratamiento y seguimiento de la fenilcetonuria ha mejorado mucho en los últimos años. Antes de la existencia de los programas de cribado neonatal, los sujetos afectados por esta enfermedad sufrían daños cerebrales de forma irreversible [22]. La evolución de la ciencia ha permitido que actualmente los pacientes con PKU tengan una buena calidad de vida.

El abordaje principal es la instauración de una dieta restringida en Phe desde el diagnóstico y una adhesión continuada a la dieta durante todo el ciclo vital, sobre todo durante la lactancia y la gestación. En estas dietas la fuente principal de proteínas son las fórmulas de aa libres o de bajo contenido en Phe. Se están estudiando los efectos de estas dietas pobres en Phe sobre las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis. Sin embargo, no se han obtenido datos concluyentes ya que la generación que comenzó con estos tratamientos aún no ha alcanzado la edad adulta.

Al margen de lo dietético, se están sopesando nuevos tratamientos para la PKU que permitirían una mayor liberación de la dieta y un mejor control metabólico. Algunas de las conclusiones son:

- La terapia farmacológica con tetrahidrobiopterina ha tenido éxito pero solo puede ser aplicada a una minoría de los enfermos.
- El aporte complementario de aminoácidos neutros de cadena larga se recomienda solamente a los pacientes adultos con PKU que no logran adherirse a la dieta.
- El glicomacropéptido conlleva la promesa de mejorar el sabor, la aceptabilidad y la variedad de la dieta pobre en Phe. Sin embargo, hacen falta estudios a largo plazo para evaluar su seguridad y eficacia.
- Los estudios basados en el uso de terapia génica están progresando. Por ejemplo, el uso del enzima PAL como sustituto de la PAH está siendo evaluado en un ensayo clínico que, desafortunadamente, está demostrando una pérdida de eficacia en la disminución de los niveles hemáticos de Phe con el paso del tiempo y reacciones inmunológicas en algunos pacientes.
- El uso de probióticos para producir PAL está ganando atención aunque aún se necesitan estudios para garantizar su seguridad y eficacia.

Todos estos datos ponen de manifiesto la necesidad de encontrar terapias alternativas para la PKU que podrían utilizarse de manera segura y eficaz en todos los pacientes independientemente del genotipo, fenotipo y sexo.



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quisiera agradecer a mi tutora, Teresa Agapito, su apoyo y dedicación durante el desarrollo de mi trabajo. Fue ella quién me puso en contacto con el Doctor Juan José Tellería. Me gustaría agradecerle a él y al resto de compañeros del Centro de Cribado Neonatal de metabolopatías congénitas, su paciencia, amabilidad y dedicación durante mi visita a los laboratorios. También dar las gracias al servicio de endocrinología del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) por el material cedido.



## BIBLIOGRAFÍA

- [1]: González Hernández Á, Alegre Martínez E, Monreal Marquiegui I, Mugueta Uriaque C, Restituto Aranguibel P, Varo Cenarruzabeitia N. **Patología molecular de las alteraciones del ciclo de la urea y aminoácidos**. En: González Hernández A. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 2ª ed. Elsevier; 2010. p. 317-325.
- [2]: Nelson D, Lehninger A, Cox M. **Lehninger. Principios de bioquímica**. 5ª ed. Barcelona: Omega; 2009.
- [3]: Smith C, Marcks A, Lieberman M. **Bioquímica básica de Marks: un enfoque clínico**. 2ª ed. McGraw-Hill. Interamericana; 2005. p. 587-602.
- [4]: Ramos BE, Pascual M. Tratamiento dietético de las enfermedades metabólicas. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2005; 29: 81-95.
- [5]: Rainman, B. E. Errores congénitos del metabolismo. *Rev Chil Pediatr*. 1999; 70: 69 -71
- [6]: R.A. Williams, C.D.S. Mamotte, J.R. Burnett, *Clin. Biochem. Rev*. 2008; 29: 31– 41
- [7]: AECNE [Internet]. Aecne.es. 2016. Available from: <http://www.aecne.es/>
- [8]: Hafid NA, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr*. 2015;4 (4): 304-317
- [9]: Ney DM, Blank RD, Hansen KE. Advances in the nutritional and pharmacological management of Phenylketonuria. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014; 17: 61-68.
- [10]: [Internet]. Genecards.org. 2016. Available from: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PAH>
- [11]: OMIM Clinical Synopsis - #261600 - PHENYLKETONURIA; PKU [Internet]. OMIM.org. Available from: <http://OMIM.org/clinicalSynopsis/261600>
- [12]: Bodamer O. Detección sistemática de la fenilcetonuria. *Ann Nestlé (Esp)*. 2010; 68: 55-59.
- [13]: Calderón López G, Jiménez Parrilla F, Losada Martínez A. Screening neonatal [Internet]. Servicio de Neonatología. H. Infantil. Virgen del Rocío de Sevilla. Available from: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/44.pdf>
- [14]: Martínez-Pardo M, Bélanger-Quintana A, García Muñoz M, Desviat L, Pérez B, Ugarte M. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. 2016; 71-108.

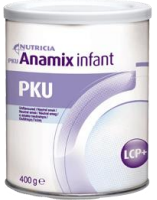








- [15]: MacLeod E, Ney D. Tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. *Ann Nestlé (Esp)*. 2010; 68: 60-71.
- [16]: Lina Merchancano M. Biología Molecular de la Fenilcetonuria - Monografias.com [Internet]. 2016. Available from: <http://www.monografias.com/trabajos88/biologia-molecular-fenilcetonuria/biologia-molecular-fenilcetonuria.shtml>
- [17]: Instituto de Errores Innatos del Metabolismo/Los eim/fenilcetonuria Manejo [Internet]. Javeriana.edu.co. 2016. Available from: <http://www.javeriana.edu.co/ieim/cartillas/fenilcetonuria.htm>
- [18]: Webster D, Wildgoose J. Tyrosine supplementation for Phenylketonuria (Review). *The Cochrane Library*. 2013; 6.
- [19]: Terapia encaminada a suplantar la actividad PAH: Fenilalanina amonio liasa (PAL) | ASFEMA – Metabólicos, PKU de Madrid [Internet]. Asfema.org. 2012. Available from: <http://asfema.org/blog/?p=171>
- [20]: MILUPA METABOLICS - Products - PKU-Products [Internet]. Milupa-metabolics.com. 2016. Available from: <http://www.milupa-metabolics.com/produkte.php?sourceId=161&sysId=29>
- [21]: Investigación PKU | ASFEMA – Metabólicos, PKU de Madrid [Internet]. Asfema.org. 2015. Available from: <http://asfema.org/blog/?cat=4>
- [22]: 1. My PKU Life [Internet]. YouTube. 2011 [cited 15 June 2016]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=W2ipJAIiBc8>
- [23]: Fenilcetonuria o PKU - Nutricia [Internet]. Nutricia.es. 2016. Available from: <http://www.nutricia.es/areas-terapeuticas/fenilcetonuria-pku/>
- [24]: Moreiras O. **Tablas de composición de alimentos**. 16ª ed. Madrid: Pirámide; 2013.



**ANEXO 1.** Fórmulas nutricionales especiales para pacientes con PKU [23].

| <b>NUTRICIA</b>          |   |  |  |   |   |   |
|--------------------------|---|--|--|---|---|---|
| Nombre comercial         | PKU Anamix infantil   | PKU Anamix Junior  |  | PKU Anamix Junior LQ  | PKU Lophlex LQ 20   | PKU Lophlex LQ 10   |
| Producto                 |  |  |  |  |  |  |
| Edad                     | 0-12 meses  | 1-10 años  | 3-10 años  | 3-10 años   | Niños a partir de 4 años y adultos, incluido mujeres embarazadas                    | Niños a partir de 4 años y adultos, incluido mujeres embarazadas                    |
| Presentación             | En polvo  | Preparado nutricional  |  | Líquido   | Líquido   | Líquido   |
| Sabor/es                 | Neutro  | Neutro   | Vainilla, chocolate, frutas del bosque y naranja | Naranja y frutas del bosque   | Frutas del bosque, limón, tropical y naranja  | Frutas del bosque, limón, tropical y naranja  |
| Equivalente proteico (%) | 11,2  | 29,9   | 30,5   | 34  | 66,7  | 66,7  |
| Hidratos de Carbono (%)  | 42,7  | 34,1   | 32,7   | 29,7  | 29,2  | 29,2  |
| Lípidos (%)              | 44,4  | 30   | 30,7   | 36,3  | 3,3   | 3,3   |
| Fibra alimentaria (%)    | 1,7   | 6  | 6,1  | x   | 0,83  | 0,83  |
| Densidad energética      | 4,57 Kcal/g - 0,7 Kcal/ml   | 3,75 Kcal/g - 1,05 Kcal/ml   | 3,67 Kcal/g - 1,07 Kcal/ml                       | 0,94 Kcal/ml  | 0,96 Kcal/ml  | 0,96 Kcal/ml  |
| PV (%)                   | 15  | 28,6   |  | x   | x   | x   |

Aminoacidopatías congénitas: fenilcetonuria



**ANEXO 2:** Ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población española [24].

| Categoría<br>Edad (años)     | Energía     | Proteínas  | Ca           | Fe        | I          | Zn        | Mg          | K            | P          | Se        | Tiamina     | Riboflavina | Equivalentes de niacina | Vitamina B <sub>6</sub> | Folato      | Vitamina B <sub>12</sub> | Vitamina C | Vitamina A: Eq. de retinol | Vitamina D | Vitamina E |
|------------------------------|-------------|------------|--------------|-----------|------------|-----------|-------------|--------------|------------|-----------|-------------|-------------|-------------------------|-------------------------|-------------|--------------------------|------------|----------------------------|------------|------------|
|                              | (1) (2)     | (3)        |              |           |            |           |             |              |            |           | (4)         | (4)         | (4) (5)                 |                         | (6)         |                          |            | (7)                        | (8)        | (9)        |
|                              | kcal        | g          | mg           | mg        | µg         | mg        | mg          | mg           | mg         | µg        | mg          | mg          | mg                      | mg                      | µg          | µg                       | mg         | µg                         | µg         | mg         |
| <b>Niños y niñas</b>         |             |            |              |           |            |           |             |              |            |           |             |             |                         |                         |             |                          |            |                            |            |            |
| 0,0-0,5                      | 650         | 14         | 200          | 7         | 35         | 3         | 60          | 800          | 300        | 10        | 0,3         | 0,4         | 4                       | 0,3                     | 40          | 0,3                      | 50         | 450                        | 10         | 6          |
| 0,6-1                        | 950         | 20         | 260          | 7         | 45         | 5         | 85          | 700          | 250        | 15        | 0,4         | 0,6         | 6                       | 0,5                     | 60          | 0,3                      | 50         | 450                        | 10         | 6          |
| 2-3                          | 1.250       | 23         | 700          | 7         | 55         | 10        | 125         | 800          | 400        | 20        | 0,5         | 0,8         | 8                       | 0,7                     | 100         | 0,9                      | 55         | 300                        | 15         | 6          |
| 4-5                          | 1.700       | 30         | 1.000        | 9         | 70         | 10        | 200         | 1.100        | 500        | 20        | 0,7         | 1           | 11                      | 1,1                     | 200         | 1,5                      | 55         | 300                        | 15         | 7          |
| 6-9                          | 2.000       | 36         | 1.000        | 9         | 90         | 10        | 250         | 2.000        | 700        | 30        | 0,8         | 1,2         | 13                      | 1,4                     | 200         | 1,5                      | 55         | 400                        | 15         | 8          |
| <b>Hombres</b>               |             |            |              |           |            |           |             |              |            |           |             |             |                         |                         |             |                          |            |                            |            |            |
| 10-12                        | 2.450       | 43         | 1.300        | 12        | 125        | 15        | 350         | 3.100        | 1.200      | 40        | 1           | 1,5         | 16                      | 1,6                     | 300         | 2                        | 60         | 1.000                      | 15         | 10         |
| 13-15                        | 2.750       | 54         | 1.300        | 15        | 135        | 15        | 400         | 3.100        | 1.200      | 40        | 1,1         | 1,7         | 18                      | 2,1                     | 400         | 2                        | 60         | 1.000                      | 15         | 11         |
| 16-19                        | 3.000       | 56         | 1.300        | 15        | 145        | 15        | 400         | 3.500        | 1.200      | 50        | 1,2         | 1,8         | 20                      | 2,1                     | 400         | 2                        | 60         | 1.000                      | 15         | 12         |
| 20-39                        | 3.000       | 54         | 1.000        | 10        | 140        | 15        | 350         | 3.500        | 700        | 70        | 1,2         | 1,8         | 20                      | 1,8                     | 400         | 2                        | 60         | 1.000                      | 15         | 12         |
| 40-49                        | 2.850       | 54         | 1.000        | 10        | 140        | 15        | 350         | 3.500        | 700        | 70        | 1,1         | 1,7         | 19                      | 1,8                     | 400         | 2                        | 60         | 1.000                      | 15         | 12         |
| 50-59                        | 2.700       | 54         | 1.000        | 10        | 140        | 15        | 350         | 3.500        | 700        | 70        | 1,1         | 1,6         | 18                      | 1,8                     | 400         | 2                        | 60         | 1.000                      | 15         | 12         |
| 60 y más                     | 2.400       | 54         | 1.200        | 10        | 140        | 15        | 350         | 3.500        | 700        | 70        | 1           | 1,4         | 16                      | 1,8                     | 400         | 2                        | 60         | 1.000                      | 20         | 12         |
| <b>Mujeres</b>               |             |            |              |           |            |           |             |              |            |           |             |             |                         |                         |             |                          |            |                            |            |            |
| 10-12                        | 2.300       | 41         | 1.300        | 18        | 115        | 15        | 300         | 3.100        | 1.200      | 45        | 0,9         | 1,4         | 15                      | 1,6                     | 300         | 2                        | 60         | 800                        | 15         | 10         |
| 13-15                        | 2.500       | 45         | 1.300        | 18        | 115        | 15        | 330         | 3.100        | 1.200      | 45        | 1           | 1,5         | 17                      | 2,1                     | 400         | 2                        | 60         | 800                        | 15         | 11         |
| 16-19                        | 2.300       | 43         | 1.300        | 18        | 115        | 15        | 330         | 3.500        | 1.200      | 50        | 0,9         | 1,4         | 15                      | 1,7                     | 400         | 2                        | 60         | 800                        | 15         | 12         |
| 20-39                        | 2.300       | 41         | 1.000        | 18        | 110        | 15        | 330         | 3.500        | 700        | 55        | 0,9         | 1,4         | 15                      | 1,6                     | 400         | 2                        | 60         | 800                        | 15         | 12         |
| 40-49                        | 2.185       | 41         | 1.000        | 18        | 110        | 15        | 330         | 3.500        | 700        | 55        | 0,9         | 1,3         | 14                      | 1,6                     | 400         | 2                        | 60         | 800                        | 15         | 12         |
| 50-59                        | 2.075       | 41         | 1.200        | 10        | 110        | 15        | 300         | 3.500        | 700        | 55        | 0,8         | 1,2         | 14                      | 1,6                     | 400         | 2                        | 60         | 800                        | 15         | 12         |
| 60 y más                     | 1.875       | 41         | 1.200        | 10        | 110        | 15        | 300         | 3.500        | 700        | 55        | 0,8         | 1,1         | 12                      | 1,6                     | 400         | 2                        | 60         | 800                        | 20         | 12         |
| <b>Gestación (2.ª mitad)</b> | <b>+250</b> | <b>+15</b> | <b>1.300</b> | <b>18</b> | <b>+25</b> | <b>20</b> | <b>+120</b> | <b>3.500</b> | <b>700</b> | <b>65</b> | <b>+0,1</b> | <b>+0,2</b> | <b>+2</b>               | <b>1,9</b>              | <b>600*</b> | <b>2,2</b>               | <b>80</b>  | <b>800</b>                 | <b>15</b>  | <b>+3</b>  |
| <b>Lactancia</b>             | <b>+500</b> | <b>+25</b> | <b>1.300</b> | <b>18</b> | <b>+45</b> | <b>25</b> | <b>+120</b> | <b>3.500</b> | <b>700</b> | <b>75</b> | <b>+0,2</b> | <b>+0,3</b> | <b>+3</b>               | <b>2</b>                | <b>500</b>  | <b>2,6</b>               | <b>85</b>  | <b>1.300</b>               | <b>15</b>  | <b>+5</b>  |

\* Primera y segunda mitad de la gestación

Aminoacidopatías congénitas: fenilcetonuria



(1) Las necesidades energéticas están calculadas para una actividad moderada. Para una actividad ligera reducir en un 10% y para actividad alta aumentarlas en un 20%. (2) No se señalan ingestas recomendadas de grasa pero se aconseja que su aporte a la energía total no sobrepase el 30-35%. El ácido linoleico debe suministrar entre 2-6% de la energía. (3) Las ingestas recomendadas de proteína se calculan para la calidad media de la proteína de la dieta española: NPU (coeficiente de utilización neta de la proteína) = 70, excepto para los lactantes que se refieren a proteínas de la leche. Las personas que sigan una dieta vegetariana o que consuman menor cantidad de proteínas de alta calidad (por ej. de carnes, pescados, huevos, lácteos...) deberán aumentar las ingestas recomendadas o cuidar la complementación de aminoácidos esenciales. (4) Por su papel en el metabolismo energético, las necesidades de Tiamina, Riboflavina y Niacina deben incrementarse cuando la ingesta de energía sea alta, siendo como mínimo de 0,4 mg de Tiamina/1.000 kcal; 0,6 mg de Riboflavina/1.000 kcal y 6,6 mg de Niacina por 1.000 kcal. (5) 1 equivalente de niacina = 1 mg de niacina = 60 mg de triptófano dietético. (6) Por su importante papel en la prevención de malformaciones congénitas, se recomienda que las mujeres en edad fértil consuman 400 microgramos de ácido fólico sintético de alimentos fortificados y/o suplementos, además del folato procedente de una dieta variada. 1 µg de folato de los alimentos = 0.6 µg de ácido fólico (de alimentos fortificados y suplementos) consumidos con las comidas = 0.5 µg de ácido fólico sintético (suplementos) consumido con el estómago vacío. (7) 1 equivalente de retinol (µg) = 1 µg de retinol (vitamina A) = 6 µg de β-caroteno. 0,3 µg de vitamina A = 1 UI. (8) Expresada como colecalfiferol. 1 µg de colecalfiferol = 40 UI de vitamina D. (9) Expresada como alfa-tocoferol. 1 mg de alfa-tocoferol = 1,49 UI.

**ANEXO 3.** Anexos dietéticos [Cedido HURH]

CONTENIDO DE FENILALANINA EN LOS ALIMENTOS POR 100 GR DE PRODUCTO  
COMESTIBLE

| < 300 mg                         | De 300 a 500 mg                | De 500 a 750 mg                |
|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Arroz integral cocido – 127      | Avellanas – 453                | Arenque crudo – 701            |
| Arroz blanco cocido – 100        | Bacón en crudo – 393           | Bacalao fresco crudo – 651     |
| Avena cocida – 141               | Cake – 392                     | Butifarra – 655                |
| Castañas – 192                   | Corn-Flakes (maíz) – 418       | Caballa – 721                  |
| Coliflor cocida – 71             | Donut – 310                    | Calamar – 557                  |
| Corn-Flakes muy azucarados – 271 | Francfort – 359                | Foi-gras – 589                 |
| Espárragos en lata – 59          | Galletas saladas – 483         | Gambas crudas – 696            |
| Espinacas cocidas – 129          | Leche de vaca evaporada – 325  | Garbanzos cocidos – 502        |
| Galletas tipo maría – 271        | Leche condensada de vaca – 348 | Huevo entero – 686             |
| Helado de vainilla – 174         | Lentejas secas cocidas – 445   | Huevo frito – 658              |
| Leche de vaca – 167              | Magdalenas – 420               | Judías secas cocidas – 526     |
| Leche descremada – 159           | Mortadela con aceitunas – 425  | Lengua de ternera cocida – 661 |
| Leche semidesnatada – 160        | Pan de centeno – 440           | Lenguado crudo – 553           |
| Leche de oveja – 284             | Pan blanco de molde – 466      | Lubina – 699                   |
| Leche de cabra – 154             | Pan blanco – 496               | Mortadela – 600                |
| Maíz cocido – 185                | Yogur desnatado – 312          | Pan integral – 512             |
| Nata y crema de leche – 140      |                                | Pulpo crudo – 534              |
| Pasta de sopa cocida – 260       |                                | Queso blanco desnatado – 668   |
| Patatas fritas – 184             |                                | Salchichas frescas – 655       |
| Patatas cocidas – 84             |                                | Salmón ahumado – 714           |
| Tomate crudo – 31                |                                | Sardina cruda – 710            |
| Yogur natural – 189              |                                | Seso de ternera crudo – 506    |
| Yogur desnatado de frutas – 217  |                                | Tortilla francesa – 519        |
| Zanahoria cruda – 38             |                                |                                |



| De 750 a 1.000 mg           | De 1.000 a 1.500 mg           | > De 1.500 mg                            |
|-----------------------------|-------------------------------|--|
| Atún crudo – 910            | Almendras – 1146              | Bacalao seco – 2451                      |
| Bonito en aceite – 1000     | Anchoa en aceite – 1130       | Cacahuets – 1539                         |
| Cangrejo de lata – 835      | Atún en aceite – 1136         | Leche de vaca descremada en polvo – 1746 |
| Conejo – 793                | Cacahuets tostados – 1492     | Queso Parmesano – 2240                   |
| Corazón de buey – 874       | Costillas de cordero – 1165   | Queso Gruyere – 1764                     |
| Hígado de cerdo crudo – 993 | Chorizo – 1148                | Redondo de ternera - 1634                |
| Jamón York – 789            | Chuleta de ternera – 1386     |  |
| Lengua de cerdo – 887       | Chuleta de cerdo – 1157       |  |
| Nueces – 766                | Filete de ternera – 1447      |  |
| Pato – 752                  | Filete de buey – 1045         |  |
| Requesón – 931              | Hamburguesas – 1239           |  |
| Riñón de ternera – 911      | Hígado de cerdo frito – 1200  |  |
| Salchichón – 940            | Hígado de cordero – 1268      |  |
| Salmón crudo – 832          | Hígado de pollo – 1212        |  |
| Sardina en aceite – 962     | Hígado de ternera – 1133      |  |
| Trucha - 796                | Leche de vaca en polvo – 1271 |  |
|                             | Mollejas – 1129               |  |
|                             | Pavo al horno – 1100          |  |
|                             | Pierna de cordero – 1143      |  |
|                             | Pipas de girasol – 1231       |  |
|                             | Pollo al horno – 1061         |  |
|                             | Queso Roquefort – 1103        |  |
|                             | Queso Mozzarella – 1103       |  |
|                             | Queso brie – 1171             |  |
|                             | Queso de bola – 1450          |  |
|                             | Queso Camembert – 1117        |  |
|                             | Solomillo de ternera – 1487   |  |
|                             | Solomillo de buey – 1202      |  |



| <b>RECOMENDACIONES DIETÉTICAS</b><br>(Según el contenido de Fenilalanina de los alimentos por 100 gr de porción comestible) |   |  |   |                               |
|---|---|--|---|-------------------------------|
|   | <b>ALIMENTOS PROHIBIDOS</b><br>( > 750 mg )   | <b>ALIMENTOS DE USO RESTRINGIDO</b><br>( De 500 750 mg )   | <b>ALIMENTOS DE USO LIMITADO</b><br>( < 500 mg )  | <b>ALIMENTOS DE USO LIBRE</b> |
| <b>LECHE Y DERIVADOS</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leche de vaca descremada en polvo</li> <li>• Leche de vaca en polvo</li> <li>• Queso brie</li> <li>• Queso de Camembert</li> <li>• Queso de bola</li> <li>• Queso gruyere</li> <li>• Queso mozzarella</li> <li>• Queso parmesano</li> <li>• Queso Roquefort</li> <li>• Requesón</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Queso blanco desnatado</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Helado de vainilla</li> <li>• Leche de cabra</li> <li>• Leche de oveja</li> <li>• Leche de vaca condensada azucarada</li> <li>• Leche de vaca fresca</li> <li>• Leche descremada</li> <li>• Leche semidescremada</li> <li>• Yogur desnatado</li> <li>• Yogur natural</li> <li>• Nata y crema de leche</li> </ul> |                               |
| <b>CARNE, CAZA Y EMBUTIDOS</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• BUEY (bistec, corazón, solomillo, etc.)</li> <li>• CERDO (chuleta, hígado, lengua, costillas, etc.)</li> <li>• Chorizo</li> <li>• Conejo</li> <li>• CORDERO (pierna, hígado, costillas, etc.)</li> <li>• Hamburguesas</li> <li>• Jamón York</li> <li>• Pato</li> <li>• Pavo</li> <li>• POLLO (mollejas, hígado, etc.)</li> <li>• Salchichón</li> <li>• TERNERA (bistec, chuleta, solomillo, hígado, mollejas, etc.)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Butifarra</li> <li>• Foigras, paté</li> <li>• Lengua de ternera</li> <li>• Mortadela</li> <li>• Sesos de ternera</li> <li>• Salchichas frescas</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacón</li> <li>• Frankfurt</li> <li>• Mortadela con aceitunas</li> </ul>   |                               |



|                              |  |  |  |  |
|------------------------------|--|--|--|--|
| <b>PESCADOS Y MARISCOS</b>   |  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Arenque</li><li>• Bacalao fresco</li><li>• Caballa</li><li>• Calamar</li><li>• Gambas</li><li>• Lenguado</li><li>• Lubina</li><li>• Pulpo</li><li>• Salmón ahumado</li><li>• Sardina</li></ul> |  |  |
| <b>CEREALES Y DERIVADOS</b>  |  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Pan integral</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Arroz blanco</li><li>• Arroz integral</li><li>• Avena</li><li>• CornFlakes</li><li>• Pan blanco</li><li>• Pan blanco de molde</li><li>• Pan centeno</li><li>• Pasta (sin huevo)</li><li>• Cake</li></ul> |  |
| <b>HUEVOS</b>                |  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Huevo entero</li></ul>   |  |  |
| <b>LEGUMBRES</b>             |  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Garbanzos</li><li>• Judías secas cocidas</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Lentejas secas cocidas</li></ul>   |  |
| <b>VERDURAS Y HORTALIZAS</b> |  |  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Coliflor</li><li>• Espárragos en lata</li><li>• Espinacas</li><li>• Maíz</li><li>• Patatas cocidas</li><li>• Tomate natural</li><li>• Zanahoria</li></ul>  |  |





|                     |  |  |   |   |
|---------------------|--|--|---|---|
| <b>FRUTOS SECOS</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Almendras</li><li>• Cacahuetes</li><li>• Nueces</li><li>• Pipas de Girasol</li></ul> |  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Avellanas</li><li>• Castañas</li></ul>  |   |
| <b>PASTELERÍA</b>   |  |  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Donut</li><li>• Galletas tipo maría</li><li>• Galletas saladas</li><li>• Magdalenas</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Azúcar</li><li>• Caramelo *</li><li>• Gominolas *</li><li>• Gelatinas *</li></ul> |
| <b>GRASAS</b>       |  |  |   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Aceite</li><li>• Margarinas</li><li>• Mantequilla</li></ul>                       |
| <b>FRUTAS</b>       |  |  |   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Frescos</li><li>• Confitadas</li></ul>  |
| <b>BEBIDAS</b>      |  |  |   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Gaseados</li></ul>  |

\*Siempre que no lleve aspartamo como edulcorante.