

c0140 Dieta controlada en fenilalanina

I. Vitoria Miñana, P. Correcher Medina y V. Vélez García

st0020 INTRODUCCIÓN: CONCEPTO DE HIPERFENILALANINEMIA

p0025 La hiperfenilalaninemia (HFA) se refiere a la presencia de niveles de fenilalanina (Phe) en sangre superiores de forma persistente a 120 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl). La Phe aumenta cuando hay una alteración en alguna de las reacciones enzimáticas necesarias para su hidroxilación.

p0030 El sistema de hidroxilación de Phe consta de dos enzimas, Phe hidroxilasa (PAH) y dihidropteridina reductasa (DHPR), y de un cofactor no proteico, la tetrahidrobiopterina (BH_4). La deficiencia de PAH afecta a la hidroxilación de Phe en el hígado y produce HFA, y la deficiencia del cofactor afecta también a la síntesis de neurotransmisores y da lugar a un grupo de enfermedades conocidas como HFA por defecto del cofactor BH_4 (fig. 28-1).

p0035 El defecto de PAH que interfiere exclusivamente en la hidroxilación hepática de Phe se denomina fenilcetonuria (PKU; OMIM # 261600). Afecta a 1/10.000 nacidos vivos

en España. Solo el 1-2% de las HFA se deben a alteraciones en la síntesis o reciclaje de los cofactores.

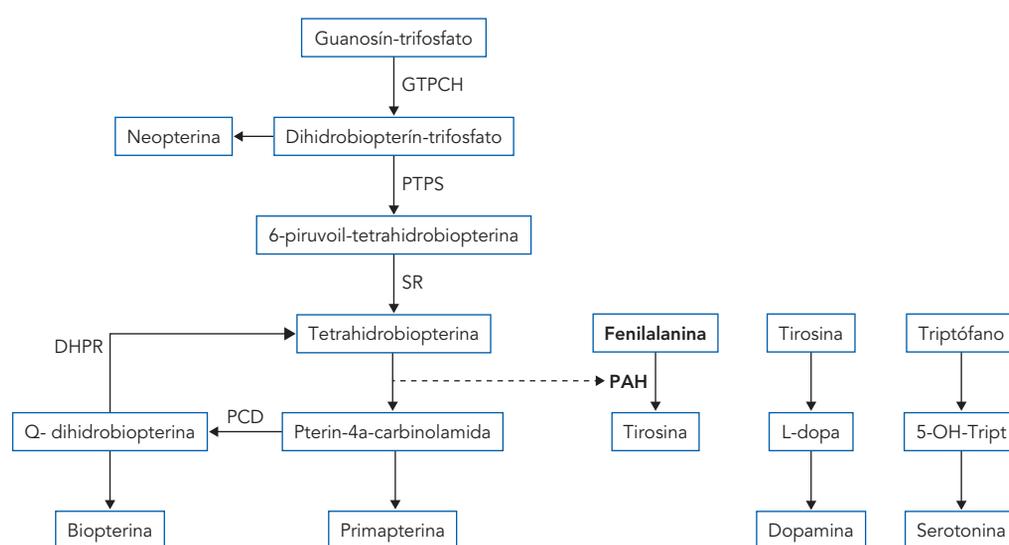
GENÉTICA

El déficit de PAH es una enfermedad autosómica recesiva. El gen de PAH se localiza en el cromosoma 12q (región q22-q24.1) y hay más de 500 mutaciones diferentes.

FISIOPATOLOGÍA

El déficit funcional de PAH produce un acúmulo de Phe en sangre y tejidos, pero donde tiene su efecto más deletéreo es en el sistema nervioso central (SNC) por:

- Neurotoxicidad directa de Phe y sus metabolitos (p. ej., fenilpiruvato o fenilcetonas, entre otros).
- Defecto de síntesis de neurotransmisores (dopamina y serotonina) por una menor disponibilidad de sus precursores (tirosina y triptófano) debido a un menor paso a



f0010 **FIGURA 28-1** Sistema de hidroxilación de la fenilalanina. DHPR, dihidropteridina reductasa; GTPCH, guanósino-trifosfato-ciclohidrolasa; PAH, fenilalanina-hidroxilasa; PCD, carbinolamina-dehidratasa; PTPS, 6-piruvoil tetrahidrobiopterina-sintasa; SR, sepiapterina-reductasa; TH, tirosina-hidroxilasa; TPH, triptófano-hidroxilasa.

través de la barrera hematoencefálica por saturación del transportador de aminoácidos neutros (debido al exceso de Phe).

- u0020 • Síntesis anómala de proteínas a nivel cerebral.
- u0025 • Aumento de estrés oxidativo.

p0070 Se ha descrito una severa reducción en la cantidad de mielina, así como alteraciones en la conducción axonal y en la velocidad de transmisión sináptica. La severa hipomielinización podría ser la responsable del déficit intelectual y de la neurodegeneración.

st0035 SINTOMATOLOGÍA

p0075 La deficiencia de PAH puede ser de distinta intensidad:

- u0030 • Déficit grave:
 - u0035 • Produce PKU y niveles plasmáticos de Phe mayores de 360 $\mu\text{mol/l}$ (habitualmente > 600 e incluso > 1.200 $\mu\text{mol/l}$).
 - u0040 • La actividad enzimática suele ser menor del 10%, llegando a ser menor del 1% en algunos casos.
 - u0045 • Tradicionalmente, la PKU se ha clasificado como:
 - u0050 – *PKU suave*: niveles de Phe en el momento del diagnóstico de entre 360 y 1.200 $\mu\text{mol/l}$ (6-20 mg/dl). Estos pacientes tienen mayor tolerancia a proteínas naturales y mayor posibilidad de respuesta a BH_4 .
 - u0055 – *PKU clásica*: niveles de Phe en el momento del diagnóstico mayores de 1.200 $\mu\text{mol/l}$ (> 20 mg/dl). Estos pacientes tienen una tolerancia a proteínas naturales muy baja y pocos responden a BH_4 .
 - u0060 • Estos pacientes tienen un desarrollo aparentemente normal inicial hasta que a los 8-12 meses de vida se empieza a evidenciar un retraso psicomotor progresivo de grado variable que puede llegar a ser muy profundo, con o sin convulsiones y automutilaciones. Con niveles mayores de 1.000 $\mu\text{mol/l}$ pueden aparecer lesiones dérmicas eccematosas, y la orina y el sudor adquieren un olor característico «a ratón» (por las fenilcetonas, que dan nombre a la enfermedad). Cuanto más elevados sean los niveles de Phe, mayor será el riesgo de daño neuronal. En los niños mayores, hay una tendencia a la hiperexcitación y se han descrito síntomas compatibles con la esquizofrenia.
 - u0065 • Si el tratamiento se inicia tras los primeros meses de vida, la clínica neurológica puede mejorar, pero siempre persistirán algunas secuelas.
 - u0070 • Por otro lado, los individuos tratados precozmente que abandonan total o parcialmente el tratamiento pueden sufrir dificultades para la concentración, irritabilidad, depresión, ansiedad y mayor riesgo de demencia precoz y parkinsonismo.
 - u0075 • *Déficit leve*:
 - u0080 • Produce HFA leve y niveles plasmáticos de Phe de 120 a 360 $\mu\text{mol/l}$.

- La actividad enzimática suele oscilar entre un 10 y un 3%. u0085
- Se admite que estos pacientes no deben recibir tratamiento, ya que su pronóstico es, en general, excelente. No obstante, en algunos casos se evidencia una tendencia a sufrir hiperactividad o problemas en el desarrollo de ciertas funciones ejecutivas. u0090
- No necesitan una restricción dietética, pero sí un control clínico (especialmente las mujeres, en relación con una posible gestación), salvo los pacientes que se encuentran en el límite aconsejado como normal para las concentraciones de Phe en plasma. u0095

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de PKU se realiza mediante cribado neonatal en toda España desde hace más de 35 años. Actualmente, con la tecnología del tándem masas el diagnóstico se puede realizar en las primeras 24-48 h de vida. Ante la presencia de HFA (> 120 $\mu\text{mol/l}$), se deriva a las unidades de metabopatías para su confirmación diagnóstica mediante las pruebas indicadas en el cuadro 28-1. p0150

Además de al déficit de PAH, en el 1-2% de los casos se debe a otras causas. Una de ellas es el déficit de DHPR, enzima que actúa en el reciclaje de BH_4 , cofactor de la enzima PAH; la otra es una alteración en la síntesis de BH_4 por otras alteraciones enzimáticas, como la de la guanosín-trifosfatociclohidrolasa (GTPCH). Estas formas clínicas precisan una restricción dietética, junto con un aporte de precursores de los cofactores. En el déficit de DHPR, se administra L-dopa o 5-hidroxitriptófano unido a ácido fólico; en el déficit de síntesis de BH_4 , se administra BH_4 por vía oral. p0155

Algunos pacientes con mutaciones que condicionan formas moderadas o leves y sin defectos de síntesis o de reciclaje del cofactor BH_4 son respondedores al tratamiento con BH_4 . Se utilizan dosis de 5 a 20 mg/kg, y en ocasiones pueden realizar una dieta controlada en Phe e incluso libre. Por tanto, pueden disminuir el consumo de fórmulas exentas de Phe y utilizar proteínas de alto valor biológico en cantidades controladas. p0160

Finalmente, se han descrito casos de HFA sin aumento de tirosina transitorios, secundarios a inmadurez hepática, prematuridad, drogas (trimetoprim) y patología renal o p0165

CUADRO 28-1 Análisis para el diagnóstico de las hiperfenilalaninemias

Sangre	b0010
Fenilalanina y aminoácidos	st0010
Determinación de la actividad de dihidropteridina reductasa (sangre impregnada en papel de filtro o sangre total)	p0010 p0015
Orina	st0015
Estudio de pterinas y pteridinas (protección de la luz)	p0020

hepática. También se puede observar HFA transitoria con hipertirosinemia en casos de prematuridad, alta ingesta proteica, tirosinemia, galactosemia y/o patología hepática.

st0045 **TRATAMIENTO NUTRICIONAL**

p0170 Tanto la guía de consenso europea como la americana recomiendan tratar a todos los recién nacidos con niveles plasmáticos de Phe mayores de 360 $\mu\text{mol/l}$.

p0175 El tratamiento de la PKU es nutricional y dura toda la vida. Se basa en la restricción de alimentos con mayor cantidad de Phe y en la administración de una fórmula especial libre de Phe que contiene los demás aminoácidos y micronutrientes, junto con otros alimentos hipoproteicos.

p0180 Para lograr resultados excelentes, se necesitan:

- u0100 • Diagnóstico precoz.
- u0105 • Tratamiento y seguimiento continuos durante toda la vida.
- u0110 • Control riguroso durante el embarazo de madres fenilcetonúricas.

p0200 La concentración ideal de Phe en sangre es de 120-360 $\mu\text{mol/l}$ hasta los 12 años y de 120-600 $\mu\text{mol/l}$ a partir de dicha edad.

p0205 Como se comentó anteriormente, en los pacientes respondedores a BH_4 se permite relajar e incluso liberalizar la dieta controlada en proteínas y no es necesaria la fórmula exenta de Phe.

st0050 **Tratamiento nutricional en los primeros días**

p0210 Cuando un neonato es derivado a la unidad de metabolopatías por PKU, el primer paso es reducir las cifras de Phe hasta lograr que esté en el rango de 120-360 $\mu\text{mol/l}$. Para ello, puede ser necesario que el niño tome una fórmula exenta de Phe de forma exclusiva durante unos días, durante más días cuanto más elevada sea la cifra inicial («período de lavado» de Phe; tabla 28-1).

TABLA 28-1 Tiempo necesario para disminuir las cifras de fenilalanina (Phe) tomando fórmula sin Phe

Concentración de Phe en el momento del diagnóstico ($\mu\text{mol/l}$)	Días sin tomar Phe (período de lavado)
360-600	1
600-1.200	2
1.200-2.400	3
> 2.400	4

Modificado de Van Calcar, 2015.

Puesto que la Phe es un aminoácido esencial, requerido para un crecimiento y un desarrollo normales, después de los días necesarios con una fórmula exenta de Phe se debe añadir leche materna o fórmula infantil para mantener unos niveles plasmáticos dentro de un rango seguro. La cantidad necesaria de Phe varía entre 35 y 70 mg/kg según la cifra diagnóstica inicial (tabla 28-2). Así pues, para lograr esta cantidad de Phe se recurre al empleo de lactancia materna o artificial como fuente de Phe, que se combina con una fórmula exenta de Phe. El contenido habitual de la lactancia materna y artificial en Phe, tirosina, proteínas y energía se indica en la tabla 28-3.

En la práctica, se calculan las necesidades de líquidos en 150 ml/kg/día y los aportes de Phe de la lactancia materna o artificial según la tabla 28-3, añadiendo la cantidad necesaria de fórmula sin Phe para completar los líquidos necesarios. La situación es distinta según tome lactancia materna o biberón.

Si toma lactancia materna, se puede aconsejar ofrecer cinco tomas diarias de una determinada cantidad de fórmula exenta de Phe (tabla 28-4) y, después, la lactancia materna a demanda.

Si no toma lactancia materna, se ofrecerá una mezcla de fórmula infantil y una fórmula exenta de Phe asumiendo una ingesta de 150 ml/kg/día. La cantidad de fórmula infantil se

TABLA 28-2 Cantidad diaria sugerida de fenilalanina (Phe) tras el período de lavado

Concentración de Phe en el momento del diagnóstico ($\mu\text{mol/l}$)	Cantidad de Phe prescrita tras el «período de lavado» (mg/kg)
< 600	70
600-1.200	55
1.200-2.400	45
> 2.400	35

Modificado de Van Calcar, 2015.

TABLA 28-3 Contenido de fenilalanina, tirosina, proteínas y energía en la fórmula infantil y en la leche materna

Componente	Fórmula infantil (al 15%)	Leche materna (madura)
Fenilalanina	60 mg	46 mg
Tirosina	58 mg	53 mg
Proteínas	1,2 g	1,05 g
Energía	68 kcal	70 kcal

t0025

TABLA 28-4 Volumen de los biberones de fórmula exenta de fenilalanina (Phe) que debe tomar el niño con fenilcetonuria que toma pecho según la cifra de Phe en el momento del diagnóstico

Concentración de Phe en el momento del diagnóstico ($\mu\text{mol/l}$)	Volumen de fórmula exenta de Phe (ml)
360-500	30 \times 5
500-1.000	30 \times 5
1.000-1.500	45 \times 5
1.500-2.000	45 \times 5
2.000-2.500	60 \times 5
> 2.500	60 \times 5

establecerá teniendo en cuenta que el niño necesita de 35 a 70 mg/kg/día de Phe (v. tabla 28-2). Así, un niño de 3,2 kg cuya Phe inicial fue de 1.500 $\mu\text{mol/l}$ necesitará unos 45 mg de Phe/kg, lo que supone 145 mg de Phe y equivale a 240 ml de fórmula infantil. Para saber la cantidad de fórmula sin Phe, habrá que restarla de los 150 ml/kg/día (480 ml). Por tanto, tomará 240 ml de fórmula infantil y 240 ml de fórmula sin Phe.

st0055

Tratamiento nutricional en los primeros meses de vida

p0235 Se debe llevar a cabo un control periódico de los niveles plasmáticos de Phe con el fin de mantener valores entre 120 y 360 $\mu\text{mol/l}$ para prevenir el retraso mental debido a la toxicidad de Phe y, a su vez, evitar el retraso del crecimiento debido a un aporte deficiente de Phe.

p0240 En los pacientes alimentados con lactancia materna puede ser útil esta regla:

- u0115 • Phe menor de 120 $\mu\text{mol/l}$: disminuir 75 ml/día de fórmula exenta de Phe (15 ml en cinco tomas).
- u0120 • Phe de 120-360 $\mu\text{mol/l}$: no hacer cambios.
- u0125 • Phe mayor de 360 $\mu\text{mol/l}$: aumentar 75 ml/día de fórmula exenta de Phe (15 ml en cinco tomas).

p0260 En los pacientes alimentados con fórmula pueden ser útiles herramientas *online* para el cálculo de las cantidades de fórmula con Phe y sin ella que deben ofrecerse conjuntamente, como las calculadoras metabólicas de Nutricia (<http://www.nutriciaprofesionales.es/tools/calculadorametabolica/pku.php>) o de Mead Johnson (<https://www.metabolicismjnj.es/calculadora>).

t0030

TABLA 28-5 Ingesta de energía, de fenilalanina (Phe) y de tirosina en pacientes con fenilcetonuria

Edad	Proteínas (g/kg/día)	Tolerancia a Phe (mg/día)	Aminoácidos sin Phe (g/día)
0-3 meses	2,3-2,1	130-400	3-10
4-12 meses	2,1-2,0	130-400	3-10
1-2 años	1,7	130-400	20-50
2-3 años	1,7	200-400	20-50
4-6 años	1,6	200-400	20-50
7-9 años	1,4	200-400	20-50
10-12 años	1,1	350-800	50-90
13-15 años	1,0	350-800	50-90
Adolescentes/adultos	0,9	450-1.000	60-150

Tomado de Blau et al., 2014.

Manejo nutricional en el período infantil y en el adulto

st0060

La alimentación complementaria se introduce a la misma edad que en el resto de los lactantes. Las necesidades calóricas que aportan los macronutrientes deben ser las apropiadas para cada edad, aunque las necesidades de proteínas se estiman mayores de las del niño sano debido a la menor biodisponibilidad de las mezclas de aminoácidos (tabla 28-5).

La distribución de principios inmediatos debe ser similar a la de los niños sanos. En el lactante, será del 10, 35 y 55% para proteínas, lípidos e hidratos de carbono, respectivamente; en el niño mayor, será del 15, 30 y 55%, respectivamente. Las necesidades diarias de vitaminas y oligoelementos también son idénticas a las del niño sano.

La Phe es un nutriente esencial, por lo que, aunque se reduzca su aporte, nunca se elimina por completo. Es imprescindible mantener estos aportes de Phe en la dieta, dependiendo del grado de tolerancia individual, que se define como aquella cantidad de Phe que el paciente puede ingerir sin que sus niveles en sangre aumenten por encima de los valores recomendados para su edad. Esta cantidad depende de la capacidad residual enzimática de PAH.

Aunque el paciente no sufra clínica aguda, las enfermedades intercurrentes hacen aumentar los niveles de Phe, por lo que se recomienda que durante estos procesos se asegure un aporte calórico adecuado —se ha de favorecer la ingesta de hidratos de carbono y grasas, y no son precisos productos especiales— y se reduzca o suspenda temporalmente la ingesta de proteínas de alto valor biológico.

st0065 **Aspectos prácticos de la dieta en el paciente con PKU**

p0285 En la dieta del paciente con PKU se distinguen los alimentos permitidos, los restringidos o los prohibidos en función del contenido proteico (tabla 28-6):

- u0130 • Los *alimentos con contenido proteico de alto valor biológico* contienen mayores concentraciones de Phe, junto con otros aminoácidos esenciales, conteniendo del orden de unos 50 mg de Phe/g de proteínas. Estos alimentos son:
 - u0135 • Carnes y derivados.
 - u0140 • Pescados y mariscos.
 - u0145 • Huevos y ovoproductos.
 - u0150 • Leche y derivados lácteos.
- u0155 • Los *alimentos con proteínas de mediano valor biológico y menor cantidad de Phe*, cuyo consumo debe ser también controlado, son:
 - u0160 • Frutos secos.
 - u0165 • Legumbres.
 - u0170 • Cereales y derivados (pan, pasta, etc.).
- u0175 • Los *alimentos con proteínas de bajo valor biológico y menor concentración de Phe*, por lo que su consumo es prácticamente libre, son:
 - u0180 • Verduras.
 - u0185 • Hortalizas.
 - u0190 • Frutas.

Algunos lácteos pueden considerarse como restringidos o permitidos en función del grado de tolerancia del paciente. p0355

En la tabla 28-7 se ofrece un sistema de equivalentes de 50 mg de Phe que permite el intercambio de grupos de alimentos y facilita la elaboración de la dieta. p0360

Por otra parte, la industria comercializa productos con aminoácidos sin Phe enriquecidos en tirosina y con un aporte de ácidos grasos esenciales, oligoelementos y vitaminas según la edad. En España estos productos están financiados por la Seguridad Social. Según el protocolo de la Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo, la cantidad recomendada debe ser aquella que, teniendo en cuenta su tolerancia a proteínas naturales, permita al paciente alcanzar un aporte proteico y calórico normal para su edad. Se debe administrar un 20-30% más de la cantidad proteica calculada para asegurar su biodisponibilidad. Estos productos compiten con el transportador de Phe tanto a nivel intestinal como en la barrera hematoencefálica, por lo que si se administran en varias tomas (de seis a ocho en lactantes y de tres a cinco tomas al día en otras edades) aumentan la tolerancia a proteínas naturales y reducen la fluctuación en los niveles de Phe. En la tabla 28-8 se indican la composición y los tipos de hidrolizados de aminoácidos disponibles en el mercado español, con el contenido energético y de macronutrientes.

Por otro lado, hay productos con glicomacroproteínas que, aunque no están aún disponibles en el mercado español, p0370

u0035 **TABLA 28-6 Alimentos permitidos, restringidos y no permitidos en la fenilcetonuria en función del contenido proteico**

Alimentos permitidos		Alimentos restringidos		Alimentos no permitidos	
Grupo de alimentos	mg de Phe/100 g	Grupo de alimentos	mg de Phe/100 g	Grupo de alimentos	mg de Phe/100 g
Fruta fresca	7-232	Cereales	225-1.802	Carnes y derivados	363-1.162
Verduras y hortalizas	15-183	Legumbres	200-1.230	Pescados y mariscos	650-2.450
Tubérculos	99-230	Papillas infantiles	600-850	Huevos y ovoproductos	681-910
Zumos de frutas	7-21	Pastelería y bollería en general	90-480	Frutos secos	670-1.246
Almidones	8-43	Algas	100-300		
Bebidas de avena, arroz y almendra ¹	20-148	Horchata de chufa ¹	182		
Aceites vegetales	0	Lácteos ³	46-1.743		
Grasas animales	0-180				
Productos específicos controlados en proteínas	7-383				
Azúcar, miel y mermeladas ²	0-11				

¹Leer siempre las etiquetas.

²Salvo indicación médico-dietética

³Valoración individual.

t0040

TABLA 28-7 Raciones de intercambios de alimentos con contenido de 50 mg de fenilalanina (Phe)

Alimento	Cantidad de alimento (g) que contiene 50 mg de Phe	Alimento	Cantidad de alimento (g) que contiene 50 mg de Phe
Frutas		Verduras	
Aguacate	22	Acelgas	45
Albaricoque	96	Alcachofa ¹	47
Cerezas	208	Apio	250
Chirimoya	143	Berenjena	116
Ciruela	357	Boniato	51
Dátil	100	Brócoli	43
Frambuesa ²	167	Brotos de soja	8
Fresa	263	Calabacín	122
Granada ²	227	Calabaza	156
Higo	278	Cebolla	167
Higo seco	68	Cebolla tierna	85
Kiwi	114	Champiñón-seta	59
Mandarina	278	Col de Bruselas	51
Mango	294	Coliflor	70
Manzana	833	Endivia	94
Melocotón	263	Escarola	122
Naranja	161	Espárragos blancos, en lata	93
Nectarina	455	Espinacas	39
Níspero	357	Guisantes	25
Palosanto, caqui	139	Habas tiernas	22
Papaya	556	Judías verdes	75
Pera	455	Lechuga romana	74
Piña	238	Maíz dulce, en conserva ¹	56
Piña en almíbar	500	Menestra de verduras ²	192
Plátano	102	Nabos ¹	294
Pomelo	122	Palmito ¹	51
Sandía	333	Patata cocida	66
Uva	263	Patata frita	25
Uva pasa ¹	263	Pepino	263
Zumo de naranja	714	Pimiento rojo	156
Lácteos			
Leche de vaca, entera	34	Puerro	91

Alimento	Cantidad de alimento (g) que contiene 50 mg de Phe	Alimento	Cantidad de alimento (g) que contiene 50 mg de Phe
Nata	35	Puré de patata ¹	13
Queso manchego, semicurado ¹	6	Rábanos	217
Queso Philadelphia	19	Remolacha	109
Yogur, natural, entero	28	Tomate	227
Yogur, natural, desnatado	21	Zanahoria ¹	143
Cereales		Frutos secos	
Arroz	14	Almendra	4
Avena	6	Anacardo	6
Harina de maíz	15	Avellana	8
Harina de trigo	10	Cacahuete	4
Fideos chinos	27	Castaña ¹	72
Tapioca	1.250	Mantequilla de cacahuete	4
Pan de molde integral	11	Nuez	7
Pan de molde blanco	13	Pipas de girasol	5
Pan de trigo	10	Pistacho	5
Legumbres		Azúcares y dulces	
Alubia blanca	4	Cereal de desayuno, con miel ²	23
Alubia riñón (garrañón)	4	Chocolate amargo	25
Garbanzo	5	Chocolate con leche	16
Judías pintas	5	Donuts®	14
Lentejas	4	Galletas, de tipo maría ¹	17
Bebidas vegetales		Carnes, pescados, mariscos, etc.	
Bebida de almendras ²	167	Pollo	5
Bebida de arroz ²	250	Ternera	7
Bebida de soja	34	Jamón serrano	6
Huevos		Atún	5
Huevo de gallina	7	Lenguado	7
Huevo de codorniz	7	Salmón	6
		Calamar	9

¹www.odimet.es (año 2008).

²Dietsource, versión 2.1 (año 2008).

Tomado de Couce y Camba, 2010.

t0045

TABLA 28-8 Contenido energético y de macronutrientes en fórmulas especiales para fenilcetonuria

Producto comercial	Kcal (por cada 100 g)	Proteínas (por cada 100 g)	Hidratos de carbono (por cada 100 g)	Lípidos (por cada 100 g)	Laboratorio
Indicadas en el lactante					
FleetPKU-1	508	11	54	28	Casen Recordati
Phenyl-free 1	500	16,2	51	26	Mead Johnson
PKU Anamix Infant	466	13	49,8	23	Nutricia
Indicadas a partir del año					
FleetPKU-Avant	331	45	36	0	Casen Recordati
FleetPKU-Plus	412	31,1	41,1	13,1	Casen Recordati
FleetPKU-Star	422	31,1	40,6	15	Casen Recordati
Phenyl-free 2	410	22	60	8,6	Mead Johnson
Phenyl-free 2 HP	390	40	44	6,3	Mead Johnson
PKU Air 15/20*	56*	11,5*	1,5*	0,4*	Vitaflor-Nestlé
PKU Anamix Junior	367	28	30	12,5	Nutricia
PKU Anamix Junior LQ*	94*	8*	7,0*	3,8*	
PKU cooler 10/15/20*	71*	11,5*	5,4*	0,4*	Vitaflor-Nestlé
PKU express	302	60	15	< 0,5	Vitaflor-Nestlé
PKU Lophlex LQ 10/20*	96*	16*	7*	0,35*	Nutricia
PKU Lophlex LQ 20					
Vitaflor PKU gel	339	41,7	42,9	0,05	Vitaflor-Nestlé
XP Maxamum	297	39	34	< 0,5	Nutricia

*Por cada 100 ml.

es probable que lo estén en un futuro próximo. La glicomacroproteína proviene de la fabricación del queso con un bajo contenido de Phe. Al tratarse de una proteína completa natural, se absorbe mejor y tiene mejor palatabilidad. Sin embargo, según la edad y el fenotipo del paciente, la cantidad de Phe que contiene deberá tenerse en cuenta; además de Phe, también son pobres en otros aminoácidos neutros que deben añadirse en forma de aminoácidos individuales similares a los de las fórmulas tradicionales.

p0375 Finalmente, hay productos especiales hipoproteicos (< 1% de proteínas), como sucedáneos de alimentos normales, que los pacientes pueden consumir sin restricciones. Se trata de harinas, galletas, pasta, cereales, arroces, etc.

p0380 Con los alimentos indicados, se puede hacer una dieta variada con múltiples preparaciones culinarias. Como la pauta dietética debe ser de por vida, debe fomentarse la búsqueda de nuevas recetas y evitar la monotonía en la dieta. Estos

nuevos hábitos deben incorporarse en el seno familiar para que el paciente se sienta integrado. Para ello, será necesario educar a la familia en la utilización de alimentos dietéticos controlados en proteínas.

Debe recordarse el papel del aspartamo, edulcorante usado en muchos alimentos *light*, así como en medicamentos, que por hidrólisis en el intestino libera Phe. p0385

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON FENILCETONURIA

st0070

El seguimiento clínico, neurológico y nutricional debe ser de por vida. Debe controlarse el aporte calórico, proteico y de distribución de los principios inmediatos. Debe confirmarse con la encuesta dietética que el aporte de vitaminas y oligoelementos es correcto, y se comprobará el estado de mineralización ósea. Deben efectuarse análisis periódicos p0390

de los parámetros nutricionales (hemograma, estudio del metabolismo del hierro, albúmina, cinc, selenio, vitamina B₁₂, ácido fólico, etc.).

p0395 En los lactantes, el control de los niveles de Phe plasmática debe efectuarse semanal o quincenalmente, pues presentan un rápido crecimiento. Posteriormente, los controles se irán espaciando hasta llegar al análisis de Phe cada 1-2 meses en el adulto.

st0075 **EMBARAZO Y FENILCETONURIA**

p0400 La Phe es un teratógeno. El feto no comienza a tener actividad PAH hasta las 25-28 semanas de gestación y depende de su madre para realizar esta función. Por ello, en los hijos de madres fenilcetonúricas y dependiendo de los niveles de Phe en sangre materna, el feto puede presentar el síndrome de HFA materna con retraso mental, microcefalia, cardiopatía y uropatía en grado variable.

p0405 El riesgo de padecer una fetopatía se reduce considerablemente cuando la madre mantiene durante todo el embarazo niveles de Phe en sangre por debajo de 360 mmol/l (6 mg/dl) e, idealmente, desde los 3 meses antes de la gestación.

p0410 El tratamiento dietético de la paciente debe adaptarse reduciendo el aporte de proteínas naturales, pero asegurando mediante los productos especiales sin Phe que la madre ingiera al menos 80 g de proteínas diarios. Durante el embarazo, se deben vigilar de forma estrecha los niveles de tirosina, sin olvidar un aporte de ácido fólico y de otros oligoelementos adecuados para la gestación. El aporte de nutrientes debe adaptarse periódicamente durante todo el embarazo, sobre todo durante el último trimestre, cuando el feto tiene un crecimiento rápido y comienza a tener actividad PAH. El aporte de proteínas naturales tiene que aumentar de forma proporcional, en ocasiones muy por encima de la tolerancia habitual de la madre.

st0080 **BIBLIOGRAFÍA**

- bib0010 Aldámiz-Echevarría L, Llarena M, Bueno MA, Dalmau J, Vitoria I, Fernández-Marmiesse A, et al. Molecular epidemiology, genotype-phenotype correlation and BH4 responsiveness in Spanish patients with phenylketonuria. *J Hum Genet* 2016;61(8):731-44.
- bib0015 Bélanger-Quintana A, Campistol J, Stanescu I, Gassió R, Castro M, Arrieta F, Martínez-Pardo M. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hiperfenilalaninemia. In: Gil D, editor. *Protocolos de Diagnóstico y Tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo*. Madrid: Ergón; 2018. p. 67-84.
- bib0020 Blau N, van Spronsen F. Disorders of phenylalanine and tetrahydrobiopterin metabolism. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C, editors. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Berlin: Springer-Verlag; 2014. p. 25-34.
- bib0025 Burgard P, Lachmann R, Walter J. Hyperphenylalaninemia. In: Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin: Springer; 2016. p. 251-61.

Campistol J, Lambruschini N, Castejón E, Gutiérrez A, Fusté E, Gassió R, et al. Hiperfenilalaninemia. In: Sanjurjo P, Baldellou A, editors. *Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias*. 4.ª ed. Madrid: Ergón; 2014. p. 455-78. bib0030

Couce ML, Camba MJ. Alimentación en las Aminoacidopatías. Aspectos Nutricionales y Dietéticos. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 2010. bib0035

Couce ML, Pérez A, Camba MJ, Fraga JM. Organizador dietético metabólico on-line. Disponible en: <http://www.odimet.es>. (acceso 4 de diciembre de 2018). bib0040

Couce ML, Vitoria I, Aldámiz-Echevarría L, Fernández-Marmiesse A, Roca I, Llarena M, et al. Lipid profile status and other related factors in patients with Hyperphenylalaninaemia. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):123. bib0045

Crujeiras V, Aldámiz-Echevarría L, Dalmau J, Vitoria I, Andrade F, Roca I, et al. Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab* 2015;115(4):145-50. bib0050

Crujeiras V, Aldámiz-Echevarría L, Dalmau J, Vitoria I, Andrade F, Roca I, et al. Micronutrient in hyperphenylalaninemia. *Data Brief* 2015;4:614-21. bib0055

Dalmau J, Vitoria I. Calculadora metabólica on line. Disponible en: <http://www.nutriciaprofesionales.es/tools/calculadorametabolica/pku.php>. (acceso 4 de diciembre de 2018). bib0060

Dalmau J, Vitoria I. Herramienta nutricional on-line Mead-Johnson. Disponible en: <http://www.metabolicosmjn.com> (acceso 4 de diciembre de 2018). bib0065

Lambruschini N, Gutiérrez A. Dieta controlada en fenilalanina. In: Salas-Salvado J, Bonada A, Trallero R, Saló E, Burgos R, editors. *Nutrición y Dietética Clínica*. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 285-92. bib0070

Ney DM, Stroup BM, Clayton MK, Murali SG, Rice GM, Rohr F, et al. Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2016;104(2):334-45. bib0075

Pena MJ, Almeida MF, van Dam E, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, et al. Special low protein foods for phenylketonuria: availability in Europe and an examination of their nutritional profile. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10(1):162. bib0080

Rohr F. Maternal phenylketonuria. In: Bernstein L, Rohr F, Helm JR, editors. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. New York: Springer; 2015. p. 139-48. bib0085

Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J, editors. *Tratamiento Nutricional de los Errores Innatos del Metabolismo*. 3.ª ed. Madrid: Ergón; 2015. bib0090

Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S, Douglas TD, Frazier DM, Hook DG, et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2016(2);118:72-83. bib0095

Van Calcar S. Phenylketonuria: the diet basics. In: Bernstein L, Rohr F, Helm JR, editors. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. New York: Springer; 2015. p. 101-16. bib0100

Van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European Guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(9):743-56. bib0105

Vitoria I. The nutritional limitations of plant-based beverages in infancy and childhood. *Nutr Hosp* 2017;34(5):1244-53. bib0110

Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutics Committee. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014;16(2):188-200. bib0115

