



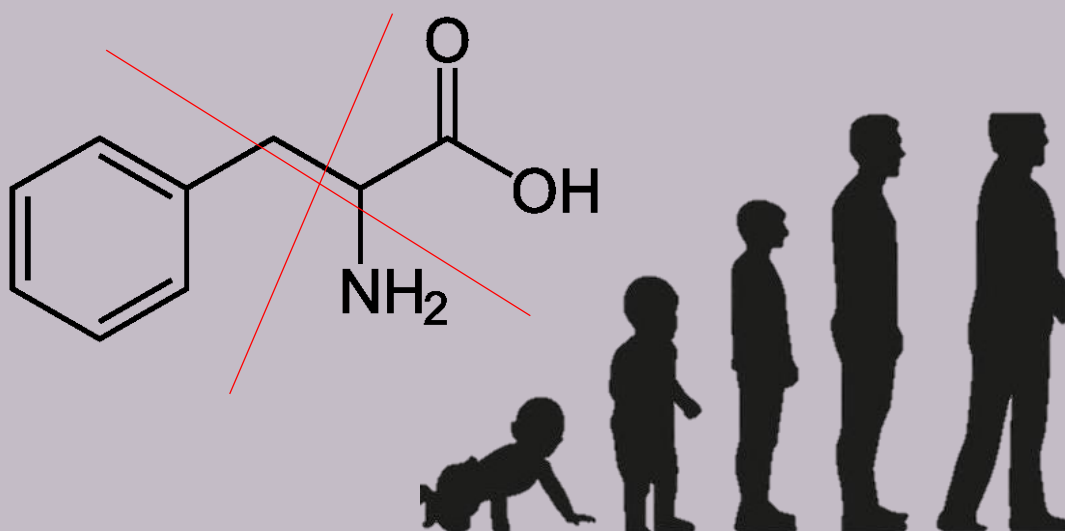
**Manual para el Manejo Nutricional del paciente
diagnosticado con Fenilcetonuria en las
diferentes etapas de la vida.**

Escrito por E. L. N. Daniela Pérez

Superviso: Dra. Yesica Sughey González Torres

**Institución: Centro Universitario de los Altos de la
Universidad de Guadalajara**

Departamento de ciencias de la salud



Contenidos

<i>Introducción:</i>	4
<i>Objetivo:</i>	5
<i>Evidencia:</i>	5
<i>Usuarios del protocolo:</i>	5
<i>Población Diana:</i>	5
<i>Definición:</i>	5
<i>Aspectos Metodológicos:</i>	6
<i>Justificación:</i>	7
<i>Antecedentes:</i>	8
<i>Descendencia del afectado con PKU:</i>	9
<i>Diagnostico:</i>	11
<i>Signos y síntomas en pacientes no diagnosticados a tiempo:</i>	11
<i>PKU en la primera y segunda infancia:</i>	13
<i>Lactancia materna y Sustituto proteico:</i>	14
<i>Disponibilidad del sustituto proteico:</i>	15
<i>Ablactación:</i>	18
<i>Rechazo de los infantes al tratamiento nutricional:</i>	19
<i>El impacto de cumplir con el plan alimentación durante la infancia:</i>	21
<i>Niveles de fenilalanina en sangre</i>	22
<i>Interpretación de niveles de phe en sangre:</i>	23
<i>El PKU enfermo:</i>	24
<i>Medicamentos de uso común que contienen fenilalanina:</i>	25
<i>El capitán PKU, una historia especial para niños</i>	26
<i>Adolescentes y adultos con PKU:</i>	27
<i>Macronutrientes:</i>	30
<i>Proteínas:</i>	30
<i>Lípidos:</i>	31
<i>Carbohidratos:</i>	32
<i>Sobrepeso y Obesidad:</i>	33
<i>Deporte:</i>	34
<i>Salud en los huesos:</i>	35

<i>Aspectos psicológicos:</i>	36
<i>Cuidados en el Embarazo:</i>	38
<i>Embarazo PKU:</i>	39
Planificación:	40
Náuseas y Vómitos:	41
Suplementación:	41
Control del peso:	41
<i>Etapas Post-Embarazo:</i>	42
<i>Generalidades del tratamiento nutricional:</i>	43
<i>Calculo del GET en niños y adolescentes:</i>	44
Ecuación de Schofield:	44
<i>Recomendaciones nutricionales para pacientes con fenilcetonuria:</i>	45
<i>Seguimiento en el tratamiento nutricional:</i>	45
Genotipos:	45
Asignación de la phe en la dieta:	46
Lista de alimentos y equivalentes para los pacientes con fenilcetonuria:	46
<i>Alimentos y condimentos con muy poco contenido de phe:</i>	50
<i>Alimentos alternativos con muy poco contenido de phe, disponibles en el mercado mexicano: .</i>	51
“PKU diet” aplicación útil para el conteo de proteína y phe en la dieta:	52
<i>Calculo de phe Manual:</i>	53
<i>Verduras y Frutas libres en la dieta:</i>	54
<i>El semáforo de la PKU:</i>	55
.....	55
.....	55
.....	55
.....	55
.....	55
<i>Consideraciones:</i>	56
<i>Referencias:</i>	58

Introducción:

La Fenilcetonuria, o más bien conocida como PKU por sus siglas en inglés, es un padecimiento bastante infrecuente en la población mundial. Además, el tratamiento tanto medico como nutricional, resulta ser complejo y costoso para el personal de salud en México y en todo el mundo [(Poloni, et al., 2021) (Vockley, et al., 2014)] . Sin embargo; a pesar de esto, si al paciente afectado con esta enfermedad se le brinda un tratamiento nutricional optimo junto con el apego de un plan alimenticio individualizado, la calidad de vida del paciente con esta enfermedad podría verse favorecida, A tal punto de sentirse en plenitud (Thomas et al., 2023). Para que esto ocurra es necesario antes conocer en que consiste esta enfermedad desde sus orígenes

El paciente afectado por cualquier genotipo de PKU carece de una correcta funcionalidad en grado o en su totalidad de la enzima fenilalanina-hidroxilasa (PAH en adelante) desde el nacimiento, lo que le impide a este mismo metabolizar el aminoácido fenilalanina (phe en adelante) que se obtiene a partir de la ingesta de alimentos ricos en proteína (Vockley, & Arnold 2013). Aunque en estos casos cabe mencionar que para el paciente con PKU cualquier mínima cantidad de fenilalanina es significativa incluso proveniente de los cereales, frutas y verduras (Guillen-López & Vela-Amieva 2011).

Si bien, el tratamiento debe de ser individualizado y cada caso es diferente. Es necesario tomar en cuenta que en cada etapa de la vida existen aspectos que son de mayor relevancia dependiendo la edad en curso del paciente con esta patología. Es decir, mientras en la niñez los principales objetivos en el tratamiento médico y nutricional son cumplir con un desarrollo óptimo, tanto fisiológico como neuronal, para así prevenir daños irreversibles. En los adultos se debe de monitorear con mayor frecuencia su estado de ánimo y si es que es necesario ajustar su requerimiento de micro y macronutrientes. Por lo tanto, se planteó la necesidad de elaborar un manual que instruya al personal de salud en México y en los países de habla hispana, con el propósito de mejorar la calidad de vida del paciente y tratar correctamente la enfermedad.

Objetivo:

Implementar un manual que sirva como guía para el personal de salud, en el manejo nutricional del paciente con PKU en cada etapa de la vida.

Evidencia:

Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria. Guía de práctica clínica (PKU). 1.a ed. Quito: Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de Normalización, 2013. Disponible en: <http://salud.gob.ec>

MacDonald, A., van Wegberg, AMJ, Ahring, K. Beblo, S. Belanger-Quintana, A. Burlina A. Campistol, A. Coskun T. Feillet, F. Huijbregts, S. C. Leuzzi, V. Mailliot, F. Muntau, A. C. Rocha J. C. Romani, C. Trefz, F. & Van Spronsen F. J. (2020). “PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines.” Orphanet Journal of Rare Diseases **15**(171).

Usuarios del protocolo:

Genetistas, Neurólogos, Psiquiatras, Psicólogos, médicos familiares, enfermeros, dietistas y nutriólogos clínicos.

Población Diana:

Pacientes con PKU desde el nacimiento hasta la adultez

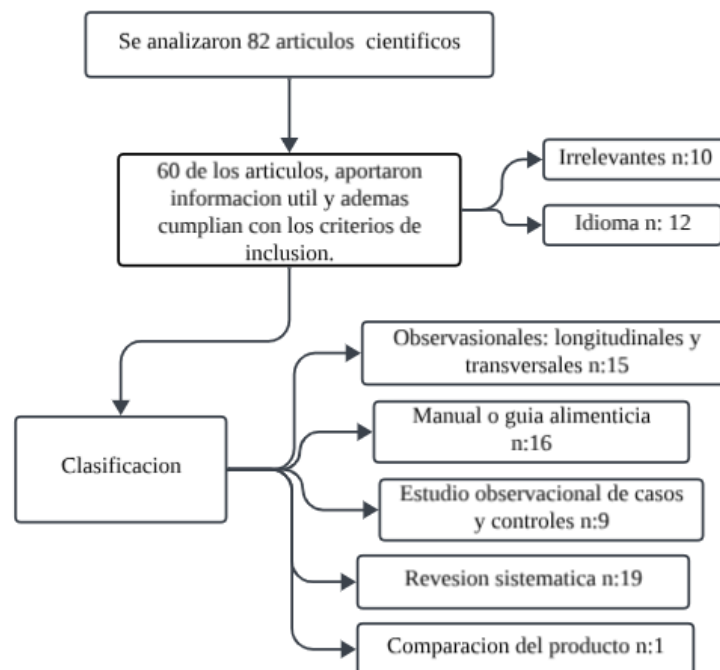
Definición:

La fenilcetonuria o PKU por sus siglas en ingles es un error innato del metabolismo, la cual puede ir de leve a grave dependiendo la funcionalidad de la enzima fenilalanina hidroxilasa, como consecuencia el aminoácido Phe se acumula en el plasma sanguíneo, hasta llegar al cerebro y causar encefalopatía.

Aspectos Metodológicos:

Para la elaboración de este manual se consideró la realización de una revisión sistemática de tipo cualitativa, con el fin de recopilar información útil que sirviera para explicar cada una de las circunstancias a abordar durante la niñez, adultez, adolescencia y embarazo. Se tomaron en cuenta los buscadores de Science.direct, Google académico, Pubmed y Ebsco. Siendo Scienc.direct uno de los buscadores más útiles para encontrar información de calidad de este tema. Además, para realizar las referencias APA (7ma edición) se utilizó Endnote en su cuarta versión. Las palabras clave para esta revisión fueron “PKU” “Deficiencia” “PAH” “Hiperfenilalaninemia” “Lactancia materna” “niñez” “adolescencia y adultez” y “embarazo”. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Los artículos incluidos deberán de ser publicados en un lapso de 33 años hasta el presente año 2023, Los artículos observacionales deberán de incluir por lo menos 5 participantes en su muestra. Y, por último, Debido a la región y aspectos socioculturales, los estudios deberán de ser escritos o narrados en inglés o español.

A continuación, se mostrará la clasificación de los artículos que fueron elegidos para la elaboración de este manual, los cuales fueron interesantes y cumplían con los criterios de inclusión:



Justificación:

Tal y como se mencionó al inicio la fenilcetonuria es un problema de salud bastante infrecuente. Sin embargo, se han reportado casos en 19 estados del país, de manera general en México esta enfermedad aparece por cada 100,000 recién nacidos vivos y solo ocurren 3.6 casos. A diferencia de Europa y Turquía que van desde un caso por cada 10,000 a 4,000 nacidos (Vela-Amieva, et al., 2018). Si bien, a diferencia de otras patologías, este padecimiento no suele afectar a un gran número de población. Las consecuencias por no tratar esta enfermedad a tiempo, pueden empeorar indiscutiblemente la calidad de vida de quien la padece. Algunos de los síntomas que se manifiestan en esta enfermedad son retraso mental, autismo, convulsiones e incluso dificultad para hablar y caminar [(Moyle, et al., 2007) (Van Spronsen, et al., 2017)]. Es por esto que NOM-007-SSA2-2016 establece la necesidad de apoyar a estos pacientes para evitar la medida posible la aparición de estos síntomas. Si bien existen guías de otros países hispano hablantes aún no se implementado un manual para el seguimiento de esta enfermedad en México

Los recursos con los que se cuentan para realizar el presente manual son algunos: Para la obtención de información útil se cuenta con el acceso a Science.direct, y Ebsco por medio de la biblioteca virtual de Guadalajara, donde se citan guías para el diagnóstico y tratamiento nutricional para el paciente con PKU, artículos originales y metan análisis referentes a la enfermedad. Además de contar con el contacto directo de especialistas que tratan este padecimiento. No obstante, es necesario tomar en cuenta algunas limitaciones: Al tratarse de una patología bastante infrecuente, existen pocos artículos que nos proporcionen información del correcto manejo del plan alimenticio tomando en cuenta alimentos que se encuentren disponibles en México. Por otra parte, son escasos los médicos especializados en errores innatos del metabolismo en el país, es por esto que la mayor parte de los artículos referidos en el presente manual serán provenientes de países extranjeros, que de algún modo los sujetos incluidos en los estudios no comparten las mismas características que la población mexicana y latinoamericana. Por lo tanto, el objetivo de este manual es: Implementar un manual que sirva como guía para el personal de salud, en el manejo nutricional del paciente con PKU en cada etapa de la vida.

Antecedentes:

La fenilcetonuria (PKU) es el error innato del metabolismo más común, sin embargo, hasta el día de hoy se está tratando de buscar un tratamiento efectivo para cada genotipo que pueda favorecer de alguna forma la calidad de vida del paciente (Bastidas, et al, 2021).

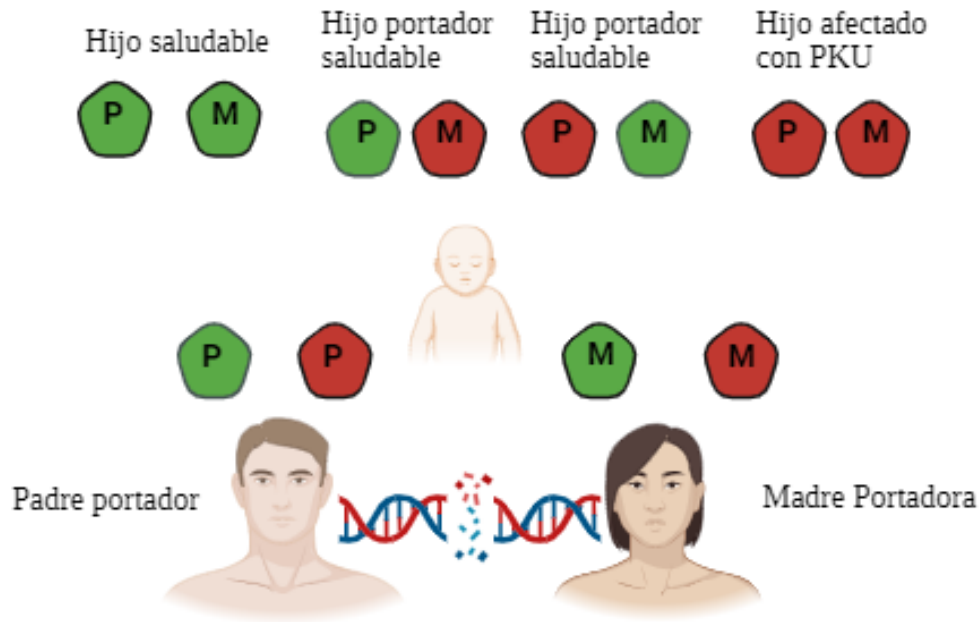
El primer acercamiento que se tuvo con esta patología fue en el año 1934. Cuando Absjörn Fölling tuvo contacto con dos padres que no encontraban que era lo que ocurría con sus hijos Dag y Liv, Liv era la hija mayor y presentaba retraso mental, pronunciaba pocas palabras y siempre estaba muy inquieta. Dag el hermano menor no pronunciaba palabra alguna, y además era incapaz de ponerse de pie y siempre estaba erguido. Al igual que los médicos anteriores al inicio Folling no sabía que era lo que ocurría a estos niños, Posteriormente, luego de realizarles exámenes de orina a ambos. Luego de algunas semanas se dio cuenta de que en la orina de los niños existía la presencia de ácido fenilperivuco. Al inicio Folling llamo este padecimiento como “invencibilidad fenilpiruvica” y hasta el año 1937 Lionel Penrose la nombro como la conocemos hoy en día Fenilcetonuria. A partir de este valioso descubrimiento se empezó a tratar la PKU en países europeos, y posteriormente en América (Vela-Amieva et al., 2011).

Para detectar PKU el método más efectivo es el tamiz neonatal. Al obtener una muestra de sangre del recién nacido se pueden detectar un sin de enfermedades congénitas con el fin de prevenir afecciones irreversibles que podrían ser notorias en algunos meses. El tamiz neonatal se implementó en México en el año 2011 por la secretaria de salud, y en el año 2018 se estimó una tasa estimada en México la cual fue de casi 3.6 casos por cada 100,000 recién nacidos vivo (Vela-Amieva et al., 2021)

Etiología:

La Fenilcetonuria es una enfermedad de origen genético, autosómica recesiva. Tomando en cuenta el modelo mendeliano. Cuando ocurre una concepción, ambos padres heredan un alelo a sus primogénitos. Cuando ambos padres son portadores del gen afectado. Existe la posibilidad latente de concebir un producto afectado. A continuación, se muestran las posibilidades los tres posibles escenarios (Vockley, et al., 2013)

- ✚ Uno de cuatro (25%) ambos padres heredan sus el gen no afectado y por lo tanto su primogénito no resulta afectado ni portador de la enfermedad.
- ✚ Dos de cuatro (50 %) Un progenitor ya sea la madre o el padre hereda a su primogénito un gen afectado y el otro progenitor hereda el que no está afectado. Como resultado se da un producto no afectado, sin embargo, es portador al igual que los padres.
- ✚ Uno de cuatro (25%) Los dos padres heredan el gen afectado a su primogénito, y como resultado nace un producto con PKU afectado.



Created in BioRender.com 

Descendencia del afectado con PKU:

Afortunadamente, gracias a los avances del tratamiento en algunos países extranjeros, tanto hombres como mujeres con PKU han logrado concebir hijos saludables, aunque si portadores de la enfermedad. En caso de que la pareja del afectado sea portador o portadora de la enfermedad existe 50 % de probabilidad de que se tenga un hijo afectado con la enfermedad. Por otro lado, si la pareja del afectado no es portadora del padecimiento, el primogénito será únicamente portador y no expresará el gen recesivo (Vockley, et al., 2013).

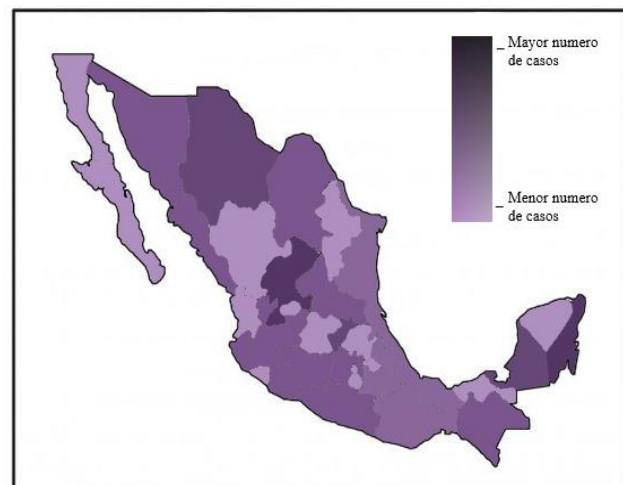
Prevalencia en México:

Tal y como se mencionó anteriormente en el apartado de antecedentes. En el año 2018 Vela-Amieva y Cols, realizaron un estudio retrospectivo y prospectivo, donde se incluyó una muestra total de 1, 273, 727 recién nacidos vivos de toda la república mexicana con el fin de establecer la prevalencia de la PKU en México, En donde se dieron cuenta que los estados que reportaban un mayor número de casos confirmados era Coahuila, Campeche, Quintana Roo y Zacatecas.

A continuación, se mostrará una lista de la incidencia en cada estado de la republica únicamente tomando en cuenta, los recién nacidos incluidos en la investigación en cada estado y los casos que fueron confirmados:

Estado	Prevalencia estimada en el nacimiento (1:RN)
1° Zacatecas	4,036
2° Quintana Roo	9,886
3° Campeche	11,646
4° Querétaro	11, 976
5° Coahuila	12,792
6° Aguascalientes	16,878
7° Jalisco	18,820
8° Hidalgo	20,404
9° Durango	20,583
9° Guanajuato	20,583
10° Sonora	21,273
11° Michoacán	21,371
12° Sinaloa	26,908
13° San Luis Potosí	28,644
14° Nuevo León	31,928
15° Estado de México	33,645
16° Tamaulipas	35,484
17° Guerrero	39,385
18° Oaxaca	47,848
19° Veracruz	78,739
20° Nayarit	0
20° Tabasco	0
21° Yucatán	0

Estado	Prevalencia estimada en el nacimiento (1:RN)
20° Baja california N	0
20° Baja california S	0
20° Chiapas	0
20° Chihuahua	0
20° Colima	0
20° Morelos	0



Modificado de: Vela-Amieva y Cols, Epidemiologia del tamiz neonatal. 2018

Diagnostico:

La ley general de salud y las normas oficiales mexicanas NOM-034-SSA2-2013, para la prevención y control de defectos de nacimiento, además de la NOM-007-SSA2-2016 para la atención de la mujer en el embarazo parto y puerperio, establecen que el tamiz neonatal en México es obligatorio. Si se realiza antes de los primeros 20 días de vida, el neonato afectado puede llevar una vida normal si es que lleva una dieta baja en fenilalanina durante toda su vida (Vela-Amieva et al., 2018).

El tamiz neonatal consiste sacar gotas de sangre del talón del recién nacido (5-6 gotas de sangre). Se llenan cuatro círculos en un papel de filtro especial para su análisis, Posteriormente se utiliza la tarjeta de Guthrie (papel filtro). Si se confirma un exceso de PHE en sangre, se hace nuevamente la prueba para descartar un falso positivo [(Vela-Amieva et al., 2018) (Bastidas, et al., 2021)].

Signos y síntomas en pacientes no diagnosticados a tiempo:

En lactantes:

- ✚ En algunos casos en los primeros meses no se manifiestan síntomas.
- ✚ Vómitos en el 50% de los casos
- ✚ Irritabilidad en el 30 %
- ✚ Olor mohoso o a ratón mojado
- ✚ Ataques convulsivos en 1:36 casos
- ✚ Cabello y ojos claros
- ✚ Peso y talla baja para la edad
- ✚ A partir de los 9 meses, retardo del desarrollo psicomotor

En pacientes no identificados a partir del año de edad:

- ✚ Neurológicos:
- ✚ Microcefalia
- ✚ Hiperreflexia
- ✚ Crisis convulsivas en el 25% de los casos
- ✚ Disminución en el volumen del encéfalo
- ✚ EGG anormal
- ✚ Gliosis en la sustancia blanca

Psicológicos y conductuales:

- ✚ Retardo mental
- ✚ Hiperactividad
- ✚ Irritabilidad
- ✚ Autismo
- ✚ Auto-mutilación
- ✚ Conductas agresivas
- ✚

Objetivo General:

Implementar un manual que sirva como guía para el personal de salud, en el manejo nutricional del paciente con PKU en cada etapa de la vida.



PKU en la primera y segunda infancia:



Imágenes obtenidas de freepik



Lactancia materna y Sustituto proteico:

Son bien sabidos ya cada uno de los beneficios que posee la lactancia materna (LM en adelante) en cada una de sus etapas (pre-calostro, calostro, leche de transición, leche madura y de pretermo). Algunos de estos beneficios son cruciales para el desarrollo cerebral, inmunológico y gastrointestinal del individuo a corto y a largo plazo. Tanto es el impacto positivo de esta intervención nutricional que incluso se ha considerado que de igual manera los



lactantes con PKU se nutran con este líquido. E incluso las directrices europeas de la PKU así lo recomiendan. [(Stephanie, P. et al., 2020), (Salazar. et al., 2009) (Banta-Wright, et al., 2012) & (MacDonald, et al., 2020)].

Anteriormente, se les aconsejaba a las madres no amamantar a sus bebés. Debido a que se creía que iba a ser complicado manejar unos niveles de phe adecuados en sangre. Sin embargo, hoy en día se recomienda que si se ofrezca la LM. Siempre y cuando antes se le dé al bebé un sustituto proteico libre de phe. De manera que exista un balance entre la cantidad correcta que debe haber de phe en el torrente sanguíneo, sin comprometer su estado nutricional. Al ofrecer al bebé el sustituto proteico lo más probable es que sacie más su hambre y a la hora de ser amantado ingiera únicamente la cantidad necesaria de LM. [(Stephanie, et al., 2020) & (MacDonald, et al., 2020)].

Es importante tomar en cuenta que la LM contiene 46 mg de phe por cada 100 ml. Mientras que la cantidad recomendada de proteína natural (No proveniente del sustituto proteico) varía dependiendo de cada país. Por ejemplo, en Estados Unidos la cantidad es de 2.5 gr a 3.5 gr, en España se toma una cantidad cerrada de 3 gr y en Francia se toma en cuenta la edad del niño. [(MacDonald, et al., 2020) & (Van Wegberg, et al., 2017)] Lo recomendable es apegarse a las indicaciones de un médico especialista y monitorear el crecimiento y si los niveles de phe se mantienen estables se le puede recomendar al paciente una dosis mayor de LM. Además, se debe de dar un sustituto proteico de la primera etapa durante los 0 días de nacido hasta los 8 o 12 meses dependiendo de la talla o el peso. Y una vez que se cumple el año se le suministra el sustituto proteico de la segunda etapa a partir de los seis meses durante toda la vida, ya que los requerimientos nutricionales aumentan y el sistema digestivo del individuo se madura.

Otro aspecto que es importante destacar es la gran utilidad e importancia del sustituto proteico en la dieta del individuo con PKU. En el año 2017 Van Wegberg y sus colaboradores al analizar varios artículos referentes a esta enfermedad, con el propósito de redactar una guía para el diagnóstico y tratamiento para la PKU. Se dieron cuenta de que, si se da una cantidad mayor de micronutrientes y proteína a los pacientes, estos tenían un mejor desarrollo y un mejor estado nutricional. Por lo tanto, a menos de que él bebe se encuentre en sobre peso u obesidad o que rechace LM se le puede dar la cantidad de sustituto proteico que desee. E incluso si él infante enferma se le debe de aumentar la ingesta de este soporte.

Existe una contraindicación total a la hora de amantar al lactante y es que si él bebe fue diagnosticado en un periodo de tiempo mayor a los días 10 días de vida. Es muy probable que sus niveles de phe en sangre están en un rango de mayor de 1000 umq/mol. Y por lo tanto se debe de suspender LM durante algunos días e incluso hospitalizar al infante en caso de ser necesario (Pinto, et al., 2018).

*De esta manera se estabilizan los niveles de phe en sangre:

Niveles Iniciales de Phe	Número de días sin Phe	Volumen de formula exenta de Phe
>2,500 (41.6)	5	60 ml x 5
2,000 (33.3 -41.6)	4	60 ml x 5
1,500 – 2,000 (25-33.3)	3	45 X 5
1,000 – 1,500 (16.6 -25)	2	45 X5
500- 1,000 (8.3-16.6)	1	30 X5
360-500 (6-8.3)	0	30 X5

Los niveles plasmáticos de phe van disminuyendo aproximadamente a un ritmo de 400 umol/l/día (5-10 mg/día)

Recuperado de: M. Ruiz F. Sánchez-Velarde J. Dalmau Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (2004).

Disponibilidad del sustituto proteico:

La norma oficial mexicana NOM-034-SSA2-2013, Establece que el personal de salud en México está obligado a brindar un trato digno al paciente recién nacido que haya sido detectado con una enfermedad o malformación congénita, además de mostrar medidas preventivas para la educación de los padres o tutores del paciente, el cual tendrá que vivir el resto de su vida con algún padecimiento. Debido a esto es de suma importancia dar a conocer las tres marcas de sustitutos proteicos con mayor accesibilidad en el mercado mexicano que son compatibles para el seguro consumo del paciente con PKU e hiperfenilalaninemias.

Durante años solo estuvo disponible en México el sustituto proteico del laboratorio Abbott Phenex®1 para el lactante: Phenex®2 para niños y adultos. Afortunadamente, en la actualidad existen otras dos marcas en el mercado del país, las cuales son: Beu 2 Intoleranz® Por el laboratorio Fraca y el suplemento de Enestamine elaborado por Nucitec. Cabe señalar que Estas dos últimas

formulas solo cuentan con la versión de la segunda etapa. Y su ingesta es preferible para niños mayores de 8 años (Guillen-López, S. et al., 2021).

Nota: En caso de que el paciente este afiliado a algún seguro social, es necesario que pregunte si es posible la obtención de este suplemento.

Comparación de Sustitutos Proteicos sin Fenilalanina por cada 100 gr de polvo disponibles en el mercado mexicano:

Nutrientes:	Phenex® 2	Beu 2 Intoleranz	Enestamine:
Energía (Kcal)	410	360	404.45
Proteína libre de Phe	30	21.8	21.13
Nitrógeno (g)	4.8	SD	SD
Aminoácidos (g)	31.58	SD	SD
Alanina (mg)	2020	1500	1000
Arginina (mg)	2120	1500	1000
Aspartato (mg)	250	2000	1800
Glutamato (mg)	430	SD	SD
Carnitina (mg)	40	30	30
Cistina (mg)	300	500	700
Glutamina (mg)	SD	500	350
Glicina (mg)	2000	1200	700
Histidina (mg)	840	400	700
Isoleucina (mg)	2160	1600	1800
Leucina (mg)	3360	2700	3200
Lisina (mg)	2000	1800	1900
Metionina (mg)	600	400	500
Fenilalanina (mg)	Trazas	0	0
Prolina (mg)	2870	1000	1800
Serina (mg)	1520	600	1200
Taurina (mg)	50	80	100
Treonina (mg)	1400	1000	1300
Triptófano (mg)	340	300	500
Tirosina (mg)	3000	2500	2800
Valina (mg)	2440	1800	2200
Lípidos (g)	14	7.5	14
Hidratos de carbono (g)	35	59.1	48.48
Calcio (mg)	880	805	800
Hierro (mg)	100	75	80
Magnesio (mg)	225	200	1
Manganeso (mg)	0.8	1.03	1
Molibdeno (µg)	30	65	60
Fosforo (mg)	760	775	820
Potasio (mg/mEq)	1370	1150	1422.76
Selenio (ug)	35	35	35
Sodio (mg/mEq)	1370	1150	1422.76
Zinc (mg)	13	12.5	12.5
Biotina (ug)	100	85	100
Colina (mg)	100	105	100
Acido pantoténico (mg)	8	6	6.5
Riboflavina (mg)	1.8	2.05	1.5
Tiamina (mg)	3.25	2.44	2

Vitamina A (ug) (retinol)	660	480	480
Vitamina B 6 (mg)	1.3	1.7	1.5
Vitamina B 12 (ug)	5	4	4
Vitamina C (mg) (ácido ascórbico)	60	92.5	120
Vitamina D (ug)	8	8.75	11
Vitamina E (mg) (alfa-tocoferoles)	12.10	8.25	6.6
Vitamina K (ug)	60	45	50

Recuperado de: López-Mejía L. y cols 2021

Formula libre de fenilalanina de la primera etapa (0 a 18 meses de edad) por 100 gr de polvo:

	Mínimo	Máximo
Energía kcal	350	500
Proteínas, gr	15	20
Fenilalanina, mg	0	0
Tirosina, gr	1	3
Lípidos, gr	15	25
Ácidos grasos esenciales: ac linoleico AL mg	100	2000
Ácidos linoleicos (AAL), mg	15	100
Hidratos de carbono gr.	10	53
Calcio, mg	200	500
Fosforo, mg	100	400
Magnesio, mg	50	200
Hierro, mg	9	20
Zinc, mg	5	10
Vitamina A, UI	300	1400
Vitamina C, mg	30	50
Vitamina D, µg	300	450
Vitamina E, UI	3	15
Vitamina B1, mg	0.5	3
Vitamina B2, mg	0.5	1
Vitamina B6, mg	0.5	1
Vitamina B12, g	1.25	7
Folato, µg	50	250

Recuperado de: Guía para el diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria

En cuanto a los costos de estos productos, antes de la pandemia por COVID-19 su valor en pesos mexicanos oscilaba entre \$551.16 a \$1150.00 (MXN). Aunque con la aparición de esta misma, sus costos se incrementaron. A pesar de que este tipo de soporte nutrimental es indiscutiblemente fundamental para el desarrollo del paciente con PKU, en la actualidad existen varias trabas para la obtención de este mismo en toda Latinoamérica y es necesario tomar cartas en el asunto (Poloni, et al., 2021).

En caso de que la madre no pueda lactar se le debe de dar una formula rica en hierro en conjunto con el sustituto proteico libre de phe. Siempre tomando en cuenta la cantidad de proteína y phe que se integra en la formula convencional. A diferencia de la LM esta se puede combinar con la formula baja en phe. (Pinto, et al., 2018)

Cuando la dieta se cumple al pie de la letra normalmente no es necesario suplementarse con algún otro micronutriente [(Acosta, et al., 1998) & (Stephanie, et al., 2020)]. Los factores que son primordiales para estimar cuanta cantidad de phe tolera el individuo son la edad y el tipo de deficiencia de HAP que se padece. (Vockley, et al., 2014)

Ablactación:

La ablactación resulta ser una etapa de la vida importante y fundamental para el estado nutricional del bebe. Y al igual que los bebes que no padecen PKU el destete o ablactación se recomienda entre las 17 y 26 semanas de vida. Tal y como se menciona en la introducción de este manual. Para la persona que padece PKU se le imposibilita el consumo total de lácteos, carnes y legumbres. Afortunadamente los nutrientes que aportan estos alimentos se cubren con el sustituto proteico. Aunque aun así es necesaria una cantidad mínima de phe en la dieta, además de reforzar de manera correcta la ingesta calórica. Es por esto, que los alimentos que contienen una cantidad <75 por 100 gr de phe son de gran ayuda para la introducción de alimentos y la integridad del niño o de la niña. Algunos de estos son la zanahoria, calabacita, manzana y pera. Se pueden preparar en puré o simplemente hervidos e incluso se le pueden untar margarina o mantequilla para cubrir las necesidades energéticas. Estos se le deben ofrecer al bebe después de haber tomado su fórmula, puesto que en algunos casos suele rechazarse el sustituto por la preferencia de los alimentos sólidos (MacDonald, et al., 2020).

Por otro lado, En el año 2016 Rocha y MacDonald publicaron un artículo donde existía cierta evidencia de que el consumo de frutas y verduras podría ser libre debido a que la mayoría de estos alimentos contienen un pobre contenido de phe. E incluso existen algunos centros de atención que siguen esta misma dinámica y han notado que los pacientes han tenido una mejor aceptación al plan nutrimental y los bebes se ven expuestos a diferentes texturas y sabores. (Rohde, et al., 2014). En cuanto a la alimentación, En algunos casos se tiene la preocupación de que, si el niño tendrá un desarrollo y crecimiento normal, al igual que los demás niños sin PKU. Frente a esto, En el año 2019, Evans y sus colaboradores realizaron un estudio longitudinal de casos y controles donde se comparaba el desarrollo y crecimiento de 20 niños con PKU y 20 sanos. Al final los resultados fueron favorecedores, demostrando que tanto como el grupo de controles como el de casos tuvieron un desarrollo óptimo sin alguna diferencia significativa que reflejara que los niños con PKU no demostraran parámetros normales. Por lo tanto, con una vigilancia y un tratamiento nutrimental optimo el niño puede llegar a tener una mejor calidad de vida.

Rechazo de los infantes al tratamiento nutricional:

Una de las barreras constantes que existen en el tratamiento nutricional de los niños con PKU es la no aceptación de los alimentos hipoproteicos y en el peor de los casos del sustituto proteico. Desafortunadamente, en varias ocasiones la misma familia del infante origina este suceso, por ejemplo, los padres frecuentemente se ven desesperados porque su hijo no come o bebe su alimento y debido a esto, se le grita y se le castiga. Sin saber que muchas veces lo único que se obtiene con estas conductas es un mayor rechazo al alimento (Evans, et al., 2018). Para que esto no ocurra, sugiera a los padres que en vez de optar por estrategias coercitivas es mejor motivarlos a tomar sus suplementos y explicar los amplios beneficios de alimentarse de manera correcta.

A continuación, MacDonnald y sus colaboradores nos dan a conocer algunas razones frecuentes por las que el tratamiento nutricional falla:

- ✚ Contenido energético del sustituto proteico: Es necesario tomar en cuenta que en algunas ocasiones los padres tienen ideas poco realistas acerca del contenido energético de algunos alimentos. Y frecuentemente se piensa que la cantidad de alimento que se comen es poco, sin saber que la mayor parte del aporte calórico se obtiene de su fórmula, como consecuencia se les obliga a comer cuando ya no tienen hambre.
- ✚ Problemas con la asignación de fenilalanina: Los padres pueden llegar a presentar conductas de frustración, al esperar que sus hijos coman exactamente las raciones de fenilalanina adecuadas, es por esto que a sus con PKU le exigen demasiado a la hora de comer y para ellos termina siendo un momento desagradable el momento de la comida.
- ✚ Falta de motivación o estímulo verbal: Puede que en ocasiones los niños con PKU se sientan aislados a la hora de la comida, ya que los padres preparan dos comidas bastante diferentes a la hora de comer. Como consecuencia de esto, se rechaza el alimento.
- ✚ Problemas con el sustituto proteico: Frecuentemente a los infantes les puede parecer poco apetecible el sustituto proteico, por lo tanto, se niegan a probarlo y si se les obliga se dará como resultado llanto, gritos, arcadas, vómito y el derramar el sustituto al piso. Si esto ocurre se puede recurrir a un saborizante natural o artificial (siempre y cuando no contenga aspartamo). O incluso añadir alguna fruta picada para mejorar el sabor (Acosta, et al., 1998).
- ✚ Neofobia: Es bastante frecuente que si no se introdujo un alimento especial bajo en proteína durante la ablactación. Posteriormente el infante rechaza el sabor del alimento. Debido a esto se recomienda, que, si se tiene acceso a alimentos industrializados bajos en phe, se introduzcan en el menor tiempo posible.

Del mismo modo, MacDonald y sus colaboradores nos muestran estrategias útiles para motivar e incentivar un buen apego al tratamiento nutricional:

- ✚ Los padres deben de sentarse a comer con sus hijos al mismo tiempo, además de compartir por lo menos un platillo bajo en proteínas, por ejemplo, verduras y ensalada. Como consecuencia, si el niño observa a sus padres consumir y disfrutar la comida que él come, el infante tendrá una mejor aceptación y un mayor apego.
- ✚ Los padres deben de optar por ofrecer por una alimentación adecuada y variada para el niño con PKU.
- ✚ Se les debe de tener paciencia a sus hijos a la hora de alimentarse, ya que el alimentarse por sí solos toma tiempo, por lo tanto, un rango de 20 a 30 minutos sin aplazar aún más el tiempo, puede ser un lapso correcto tanto para el padre y el hijo.
- ✚ Ofrecer constantemente alimentos novedosos, incluso si al inicio se rechazan, para que de esta forma el niño tenga más opciones y una mayor familiaridad con los alimentos.
- ✚ Pueden divertirse e a la hora de la comida, recomiende cocinar comida baja en phe. Por ejemplo, hacer galletas de maicena o con harina de coco y decorarlas de las figuras que deseen con ingredientes adecuados.
- ✚ Invitar a sus amigos a comer, fiestas y a picnics.

Por último, es importante aclarar que, si la familia rechaza el alimento, es difícil esperar que el niño o niña con PKU lo acepte. En ocasiones el mismo o padre o madre encuentra el sustituto proteico asqueroso y mal oliente, como resultado, el infante se niega a tomarlo. De lo contrario si se cambia de actitud y se dicen comentarios positivos acerca del sustituto. La conducta del niño cambiara (Acosta, et al., 1998).

El impacto de cumplir con el plan alimentación durante la infancia:

En cuanto se tiene el diagnóstico positivo de PKU, se les habla a los padres de las desventajas de este padecimiento. Si bien, es de suma importancia que se tomen en cuenta. También se le puede mencionar a los padres acerca de las ventajas de cumplir con el tratamiento.

En enero del año 2023 Thomas y sus colaboradores, publicaron un meta-análisis conformado por diferentes artículos relacionados con la influencia de un buen control dietético. Como era de esperarse, la mayoría de los artículos avalaron ciertos beneficios apegados al cumplimiento del tratamiento nutricional o a la reanudación de este mismo. Demostrando de este modo, una clara correlación positiva entre un buen control dietético y una mejor calidad de vida. Desde una mejor cognición, salud mental y bienestar en general. Esto desde luego se refleja en la obtención de mejores notas escolares y una mayor estabilidad emocional que se verá reflejada en la etapa de la adolescencia y la adultez. Aunque desafortunadamente, se ha visto algún tipo de daño en la sustancia blanca del cerebro en personas con PKU que han sido diagnosticados a tiempo y que además cumplen con la dieta, por lo tanto, el coeficiente intelectual (CI en adelante), suele ser inferior en comparación de un individuo sano. Aunque, por otra parte, a pesar de esto, un CI bajo también es resultado de un nivel socioeconómico bajo, así como una baja disponibilidad al sustituto proteico (entre otros aspectos) los cuales también son factores que resultan clave para el seguimiento correcto del tratamiento nutricional. Por lo tanto, el solo hecho de padecer algún genotipo de la PKU no puede ser en su totalidad el motivo de tener un CI más bajo que la media poblacional (Herenger, et al., 2019).

Una clara ventaja de seguir el tratamiento nutricional es tener un mejor estado de ánimo. Uno de los principales neurotransmisores que se ven afectados en la PKU es la serotonina, la cual posteriormente sintetizara melatonina. Si no existe una correcta ingesta de tirosina (Tyr) y Triptófano (Trp) a través del sustituto. Difícilmente él niño gozara de un buen estado de ánimo y de un buen descanso. Además, si existe un nivel alto en phe en el torrente sanguíneo, abra una menor síntesis de estos dos aminoácidos, puesto que los tres utilizan el mismo transportador de aminoácidos tipo L (LAT1, SLC7A5). Y la phe competirá con estos dos para ser absorbida y por lo tanto no podrán ejercer sus funciones (Gassio, et al., 2019).

Frente a esto, un estudio realizado en el año 2019 elaborado por Gassio y sus colaboradores. Separo en tres grupos de niños y adolescentes con PKU. Los que cuidan su alimentación, los que no tenían control y los que utilizaban el cofactor BH4 como medicamento alternativo para disminuir la phe en sangre.

En cuanto a la melatonina, de los participantes que tomaban BH4, el 50 % tuvo un valor adecuado de melatonina, mientras que la otra mitad obtuvo un valor disminuido. Los participantes que llevaban un mal control del mismo modo 50% tenían u valor adecuado y la otra mitad no los tenía de este modo. Por último, los participantes que tenían un buen control en la dieta 66.7% de ellos gozaban de un buen valor y el resto presentaba un nivel bajo de melatonina.

Respecto a la serotonina, de los que tomaban BH4 el 69.2 % obtuvo un valor adecuado, mientras que el 30.8% no lo obtuvo. En el grupo de los que se tenía un mal control únicamente el 28.6 % obtuvo valores adecuados frente a 71.4% de estos que no. Por último, los que seguían la dieta 58.2% gozaban de valores adecuados mientras el 41.7 % no tenía un valor aceptable. Por lo tanto, se infiere que de algún modo los participantes que ingerían BH4 y tenían un buen control en la dieta eran los que tenían un mayor nivel de estos neurotransmisores.

El personal de salud en Latinoamérica puede buscar estrategias de mejora, como por ejemplo la educación hacia los padres y pacientes. Además de dar folletos con alimentos hipoproteicos, y así seguir motivando a toda la familia a continuar con el tratamiento.

Niveles de fenilalanina en sangre:

Respecto a este padecimiento es necesario recalcar que el tratamiento nutrimental es de por vida (ver capítulo de PKU en el adulto y el adolescente). Sin embargo, tanto la primera como la segunda infancia, son etapas cruciales y de prevención.

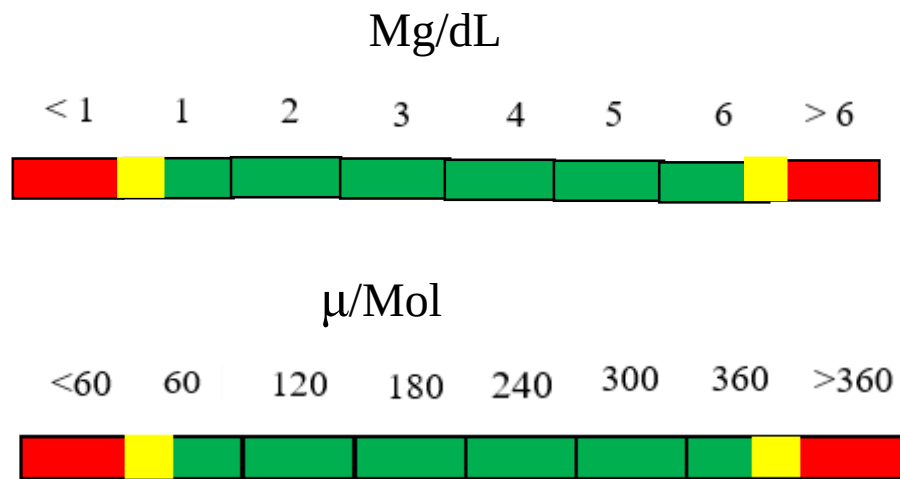
Como bien se ha mencionado al inicio del manual, el pronóstico de calidad de vida es desfavorable en el paciente que tiene un diagnóstico tardío o que no sigue constantemente la dieta, desde el momento que se da un diagnóstico positivo.

El tamiz se debe de realizar una vez a la semana, y los niveles de phe en sangre que reflejan un buen control son de 1 a 6 mg/dL de phe o 120 a 360 ($\mu\text{mol/L}$). Aunque si se trata de una PKU benigna o una hiperfenilalaninemia, puede que el individuo con estos genotipos presente menores niveles de phe. [(Muñoz, et al., 2013). (Gutiérrez & Barrera 2011)]. Respecto a la cantidad de phe que se tiene que administrar en la dieta para llevar un buen control. No se puede saber con precisión cuantos mg de phe se debe de dar al paciente, para eso se tiene que tomar en consideración el tipo de deficiencia de HAP que padece, así como la edad en curso. (Muñoz, et al., 2013).

Interpretación de niveles de phe en sangre:

Si el tamiz revela un nivel de phe en sangre inferior a 1 mg/dl o 60 μ /Mol, significa que la cantidad de phe que se está administrando en la dieta es insuficiente o de lo contrario el padre o tutor del paciente está limitando de manera excesiva la cantidad de phe que ingiere el infante. En caso de ser la primera opción, Es necesario tomar en cuenta que a pesar de que existe una intolerancia en la dieta, aún sigue siendo necesaria una cantidad mínima de phe en la dieta. Para saber cuánta phe se debe de administrar es necesario tomar en cuenta la edad y el tipo de pku que tiene el paciente (Cornejo, E. et al., 2007).

Cuando el tamiz revela un nivel que oscila entre 1mg a 6 mg o 60 a 360 μ /Mol, significa que los padres o tutores del paciente están cumpliendo con los mg de phe permitidos en la dieta y por lo tanto, el tratamiento está siendo efectivo durante la niñez. De lo contrario, si el paciente presenta unos niveles superiores a 6 mg/dl o mayores a 360 μ /Mol, es necesario educar a los padres o tutores como se debe de alimentar el infante, hablarles de la importancia de que el paciente cumpla con el tratamiento y en caso de ser necesario restringir aún más la cantidad de phe en la dieta y/o sugerir que se consuma más cantidad del sustituto proteico (Cornejo, et al., 2007).



*Conversión de mg/dl a μ /Mol : Simplemente multiplique la cantidad de mg/dl por 60, es decir 5.2x60 es igual a 312. Por lo tanto, se sabe que el paciente entre en parámetros de niveles de phe en sangre adecuados.

*Conversión de μ /Mol a mg/dl : Esta vez se hará el procedimiento inverso, por lo tanto se debe de dividir la cantidad de μ /Mol entre 60, es decir 480/60 es igual a 8. Por lo tanto, se sabe que el paciente no entra en parámetros de niveles de phe en sangre adecuados y se debe de tomar cartas en el asunto.

El PKU enfermo:

Una dificultad en el tratamiento de este padecimiento es la enfermedad en el paciente con PKU, desde gripes, infecciones y traumatismos. Como resultado el paciente al igual que una persona normal sin PKU, no ingiere la cantidad de energía necesaria para cubrir su demanda energética y por lo tanto existe un estrés a nivel fisiológico, abriendo paso a rutas catabólicas, las cuales utilizaran la proteína del musculo para cubrir las necesidades del organismo. Y de este modo, aumentan los niveles de phe en sangre. Es por esto que incluso los niños con PKU están obligados a cumplir con su esquema de vacunación y a tener precauciones sanitarias al igual que un niño sin este padecimiento (MacDonald, et al., 2020).

Tomar en cuenta las siguientes medidas:

-  Aumente el consumo del sustituto proteico, consumir porciones pequeñas a lo largo del día.
-  Si el paciente tiene un nivel alto de temperatura, probablemente vomite el sustituto, por lo tanto, es necesario administrar un alimento antipirético.
-  Consuma alimentos o bebidas altas en hidratos de carbono.
-  En caso de utilizar sapropterina continúe administrándolo de acuerdo a la dosis inducida por un médico especialista.
-  Se pueden utilizar medicamentos específicos para tratar la enfermedad siempre y cuando no contengan aspartamo.

Nota: Estas medidas aplican en cualquier etapa de la vida

Medicamentos de uso común que contienen fenilalanina:

Medicamento:	Contenido de Phe:
Hidrocloruro de difenhidramina	4.2 a 8.4 mg/tableta
Paracetamol, clorhidrato de pseudofedrina, Maleato de clorfenamina	13 a 24 mg/ paquete *Moderar dosis
Dextrometorfano	14 mg/cucharadita
Ibuprofeno	1.4 a 2.8 mg/tableta
Paracetamol	21 mg/tableta *Moderar dosis
Sales antiácidas	9 a 11 mg/tableta
Suplemento antiácido de carbonato de calcio	2.4 a 3.9 mg/tableta
Metilcelulosa (terapia de fibra para la regularidad intestinal)	52 mg/dosis *Moderar dosis
Hidróxido de aluminio/magnesio	0.5 a 0.9 mg/ tableta
Metamucilo psyllium	6 a 30 mg/cucharadita
Fenolftaleína	2mg/tableta
Vitaminas con minerales	3 a 12 mg/tableta
Electrolitos de reemplazo	16 mg/envase
Dimenhidrato	1.5 mg/ tableta
Solución carbonatada y fosforada para náusea y vómito	18 mg/ 4 tabletas
Lidocaína transoral	0.62 mg/sistema
Benzocaína solución analgésica y antiséptica) (Kank-a)	Contiene aspartamo *Considerar administración
Amoxicilina 250-500 mg	1.82 a 3.64 mg/tableta
Amoxicilina + ácido clavulánico 500 mg + 125 mg	2.1 a 4.2 mg/tableta
Penicilina potásica suspensión oral	4 mg/5ml
Didasona	36.5 mg/tableta
Linezolid 100 mg/5ml suspensión	20 mg/5ml
Ondansetron 4 mg – 8mg	< 0.03 mg/tableta
Colestipol hidroclorado granulos	15 a 18mg / 7.5 mg dosis
Colestiramina suspensión	17 mg/5 mg
Mirtazapina 15 mg- 30 mg	2.6 a 5.2 mg/tableta
Olanzapina 5mg-10 mg	0.34 a 0.45 mg/tableta
Famotidina 20 – 40 mg	1.05 a 2.1 mg/tableta
Ratidina tabletas y granulos	16.84/150 mg
Sumatriptan	1.05 a 2.1 mg/tableta
Micofenolato de molibdeno	0.56 mg/ml

Recuperado de: Ministerio de Salud Pública. (2013) Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria. Guía de práctica clínica

El capitán PKU, una historia especial para niños



El capitán PKU es un pequeño relato acerca de un niño que padece fenilcetonuria, el cual siente curiosidad por saber en qué consiste su enfermedad, su madre se encarga de explicarle con el ejemplo de un ferrocarril que traba la vía debido a que un ferroviario es demasiado flojo (HAP) y olvida darle el paso a él tren que carga la phe y como consecuencia este tren se acumula en las vías.

Este cuento fue elaborado por la unidad de enfermedades metabólicas, Hospital Sant Joan de Déu. El cual fue patrocinado por SHS-Nutricia. Este relato es útil para apoyar al niño a que entienda que el ser diferente lo vuelve aún más especial y también a que explique a sus maestros y amigos en que consiste su condición.

https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/sites/default/files/contenut/pku_cast.pdf

Adolescentes y adultos con PKU:



imágenes obtenidas de freepik

Seguimiento durante la adolescencia y la vida adulta:

Un adolescente o adulto con PKU que goza de buena salud, y además tiene una capacidad intelectual normal y con un óptimo desarrollo. Es el resultado de un diagnóstico temprano, además del apego del tratamiento por parte del paciente y de los padres durante la infancia. Sin embargo, una vez que el paciente se encuentra en una de estas dos etapas, existe un menor apego al tratamiento (Vockley, 2014). Unas de las razones más frecuentes para abandonar la dieta. Es la sobre exigencia de la misma, además de que en estas etapas de la vida son los pacientes los que ahora tienen el arduo trabajo de mantener los niveles de phe en sangre adecuados y no los padres. La comida implica eventos sociales, además al salir de viaje o algún restaurante, es complicado debido al poco acceso a comidas hipo proteicas [(Moyle, et al., 2007), (Walther, et al., 2002), (Chiara, et., 2018)].



Anteriormente se creía que una vez cumplidos los 12 años el paciente podría abandonar la dieta. Sin embargo, con el tiempo esta creencia se ha refutado, puesto que el cerebro humano está en crecimiento, incluso en la adolescencia y la adultez. (Rovelli & Longo 2023). aunado al hecho de que hasta la fecha no ha existido un estudio novedoso que avale de la idea de dejar la dieta al abandonar la etapa de la niñez (Chiara, et., 2018).

En diferentes estudios se ha demostrado una correlación positiva entre el cambio de humor y un nivel alto de phe en sangre. Estos cambios de humor van desde conductas agresivas como la irritabilidad o por otro lado un comportamiento antipático, asocial e infeliz [(Pietz, et al., 1997) & (Anjema, et al., 2011)]. Además de tener un menor control de las emociones se ha observado mayor dificultad para socializar en los pacientes que no cumplen con el tratamiento nutricional. Incluso se ha demostrado que los niños llevan un mejor control en comparación con los adolescentes y adultos. Frente a esto, en el año 2016 Jahja y sus colaboradores, realizaron un estudio de casos y controles, formaron 3 grupos divididos en 2 categorías. Adultos con PKU vs los controles de la misma edad, adolescentes PKU y sus controles respectivos, y del mismo modo se tomaron las mismas medidas con el grupo de los niños. Se pusieron a prueba distintos aspectos para evaluar la capacidad cognitiva de en cada etapa. Como por ejemplo el reconocimiento facial, mientras que a los niños se les mostraba una historia con imágenes y se les hacían preguntas. Mientras que a los adultos se les evaluaba como interpretaban situaciones sociales potencialmente incómodas. Todo esto con el fin de conocer su capacidad social. Por último, los resultados no revelaban puntuaciones diferentes en el grupo de los niños. A diferencia del grupo de los adultos y adolescentes, puesto que si fueron superados por sus respectivos controles. Una posible explicación a esto podría ser el mejor cumplimiento en la dieta de los infantes y por lo tanto una mayor expresión dopamina y serotonina, como consecuencia se sienten alegres y con mejor actitud para socializar.

Tomando en cuenta otros aspectos, es necesario que el adulto o adolescente no abandone la consulta médica, ni el seguimiento. Por lo menos este debe acudir una vez al mes para monitorear sus niveles de phe y de Tyr en sangre (MacDonald, et al., 2020). Siguiendo la misma línea, ya son varios los estudios científicos donde se ha reportado un acceso escaso a una atención médica y un tratamiento nutricional en estas etapas de la vida, por lo tanto, es necesario ampliar el conocimiento de PKU en los hospitales e instituciones que operen servicios de salud. (Susan, et al., 2013) incluso el adulto que es tratado correctamente desde la infancia podrá poco a poco consumir una mayor cantidad de phe en la dieta, e incluso puede que el adulto subestime la cantidad de phe que se le permite ingerir. Puesto que la cantidad que necesita un niño no es la misma que requiere un adulto y es por esto que se hace hincapié en que regrese a valoración nuevamente. Se ha demostrado que existen factores determinantes para tratar la PKU, por ejemplo, la edad, sexo, IMC y masa libre de grasa. Ya que se tiene la creencia de que si existe una mayor cantidad de masa magra en el cuerpo. El metabolismo exigirá una mayor demanda de síntesis proteica y como consecuencia el individuo podrá ingerir de cierto modo una mayor cantidad de phe en la dieta. Aunque aún siguen faltando más estudios referentes a la composición corporal y demanda energética en el paciente adulto con PKU y por lo tanto aún no se puede afirmar esto (Erin, et al., 2009).

Estrategias para mejorar los niveles de phe en sangre y mejorar la calidad de vida:

- ✚ Tomar en cuenta las actividades que se realizan durante el día y la cantidad de sustituto proteico que debe ingerir el paciente.
- ✚ Tomar en cuenta los alimentos que puede consumir con más frecuencia para cubrir la demanda energética.
- ✚ Si el paciente sale de casa a comer con amigos, puede hacerlo sin problema de una o dos veces a la semana. Solo por ese momento puede olvidarse de la prescripción de la dieta, siempre y cuando escoja opciones que sean moderadas o bajas en phe. Por ejemplo, papas fritas, guacamole o ensaladas.
- ✚ La familia y amigos del paciente tienen que estar bien enterados acerca de la PKU, y si el paciente va de visita con ellos, debe de preguntar si es posible refrigerar su fórmula y comida, para poder pasar el rato con ellos.
- ✚ Si el paciente está de viaje, debe de llevar una lonchera con su comida aparte, además de equiparse con formula, la cual preferentemente no debe de estar muy expuesta a los rayos de sol
- ✚ Existen bebidas alcohólicas con poco contenido de phe, el paciente puede disfrutar de ellas con moderación, sin combinarlas con jugos que contengan aspartamo.
- ✚ Al cumplir los doce años la adolescente con PKU, debe de estar muy bien informada acerca del síndrome de PKU materno, y una vez que inicie su vida sexual debe de ser derivada con un ginecólogo (Ver capítulo de embarazo y lactancia materna).

Macronutrientes:

Proteínas:

Un error que se comete constantemente en el tratamiento nutricional de los pacientes con PKU es especial la PKU clásica. Es inferir que el paciente necesita la misma cantidad de proteína que el adulto o adolescente de la misma edad y compleción sin patología. Las directrices europeas sugieren que el requerimiento de proteína se exceda en un 40 % de las recomendaciones que decreta la FAO/OMS/ONU. Ya que se debe de compensar la baja disponibilidad proteica del sustituto proteico. Por lo tanto, el sustituto proteico debe de tomarse de 3 a 4 veces al día para mejor absorción, junto con proteínas naturales e hidratos de carbono libres de phe como la fruta (Rondanelli, et al., 2023). Además de esto existe una preocupación latente en el tratamiento específico del adulto mayor con PKU, debido que a partir de los 50 años de edad su necesidad proteica se incrementa, y se recomienda aumentar en un 25% la ingesta proteica, con el fin de prevenir pérdida de musculo esquelético y en peor de los casos sarcopenia (Firman, et al., 2021).

A pesar de esto, existe un producto alternativo denominado GMP, el cual ha sido bastante estudiado debido a sus propiedades. Este glicofosfopeptido se conforma de 64 aminoácidos. Es proveniente del suero de la leche de vaca y tiene un bajo contenido de Phe, Tyr y Trip. Por otro lado, tienen un alto aporte de otros aminoácidos benéficos para el paciente con PKU, específicamente contiene de 2 a 5 mg de phe por cada gramo de proteína, e incluso este péptido es considerado en la elaboración de distintas fórmulas infantiles independientemente de la PKU. Y además de brindarles una fuente segura de proteína a estos pacientes. Existe un beneficio extra y es la protección contra *Escherichia coli* y *Vibrio Cholerae* ya que inactiva sus toxinas, además de promover el crecimiento de bifitobacterias, modulando así la respuesta inmune [(Requena, et al., 2010) (Sandra, et al., 2012)]. En cuanto a la aceptación de productos que son elaborados a base de GMP, ha sido aceptado tanto por médicos y por pacientes al considerar este producto alternativo saciable, nutritivo y de paliativo. Incluso en comparación con algunas mezclas de aminoácidos, resulta tener una absorción más lenta de la proteína y un mejor aprovechamiento (Sareen, 1991 et al.,). Por si fuera poco, se ha demostrado la gran utilidad en el uso de pacientes adolescentes con PKU tomando en cuenta la cantidad tolerada de phe al día (Sandra, et al., 2012).

Por otro lado, existen comprimidos con aminoácidos que también facilitan en apego al tratamiento, ya que las formulas se caracterizan por un sabor y olor desagradable en algunos casos, aunque su disponibilidad es cuestionable y por lo tanto se utilizan con mayor frecuencia los sustitutos en polvo (Rondanelli, et al., 2023).

Lípidos:

Afortunadamente los lípidos no suponen un riesgo en la dieta del paciente con PKU, ya que tienen un pobre contenido de phe. La mantequilla, margarina y aceite de olivo contienen menos de 25 mg de phe por cada 100 gr de producto. Tomando en cuenta que su uso es principalmente para sazonar y freír estos se pueden consumir sin ser contabilizados (Rondanelli, et al.,2023).

De hecho, cuando se trata de lípidos la principal preocupación en la PKU es que en algunos casos no se tiene una fuente benéfica para cubrir las necesidades de este macronutriente. Ya que en los PKU se han reportado concentraciones de colesterol muy bajas (Castillo, 1988). Frente a esto, en el año 2011 en la realización de un artículo de revisión Guillen-López y Vela-Amieva, nos explican que esto podría ocurrir por dos posibles razones. La primera y más acertada es debido a un pobre o nulo consumo de carnes ricas en grasa que fomentan la síntesis de colesterol. Y, por otro lado, se estima que al tener niveles altos de phe en sangre, se inhibe la acción de las enzimas 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa y mevalonato-5-pirofosfato descarboxilasa. Al utilizar una cantidad considerable de acetil CoA para la formación de fenilacetilglutamina y por lo tanto no se sintetiza la cantidad necesaria de colesterol, para solventar las necesidades del organismo.

Respecto al Omega-3, se ha planteado la necesidad de suplementar este mismo, Ya que podría tener un impacto positivo en el cerebro de este tipo de pacientes. En el año 2015 se llevó a cabo un estudio de casos y controles de 43 pacientes con PKU vs 58 controles sanos. Se les midió el perfil de ácidos grasos, el engrosamiento de la capa íntima y la activación plaquetaria. A pesar de que los participantes con PKU tenían una menor concentración de colesterol HDL y un mayor nivel de triglicéridos en sangre. No hubo diferencias significativas en el perfil de ácidos grasos omega 3 y 6 en ambos grupos. Esto debido a que los pacientes que son tratados de manera adecuada se les recomienda cocinar su comida con una fuente de aceite vegetal y suplementarse con Omega 3. Por lo tanto, si el paciente se suplementa de manera correcta. El aporte de omega-3 no implicará gran problema (Rondanelli, et al.,2023).

Por otro lado, es de suma importancia tomar en cuenta de que existe evidencia de una menor síntesis de DHA si es que se encuentran elevados los niveles de phe en sangre, ya que el ácido fenililáctico se encarga de desviar la vía metabólica encargada de la síntesis de DHA; lo que abona aún más al incremento de un déficit de salud mental (Infante & Huszagh, 2001).

Durante décadas se ha investigado acerca del gran beneficio de implementar DHA y EPA en la dieta que consume la población en general, algunos de los de estos aceites esenciales se centran en mejorar la función del hipocampo, además de prevenir y tratar trastornos mentales (Steele et al., 2014) & (Natacci, L. 2018). Por lo tanto, considerarlos en la suplementación de cualquier paciente vale la pena.

Carbohidratos:

Al igual que las proteínas, los carbohidratos son fundamentales en la dieta del PKU. Al ingerirlos se activa la secreción de insulina, posteriormente esta hormona se encargará de promover el transporte de aminoácidos en la célula para la síntesis proteica (Guillen-López & Vela-Amieva 2011). Además de esto, su consumo es imprescindible para la prevención del catabolismo y por lo tanto un balance nitrogenado negativo, Ya que es necesario adecuar el gasto energético basal del paciente con PKU debido que este tipo de pacientes ingieren formulas ampliamente hidrolizadas y como consecuencia se genera una mayor termogénesis. Una ecuación que es recomendada para el cálculo energético en niños y adolescentes con PKU es la de Schoefield, junto con el aumento del aporte de energía entre un 20% a un 28% del GER (Acosta & Michals 2010).

Desafortunadamente los pacientes con esta patología difícilmente pueden ingerir alimentos naturales ricos en hidratos de carbono como por ejemplo los panes, arroz y pastas a pesar de no tener un aporte proteico considerable en la dieta del paciente sin esta patología. Para los PKU tan solo medio gramo de proteína debe de ser considerado en la dieta, especialmente en la PKU clásica. Por otro lado, afortunadamente existen productos en el mercado convencional que contienen un aporte significativo de carbohidratos y al mismo tiempo un aporte disminuido de phe, como por ejemplo algunos productos derivados de la yuca y la mandioca, desde harinas, panes y cereales. Además, existen algunos productos derivados del cactus como tortillas y tostadas que con medida también se pueden llegar a valorar en la dieta del paciente. Se pueden utilizar en ensaladas o en la elaboración de postres que sin duda serán de gran ayuda para sobrellevar el tratamiento (Van Weberg et al., 2017).

Sobrepeso y Obesidad:

En algunos casos los pacientes presentan sobrepeso u obesidad, puesto que los alimentos que se consumen con mayor libertad resultan ser los que aportan un mayor aporte calórico. Incluso existe evidencia de que frecuentemente en los pacientes con obesidad, se ven índices de glucemia y resistencia en insulina, y como consecuencia se complica aún más el tratamiento (Rondanelli, et al., 2023).

Si bien, alguno es cierto que existen alimentos que son libres en gluten y en phe estos resultan resultar ser poco nutritivos y bastante calóricos en comparación con los alimentos convencionales (Ribcka, 2023). Por lo tanto, lamentablemente si se llega a este punto se debe de restringir aún más al paciente disminuyendo su GET y moderar el consumo de alimentos libres de phe, pero ricos en grasas.

Nota: Para que esto no ocurra es necesario fomentar la actividad física en el paciente, tomando en cuenta las medidas necesarias.

MacDonald y sus colaboradores nos dan las siguientes recomendaciones para tratar el sobrepeso con PKU:

- ✚ Reducir el consumo de bebidas azucaradas a pesar de que no contengan aspartamo
- ✚ Aumentar el consumo de fruta y verdura que contenga un aporte igual o menor de 75 mg de phe por cada 100 gr del alimento.
- ✚ Utilizar únicamente agua para la realización del sustituto proteico.
- ✚ Utilizar bebidas de coco o almendras sin azúcar.
- ✚ Indicar porciones menores de productos a base tapioca
- ✚ Limitar el consumo de papas fritas, dulces, chips de verdura, mieles, aceites y mermeladas.
- ✚ Recomendar el uso de aceites en aerosol.
- ✚ Fomentar la actividad física, por lo menos realizarla de 30 a 45 minutos.

Deporte:

Existe evidencia de que el ejercicio ocasiona respuestas metabólicas similares en personas con PKU y personas sin alguna patología grave aparente (Grünert, et al., 2013) Y al parecer no varía la TMB, en pacientes con diagnóstico temprano y en personas sin patología (Allen, et al., 1995).

A pesar de que aún no existe hasta la fecha una clara evidencia del efecto en la realización de ejercicio en el paciente con PKU, este se recomienda realizar debido a la preocupación de padecer enfermedades relacionadas con los huesos (Mazzola, 2015). Al inicio del capítulo se informó acerca de una posible correlación positiva entre la masa libre de grasa y una mayor tolerancia a la phe debido a una mayor demanda de síntesis proteica para la generación de tejido muscular (Erin, et al., 2009). Por lo tanto, la realización constante de ejercicio de forma aguda puede aportar beneficios en estos pacientes., Siempre y cuando se tomen en cuenta estas medidas que informan MacDonald y sus colaboradores:

-  Procurar una dieta alta en carbohidratos: Consumir hidratos de carbono antes y después de realizar ejercicio, algunas opciones son productos a base de tapioca y panes bajos en gluten. De igual manera se puede considerar el consumo de papa, camote, maíz y cereales con medida, Cuando se realice ejercicio de resistencia que dure entre 1 a 2.5 horas se debe de administrar entre 30 a 60 gr de carbohidratos por cada hora que se practique este tipo de actividades.
-  Tomar en cuenta el peso antes y después de realizar ejercicio, para tener una correcta hidratación.
-  Después de ejercitarse se debe de ingerir 20 gr de sustituto proteico o más para evitar un estado catabólico.

Salud en los huesos:

Una preocupación latente para los pacientes con PKU es que estos lleguen a presentar osteopenia o en el peor de los casos osteoporosis. Ya que se han registrados estudios donde se profundiza acerca de esta situación. En un estudio realizado por Pérez-Dueñas y sus colaboradores en el año 2002, se dieron cuenta que al comparar los niveles de calcio y magnesio en pacientes adolescentes y adultos con PKU contra pacientes sin la patología. No tenían alguna diferencia significativa entre ambos grupos. Sin embargo, si se encontraron defectos en la mineralización ósea en el grupo PKU. Un hecho que llama la atención es que se ha visto una menor predisposición a tener este tipo de padecimientos si es que el paciente mantiene un rango saludable en los niveles correctos de phe en sangre. Abandonando esto, en un estudio elaborado en el año 2007 por Modan-Moses y cols. Revelo que de los 31 pacientes con PKU incluidos en dicha muestra 11 de ellos fueron diagnosticados con osteopenia, mientras que 2 de ellos resultaron afectados por osteoporosis. La media y desviación estándar de los niveles séricos de phe, en este estudio fueron de 968 ± 526 micromol/L o ($16 \pm 8,7$ mg/dl). Tomando en cuenta que en USA ya se considera un nivel excesivo de phe cuando se llega a 9.1 mg/dl, Los niveles que presentaron los sujetos de este estudio fueron indiscutiblemente inadecuados y excesivos. Y tomando en cuenta la idea de Perez-Dueñas, este marcador inusual podría estar influyendo en la aparición de estas enfermedades.

La fuente más viable de calcio y vitamina D en esta enfermedad es indiscutiblemente su sustituto proteico o formula metabólica, por lo tanto, el nutriólogo o médico que esté a cargo del paciente debe de vigilar que el apego del paciente para que estas complicaciones no lleguen a aparecer nunca en el paciente geriátrico o adulto (Arcos-Cuevas & Vela-Amieva). Para complementar el aporte de vitamina D y calcio hasta la fecha lo único que se sugiere es suplementar por medio de pastillas, únicamente en caso de ser necesario. Para prevenir hipercalcemia o ver que no existe una posible deficiencia, se le puede indicar al paciente que se realice la prueba de 25-OH. Y apartir del resultado valorar si es necesaria la suplementación y/o hacer un cambio en la dieta [(Arcos-Cuevas & Vela-Amieva 2012) (Modan-Moses et al., 2007)].

Una posible causa subyacente, podría ser un alto consumo de potasio y un PRAL negativo, ya que las frutas y verduras son casi libres para estos pacientes. El potasio intercambia H^+ en la parte distal de la nefrona, por lo tanto, el calcio se excrete por la orina y como consecuencia se suprime la reabsorción de calcio (Rovelli et al., 2023).

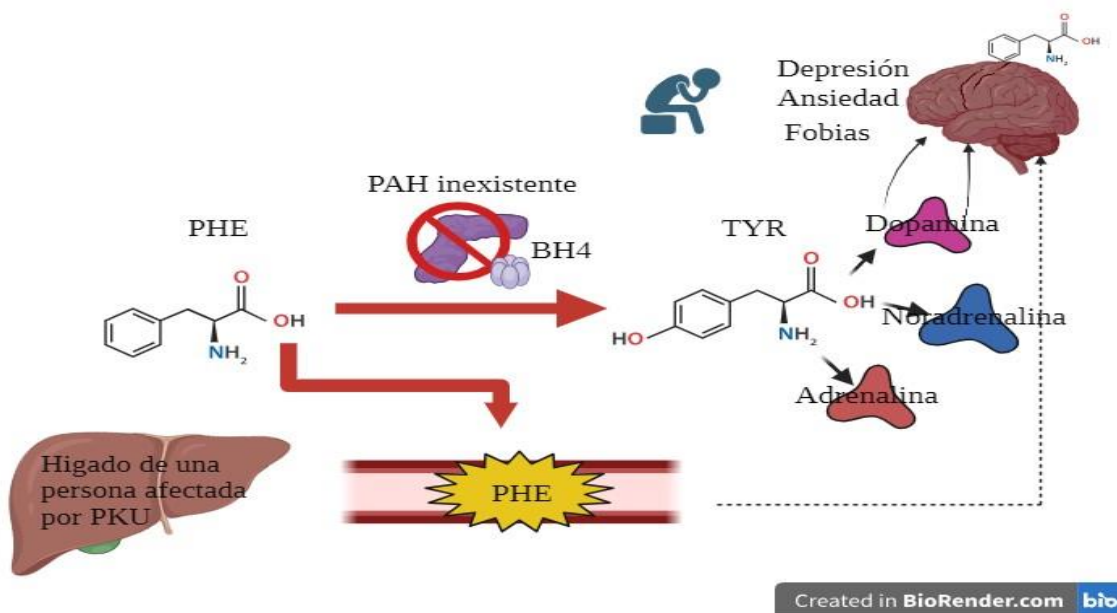
Por último, se ha descrito que la suplementación de creatina podría ser útil en estos pacientes, ya que se ha visto que en roedores afectados por PKU que ingerían esta sustancia tenían una mayor respuesta de la enzima fosfatasa alcalina que impartía su función en los huesos. Aunque, por otro lado, si aumentaba de manera drástica los niveles de phe. Desafortunadamente este no es un tratamiento viable, pues se vería bastante mermada la calidad de vida los pacientes con esta patología. Es por esto que únicamente se sugiera continuar con la suplementación de calcio, vitamina D y el sustituto proteico (Dobrowolski, et al., 2023).

Aspectos psicológicos:

Es importante tomar en cuenta que tan solo el hecho de sobrellevar una enfermedad poco estudiada por los médicos, que te restringe tu capacidad de convivencia, es una carga emocional bastante grande independientemente de los niveles de phe del paciente. Algunos factores desmotivantes para no seguir con el tratamiento son el costo elevado del sustituto proteico y alimentos alternativos, la falta de tiempo para preparar alimentos especiales y la incompreensión de amigos y familiares (Becsei, et al., 2021). En el año 2020 se realizó un estudio cualitativo, donde se le pedía a dos grupos de adultos con PKU, (uno de estos grupos era de pacientes adherentes a la dieta y el otro no lo era) Que realizaran actividades creativas ya sean textos y/o dibujos donde expresaran que tan difícil era vivir con esta enfermedad. Algunos de ellos escribieron frases motivadoras que les ayudaban a sobrellevar la enfermedad. Y por otro lado ilustraban las dificultades de seguirla, representadas en un dibujo. Para uno de los participantes la PKU era como una fuerza invisible que los asechaba. Otros participantes se representaban como un gatito indefenso mientras que la PKU era un león que iba a cazarlos. Una diferencia significativa entre el grupo adherente y no adherente, fue el apoyo de la familia y amigos, los participantes con mayor adherencia se dieron cuenta que tanto la familia y amigos eran un pilar importante que los motivaba a seguir adelante (Borghia, et al., 2020). Frente a esto, se sugiere que el paciente sea derivado con un psicólogo. Para tener una mayor motivación y por lo tanto un mayor apego.

Otro aspecto que se debe de tomar en cuenta es el importante papel de la TYR en el estado de ánimo del paciente. Naturalmente, al ingerir phe por medio de PAH, phe pasara a ser tyr. La TYR se precursora de neurotransmisores indispensables para gozar de un buen estado de ánimo. En la PKU esto no ocurre de la misma manera ya que la actividad de HAP es nulo o inexistente. Y como consecuencia el paciente debe suplementarse con TYR. Ya que a pesar de que el paciente no tolera la phe. Sigue necesitando de TYR. (Gassio et al., 2019).

En la siguiente imagen se explica el mecanismo de cómo puede afectar la deficiencia de este aminoácido a la salud mental de estos pacientes.



Una de las regiones del cerebro más afectadas por las consecuencias de la PKU, es la sustancia blanca, además se han visto afecciones en el lóbulo parietal y occipital, la protuberancia, el hipocampo y el tálamo. inclusive se ha llegado a notar un aumento en el volumen del cerebro. (Hawks et al., 2019). Inexplicablemente en algunos casos a pesar de ser pacientes que se ha diagnosticado de manera tardía, no presentan síntomas tan graves a diferencia de otros pacientes que también tienen PKU tardía y comparten características similares, desde luego se necesita seguir investigando para saber cómo es que ocurre esto. (Dijkstra et., al 2021).

En cuanto a los pacientes que son diagnosticados a tiempo, las afecciones neuronales suelen pasarse por alto, o llegan a estar ocultas y sin prestarles atención alguna, estas pueden ver representadas como una afección leve en la velocidad del procesamiento mental y la dificultad para socializar (Paralasi, et al, 2023). Una explicación a esto podría deberse a que incluso en estos pacientes se ve un déficit de los neurotransmisores dopaminérgicos y 5-HT, a tal grado que les podría comparar con los enfermos de Parkinson. (Burlina, et al., 2000) Debido a esto, incluso en los pacientes que siguen con su tratamiento, se les recomienda asistir a terapia psicológica o si es necesario acudir con un psiquiatra.

Cuidados en el Embarazo:



imágenes obtenidas de freepik

Embarazo PKU:

La adolescente o mujer con PKU debe de tomar verdaderamente en cuenta si es que desea concebir un hijo. Puesto que su embarazo debe de estar planificado, cuanto antes mejor. Desafortunadamente, el principal afectado será en bebe producto de una madre pku que no tuvo un buen control dietético durante el embarazo y meses antes de su concepción. Es necesario tomar en cuenta que el feto dobla el contenido de phe que suministra la madre, dando lugar a afecciones graves, tales como cardiopatías, microcefalia y retraso mental entre otras comorbilidades (Van Spronsen, et al., 2017) (Rohde, et al., 2021). Incluso en un estudio realizado por Acosta y sus colaboradores en el año 2001, demostraron el gran impacto de mantener la phe sanguínea en un nivel menor de 6 mg/dl, demostrando que el perímetro cefálico de los bebes productos de madres que tenían un buen cuidado, demostraba medidas normales a diferencia de otro grupo de madres que no tuvo los cuidados necesarios ya que sus bebes si tenían medidas inferiores. Incluso en este mismo estudio se informa acerca de cómo la madre puede ingerir más phe durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Pues al parecer se ve influenciada la actividad enzimática fetal. Por lo tanto, este grupo etario debe de asistir constantemente a consulta médica para valorar la posibilidad de actualizar su plan alimenticio. Siguiendo la misma línea Rohde y sus colaboradores nos dan a conocer la importancia de reforzar el apoyo a estas mujeres. Se debe de informar a la adolescente o mujer con este padecimiento que debe de informar a su centro médico cuando desee embarazarse, para que el genetista, el ginecólogo y su nutricionista comienzan a valorar su tratamiento, además de ofrecer folletos con alimentos hipoproteicos, así como dar charlas de prevención.



Tomando en cuenta lo antes mencionado, En un manual elaborado en el año 2020 (MacDonald et al., 2020) se dan las siguientes recomendaciones para sobrellevar de la mejor manera el embarazo PKU:

Planificación:

- ✚ La paciente deberá contactarse de 4 a 6 meses previos, antes de que desee quedar embarazada.
- ✚ Si los niveles son superiores a 6 mg/dl, disminuya la ingesta de phe gradualmente, hasta que los niveles correspondan al rango adecuado.
- ✚ Educar a la paciente acerca de su dieta y la enfermedad (estar seguros de que comprenda muy bien la dieta).
- ✚ Si la paciente no ingiere sustituto proteico, contactar con el seguro social para que se le aporte una, y en caso de ser necesario suplementar más nutrientes.
- ✚ La paciente debe de familiarizarse con alimentos de bajo contenido proteico.
- ✚ Brindar distintos menús apoyándose con un nutricionista
- ✚ Su pareja y familia deben de comprender su tratamiento y enfermedad, así como apoyar y motivar a la mujer con PKU.
- ✚ La phe sanguínea se debe de tomar una vez a la semana y no una vez al mes.
- ✚ Tal y como se mencionó anteriormente los niveles deben de estar entre 2 a 6 mg/dl incluso antes de la concepción del bebé. Una vez que se haya conseguido un rango adecuado tres veces consecutivas, la mujer puede empezar a intentar quedar embarazada.
- ✚ Asegurarse de que la paciente sepa cómo pinchar su dedo y plasmar sus gotas de sangre en el papel filtro.
- ✚ Sugerir algún tratamiento anticonceptivo hasta que entre en el rango óptimo.
- ✚ Suplementar con ácido fólico.

Llevar un expediente con lo siguiente:

- ✚ Peso y altura
- ✚ IMC
- ✚ Bioquímica nutricional basal
- ✚ Recordatorio de 24 horas, 3 días antes de realizar el tamizaje (Valorar educación dietética)
- ✚ Historial de control de phe en sangre
- ✚ Establecer patrones de trabajo y apoyo de parte de la pareja y la familia
- ✚ Conocimiento de medicamentos y comorbilidades
- ✚ Organizar suministros dietéticos
- ✚ Numero de contacto

Náuseas y Vómitos:

Estos problemas suelen aparecer en el primer trimestre al igual que en mujeres sin PKU, por lo tanto, se debe de controlar la acidez estomacal, en estos casos se debe de dar una terapia antiemética segura que controle estos síntomas para prevenir una posible desnutrición en la paciente.

Suplementación:

- ✚ Las mujeres embarazadas con PKU deben suplementarse con 400 µg/día de ácido fólico, desde antes de iniciar la terapia pre-concepción hasta que termine el embarazo.
- ✚ Mientras que la mujer tome correctamente el sustituto proteico no necesitara suplementarse con una dosis extra de tirosina.
- ✚ Se debe de suplementar de 200 a 300 mg/día de DHA, si es que el sustituto proteico no contiene este aceite esencial. (Algunas mujeres con PKU ya se suplementan con DHA, en ese caso valorar la cantidad que ya se ingiere).

Control del peso:

- ✚ El GET varía en cada paciente, sin embargo, es común que en el primer trimestre la mujer baje de peso, debido a que este no se cubre. En mujeres embarazadas con PKU esto puede causar niveles altos de phe como consecuencia del catabolismo.
- ✚ Otras posibles causas de un bajo peso podrían ser el rechazo al sustituto proteico y a la comida baja en proteínas.
- ✚ Se recomienda ingerir refrigerios saludables durante el día, como por ejemplo un biónico de fruta con mermelada o con miel.
- ✚ El peso debe de monitorearse cada semana hasta que entre en un rango adecuado (El peso que debe de aumentar por trimestre es igual que en las embarazadas sin PKU).
- ✚ En caso de tener sobrepeso u obesidad, disminuir el consumo de alimentos grasosos y/o azucarados bajos en phe, además se recomienda. Hacer actividad física de moderada a leve.

Etapa Post-Embarazo:

Es importante que la mujer tome en cuenta que a pesar de ya no estar embarazada debe de seguir con su tratamiento nutricional, los niveles altos en phe en sangre están asociados a una tasa mayor de depresión y por lo tanto a una falla en la lactancia materna. Además de tener un estado bajo estado de ánimo para cuidar de su bebe. De lo contrario al tener los niveles de phe en un rango adecuado, la madre tendrá un mejor ánimo para convivir y cuidar de su hijo.

La madre puede y debe amamantar a su bebe, independientemente si sus niveles de phe en sangre están en un rango adecuado. Al igual que un bebe saludable, el infante debe de ganar peso y estatura conforme vayan pasando las semanas. Por otro lado, es necesario tomar en cuenta que la madre debe de ingerir una mayor cantidad de alimento para cubrir las demandas de la lactancia. La mujer debe de consumir alrededor de 500 kcal adicionales, además de una cantidad mayor de proteína 25 g/día. Como consecuencia a esto, la mujer deberá de consumir refrigerios bajos en phe a lo largo del día.

Por último, es importante recordarle a la madre que después del parto debe reanudar su tratamiento anticonceptivo, para evitar un embarazo no planificado.

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

	Phe (mg/día)	Tyr (mg/día)	Proteína (g/kg)
Primer trimestre	265-770	6,000-7,600	>70
Segundo trimestre	400-1,650	6,000-7,600	>70
Tercer trimestre	700-2,275	6,000-7,600	>70
Lactancia	700-2,275	6,000-7,600	>70

Recuperado de: Vockley et al., 2013 Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline

Generalidades del tratamiento nutricional:



imágenes obtenidas de freepik

Calculo del GET en niños y adolescentes:

Ecuación de Schofield:

Schofield con peso y estatura:

Genero:	Edad (en años)	Ecuación
Hombres:	3-10	$(19.6 \times P) + (130.3 \times E) + 414.9$
	10-18	$(16.25 \times P) + (137.2 \times E) + 515.5$
Mujeres:	3-10	$(16.97 \times P) + (161.8 \times E) + 371.2$
	10-18	$(8.365 \times P) + (465 \times E) + 200$

Schofield con peso:

Genero:	Edad (en años)	Ecuación
Hombres:	3-10	$(22.706 \times P) + 504.3$
	10-18	$(17.686 \times P) + 658.2$
Mujeres:	3-10	$(20.315 \times P) + 485.9$
	10-18	$(13.384 \times P) + 692.6$

Recuperado de: Tratamiento dietético nutricional del paciente pediátrico y adolescente con FENILCETONURIA en 1º, 2º y 3er nivel de atención (2016).

*Nota: En adultos no se ha descrito una ecuación específica que sea útil para la obtención del GET

Recomendaciones nutricionales para pacientes con fenilcetonuria:

	Fenilalanina (mg/kg)	Tirosina (mg/kg)	Proteína (g/kg)	Energía (kcal/kg)	Agua (ml/kg)
Lactantes: (meses de edad)					
0 a 3	25 a 70	300 a 350	3.50 a 3.00	120 (145-95)	160-135
3 a 6	20 a 45	300 a 350	3.50 a 3.00	120 (145-95)	160-135
6 a 9	15 a 35	250 a 300	3.00 a 2.50	110 (135-80)	145-125
9 a 12	10 a 35	250 a 300	3.00 a 2.50	110 (135-80)	135-120
Niños y niñas	mg/día	g/día	g/día	Kcal/día	ml/día
1 a 4 años	200- 400	1.72-3.00	≥ 30	1,300 (9,00-1800)	9,00- 1,800
4 a 7 años	210-450	2.25-3.50	≥ 35	1,700 (1,300-2300)	1,300-2,300
7 a 11 años	220-500	2.55 – 4.00	≥ 40	2,400 (1,650-3300)	1,650-3,300
Mujer					
11 a 15 años	225-900	3.45-5.00	≥ 50	2,200 (1,500-3000)	1,500-3,000
15 a 19 años	230-700	3.45-5.00	≥ 55	2,100 (1,200 -3,000)	1,200-3,000
≥ 19 años	220-750	3.75 – 5.00	≥60	2,100 (1,400 – 2,500)	2,100- 2,500
Hombre					
11 a 15 años	225-900	3.38-5.00	≥ 55	2,700 (2,000 -3,700)	2,000-3,700
15 a 19 años	295-1,100	4.42-6.50	≥ 65	2,800 (2,000 -3,900)	2,100-3,900
≥ 19 años	290- 1,200	4.35-6.50	≥70	2,900 (2,000-3,300)	2,000-3,300

Recuperado de: Tratamiento dietético nutricional del paciente pediátrico y adolescente con FENILCETONURIA en 1º, 2º y 3er nivel de atención (2016).

Seguimiento en el tratamiento nutricional:

Genotipos:

Antes que nada, es necesario tomar en cuenta cada una de las deficiencias de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) que se han documentado en la literatura (Camp & Parisi, 2014) :

Los niveles de phe en sangre se pueden incrementar hasta este punto dependiendo el genotipo de la enfermedad:

Fenilcetonuria clásica: Los niveles que pueden manifestarse es un rango mayor a 1200 umol/L (>20 mg/dl).

Fenilcetonuria Moderada: Los niveles que pueden manifestarse son de 900 a 1,200 umol/L (15-20 mg/dl).

Fenilcetonuria Leve: Los niveles que pueden manifestarse son de 600 a 900 umol/L (10-15 mg/dl).

Asignación de la phe en la dieta:

Si bien existe un rango promedio de phe que tolera el paciente de acuerdo a su edad, su plan alimenticio tiene que ser específico e individualizado. Para que esto ocurra, desafortunadamente debe de ser a prueba y error. Como punto de partida se debe de tomar en cuenta el genotipo de la PKU y dependiendo como vaya reaccionando el paciente puede aumentar o disminuir el contenido de phe en la dieta, recordando que cada gramo de proteína equivale a 50 mg de phe.

Existen diferentes sistemas para contar los gramos de phe y los gramos de proteína que se consumen durante todo el día, el paciente o los padres del paciente deben de escoger el que mejor les parezca (MacDonald, 2020).

Lista de alimentos y equivalentes para los pacientes con fenilcetonuria:



Preferir consumo



Moderar su consumo

Cereales y Tubérculos:

Alimento	Medida casera	Peso (gr o ml)	Phe (mg)	Tyr (mg)	Proteína	Energía
All bran ®	1 cda	5gr	29	22	0.8	13
Arroz blanco	2 cdas	26gr	32	20	0.6	33
Arroz inflado	¾ de tza	10 gr	28	37	0.7	42
Bran flakes ®	2 cdas	20gr	30	20	0.7	19
Camote	1 cda + 1 ½ cda	31 gr	30	21	0.5	32
Cono para helado	1 pieza	4 gr	22	13	0.4	17
Cheerios ®	3 cdas	4 gr	35	23	0.6	17
Doritos ®	5 piezas	9 gr	28	17	0.7	44
Elote en granos	2 cdas	20 gr	32	26	0.7	22
Espagueti	2 cdas	19 gr	33	17	0.6	21
Fritos ®	5 piezas	10 gr	30	22	0.7	55
Froot loops ®	1/3 de taza	9 gr	29	20	0.6	37
Galletas Ritz®	3 piezas	10 gr	32	19	0.7	50
Galletas saladas	2 cuadritos	6 gr	27	16	0.5	26
Palomitas de maíz con mantequilla	2/3 taza	6gr	31	26	0.6	27
Palomitas naturales	2/3 taza	4 gr	26	22	0.5	34
Papa	¼ de taza	30 gr	31	26	0.7	33

Papas Sabritas ®	5 piezas	10 gr	29	24	0.6	52
Papas a la francesa	4 piezas	20 gr	32	19	07	64
Pop cornos ®	6 cdas	11 gr	29	24	0.6	43
Suavicremas vainilla ®	3 piezas	12gr	32	19	0.6	55
Tortilla de maíz	¼ de pieza	8gr	36	29	0.7	27
Totopos	1 pieza	8gr	36	29	0.7	27

Frutas:

Alimento	Medida casera	Peso (gr o ml)	Phe (mg)	Tyr (mg)	Proteína	Energía
Aguacate	1 cda + 2 cditas	23 gr	17	12	0.5	38
Cerezas	1/3 de taza	48 gr	13	5	0.6	34
Ciruela picada	½ taza	82 gr	14	5	0.1	67
Cocktail	½ taza	128 gr	14	9	0.4	93
Chabacano	1 pieza	35 gr	18	10	0.5	17
Chabacano deshidratado	1 ½ piezas	11 gr	16	9	0.4	25
Dátiles	3 piezas	25 gr	14	8	0.5	68
Duraznos deshidratados	½ taza	13 gr	15	12	0.5	31
Duraznos en almíbar	½ taza	128 gr	18	16	0.6	95
Durazno en rebandas	½ taza	85 gr	18	19	0.6	37
Frambuesas	½ taza	62 gr	16	19	0.6	30
Fresas	½ taza	74gr	13	16	0.5	23
Jugo de naranja	1 taza	240 ml	17	7	1.5	105
Jugo de uva	½ taza	120 ml	15	4	0.7	78
Kiwi	2/3 pieza	50gr	16	13	0.5	31
Mandarina	1 pieza mediana	84 gr	18	9	0.5	37
Mango en rebanadas	½ taza	82 gr	14	9	0.4	54
Melón	1/3 de taza	53 gr	13	8	0.5	18
Naranja en gajos	¼ de taza	45 gr	14	7	0.4	21
Papaya	1 taza	140 gr	13	7	0.9	54
Pasitas	2 cdas	18 gr	12	11	0.6	55
Pera	1 taza	165 gr	17	5	0.6	97
Piña	¾ de taza	116 gr	14	14	0.4	58
Plátano	3 cdas	42 gr	16	10	0.4	39
Sandia	¾ de taza	120 gr	16	14	0.8	86
Uvas sin cascara	1 taza	92gr	12	10	0.6	58

Grasas:

Alimento	Medida casera	Peso (gr o ml)	Phe (mg)	Tyr (mg)	Proteína	Energía
Aceite vegetal	1 cda	14gr	0	0	0.1	120
Aceitunas	2 piezas	10gr	4	4	0.2	15
Aderezo francés	1 cda	16 gr	4	4	0.1	67
Aderezo italiano	1 cda	15 gr	4	4	0.1	69
Aderezo mil islas	1 cda	16 gr	6	6	0.1	59
Mantequilla	1 cda	14 gr	6	6	0.1	101
Margarina	3 cda	14gr	5	5	0.1	102
Mayonesa	2 cditas	9 gr	5	4	0.1	66

Verduras:

Alimento	Medida casera	Peso (gr o ml)	Phe (mg)	Tyr (mg)	Proteína	Energía
Apio	½ taza	75gr	11	5	0.4	11
Betabel	1/3 taza	50gr	15	12	0.5	6
Brócoli cocido	2 cdas	20 gr	18	13	0.6	67
Calabacita china cocida	3 cdas	32gr	15	10	0.5	5
Calabacita china cruda	½ taza	35 gr	15	10	0.5	5
Col blanca cruda	2 cdas	16 gr	16	11	0.3	5
Coliflor cocida	3 cdas	23gr	16	10	0.3	6
Cebolla	1/3 de taza	50gr	15	15	0.6	15
Champiñones cocidos	¼ de taza	19 gr	15	8	0.4	5
Chayote cocido	¼ de taza	40 gr	14	10	0.2	10
Chicharos enlatados cocidos	1 cda	10 gr	17	10	0.5	7
Ejotes	2 cditas	16 gr	14	9	0.4	2
Espinacas cocidas o congeladas	1 cda	12gr	16	13	0.4	2
Espinaca cruda	¼ de taza	14 gr	18	15	0.4	3
Hongos cocidos	2 cdas	18 gr	12	8	0.3	10
Jitomate crudo o cocido	½ taza	60 gr	17	12	0.7	15
Jitomate en puré	3 cdas	47 gr	16	10	0.8	19

Salsa catsup	2 cdas	31gr	15	8	0.6	33
Lechuga romana	2 hojas	20 gr	14	8	0.3	4
Pepino en rebanadas	1 taza	104 gr	16	9	0.6	14
Pimiento verde cocido	½ taza	68 gr	13	9	0.4	12
Pimiento verde crudo	½ taza	50 gr	13	9	0.4	13
Rábano rojo pequeño	15 piezas	67gr	15	9	0.4	10
Zanahoria en rebanadas	½ taza	55 gr	18	11	0.6	24

Recuperado de: *Tratamiento dietético nutricional del paciente pediátrico y adolescente con FENILCETONURIA en 1º, 2º y 3er nivel de atención (2016).*

Nota: Este sistema de equivalentes es más efectivo en pacientes pediátricos, debido al volumen de las porciones.

Alimentos y condimentos con muy poco contenido de phe:

- | | |
|--|--|
| ✚ Café instantáneo | ✚ Guanábana |
| ✚ Fresas congeladas | ✚ Guayaba cruda o en almíbar |
| ✚ Chocolate en jarabe | ✚ Mamey |
| ✚ Chocolate en polvo | ✚ Jarabe de maple |
| ✚ Manzana en deshidratada o en almíbar | ✚ Jugo de arándano |
| ✚ Bombones | ✚ Jugo de manzana enlatado |
| ✚ Puré de manzana | ✚ Miel de abeja |
| ✚ Manzana pequeña | ✚ Maicena |
| ✚ Mermelada | ✚ Refresco sin cafeína y sin aspartamo |
| ✚ Néctar de durazno | ✚ <u>Tang</u> |
| ✚ Mermelada | ✚ Tapioca seca |
| ✚ Nieve de frutas | |
| ✚ Paletas de frutas | |
| ✚ Coco rayado | |
| ✚ Salsa BBQ | |
| ✚ Azúcar Glass | |
| ✚ Aceite vegetal | |
| ✚ Azúcar morena | |
| ✚ Caramelos macizos | |
| ✚ Gatorade | |

*Nota: Cuidar el consumo de estos alimentos

Alimentos alternativos con muy poco contenido de phe, disponibles en el mercado mexicano:



Prs: 0.7 gr *Tortilla
Phe: 35mg *Tortilla



Prs: 0.24 * 50 gr
Phe: 12mg *50 gr



Prs: 0.0gr *Tostada
Phe: 0mg *Tostada



Prs: 0.0gr * 50 gr
Phe: 0mg * 50 gr



Prs: 0.0gr * 50 gr
Phe: 0mg * 50 gr

“PKU diet” aplicación útil para el conteo de proteína y phe en la dieta:

PKU diet es una de las mejores aplicaciones para calcular en la cantidad de phe que se consume durante el día, incluso toma en cuenta la cantidad de grasa, carbohidratos y proteína natural proveniente de los alimentos. A continuación, se dará un ejemplo:

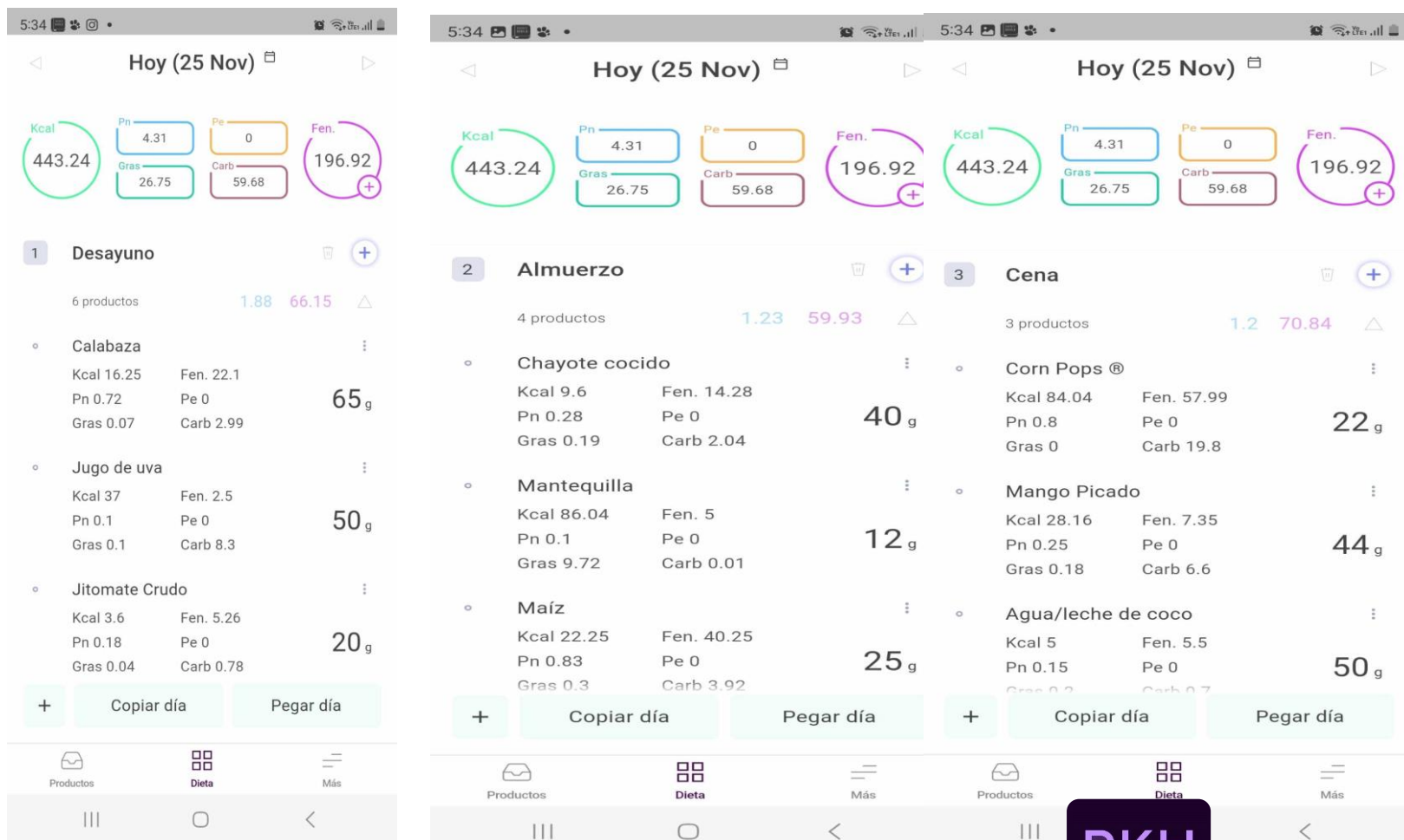
Romina es madre de Arturo un niño de 3 años con PKU clásica que tan solo tolera 200 mg de phe (4 gr de proteína). Para calcular la cantidad de phe en la dieta, Romina se apoyará de la aplicación “PKU diet

La comida a preparar es la siguiente:

Desayuno: Calabacitas a la mexicana con papas- Bebida: Jugo de Uva

Almuerzo: Chayote con maíz a la mantequilla – Bebida: Jugo de manzana

Cena: Plato de cereal Corn pops con leche de coco y mango –Bebida: Agua natural



https://play.google.com/store/apps/details?id=app.pkudiet&hl=en_US



Calculo de phe Manual:

Un paciente masculino de 34 años con PKU clásica, desea comer un pingüino marínela, sin embargo, no conoce cuantos mg de phe contiene una unidad (1 panquecito). Para saber esto hay que tomar en cuenta que en cada gramo de proteína contiene 50 mg de phe (Women's Children Hospital, 2017) por lo tanto, se llevara a cabo una regla de tres en el siguiente ejemplo:

100 gr de producto contienen 3.9 gr de proteína, es decir 195 mg de phe

Entonces la ecuación seria la siguiente:

$$\begin{array}{ccc} & \div & \\ 100 \text{ gr} & \xleftarrow{\quad} & 195 \text{ mg} \\ 40 \text{ gr} & \xrightarrow{\quad} & X \end{array}$$

X=78 mg de phe por cada pingüino

INFORMACION NUTRICIONAL		
Porción: 1 unidad 40g / Porciones por envase: 3		
	100g	1 Porción
Energía (Kcal)	390	157
Proteínas (g)	3,9	1,6
Grasa Total (g)	14	5,6
Grasa Saturada (g)	6,4	2,6
Grasa Monoinsaturada (g)	4,5	1,8
Grasa Poliinsaturada (g)	2,7	1,1
Ácidos Grasos Trans (g)	0,1	0,0
Colesterol (mg)	39	16
Hidratos de Carbono Disp. (g)	62	25
Azúcares Totales (g)	46	18
Sodio (mg)	397	159



Modificado de: *Tabla de alimentos disponibles en Chile según su contenido de phe (FA) para el tratamiento de pacientes con Fenilquetunuria, (2021) INTA*

Verduras y Frutas libres en la dieta:

Tal y como se mencionó anteriormente, las verduras y frutas que contienen <75 de phe por cada 100 gr. Se podrán considerar de libre consumo. Aunque cabe señalar que aún falta que se documente una mayor bibliografía que avale esto. Así que el consumo libre de estos alimentos va sobre criterio del médico y/o nutricionista (Rohde, et al., 2014)

Frutas:

-  Frambuesas
-  Cerezas
-  Nísperos
-  Melón
-  Nectarinas
-  Aceitunas
-  Naranjas
-  Toronjas
-  Mango
-  Uvas
-  Melocotones
-  Sandía
-  Manzana
-  Kiwi
-  Membrillo
-  Limón
-  Higo
-  Granada
-  Grosellas
-  Arándanos
-  Lima
-  Piña
-  Mandarina

Verduras:

-  Alcachofas
-  Berenjena
-  Ajo
-  Pepino y pepinillos
-  Col
-  Zanahoria
-  Remolacha
-  Perejil
-  Apio
-  Jitomate
-  Puré de jitomate
-  Lechuga
-  Chayote

Recuperado de:

El semáforo de la PKU:

Carnes: Todo tipo (ternera, cordero, cerdo, jamon, tocino, ganso visceras, salchichas, res o cualquier tipo de carne)

Pescados: (Salmon, Atun, Tilapia, Robalo o cualquier tipo).

Quesos y lacteos: Todos e incluos los untables (a excepción de los veganos).

Frutos secos

Pan, harina, pasteles y galletas (A excepción de algunos productos sin gluten).

Soja: Todos sus derivados

Aspartamo: Edulcorante artificial que contiene Phe (E951)



Freepik.es

Algunas verduras: Coliflor, broccoli, espinacas, y espárragos.

Cereales, papa, tortillas y arroz.

Frutas: Aguacate y plátano.



Freepik.es



Frutas: La mayoría (manzanas, peras, naranjas, mandarinas, nectarinas, piña, uva, melocotones (no secos), albaricoques, ciruelas, guayabas, cerezas, arándanos, lichis, pasas, limones, limas, papaya, sandia, frambuesas, fresas y mango.

Verduras: Acelgas, chicoria, alcachofas, apio, ajo, bubango (calabacín), jitomate, judías verdes, lechuga, pepino puerros, pimientos, perejil berros, cebolla y hierbas aromáticas.

Cereales: Maicena, tapioca, polvos de natillas (no instantáneos).

Grasas: mantequilla, margarina (no las que contengan leche), sebo manteca grasas y aceites vegetales.

Bebidas: Agua, agua mineral, sodas y refrescos (No light).

Miscelánea: Azúcar (blanca morena glasé), glucosa, mermeladas miel, sal, pimienta, bicarbonato, caramelos de cristal, vinagre, mostaza, esencias y colorantes, especias, levadura en polvo y algodón de azúcar.

Consideraciones:

Normalmente, se recomienda una ingesta mayor del IDR en micronutrientes para estos pacientes. Se deben de suministrar conforme la edad del paciente. Debido al poco acceso de algunos nutrientes que solo se encuentran en alimentos ricos en proteínas. (Almeida, et al., 2020). Distintas investigaciones han demostrado claras deficiencias de los siguientes micronutrientes: pre-albumina, selenio, vitamina D, hierro, cobre y zinc (Bastidas, et al., 2021). Sin embargo, la vitamina que se ve más afectada por este padecimiento es la vitamina B12, principalmente en los pacientes que no tienen un apego correcto con su sustituto proteico, este déficit es más frecuente en adolescentes y adultos (Bastidas, et al., 2021). Incluso estos pacientes tienen alterado el metabolismo del niacina, biotina, vitamina A y D. Por lo tanto, estos micronutrientes se deben de considerar en la dieta y si es necesario se deben de suplementar.

Evaluación clínica:	De 0 a 1 año	De 1 a 7 años	De 8 a 18 años	Adultos
Análisis de nutrimentos, ingesta dietética, exploración física y educación dietética.	Semanalmente a mensualmente	Mensual o cada 6 meses	Cada 6 a 12 meses	Cada 6 a 12 meses
Antropometría: Peso, altura, perímetro cefálico e IMC	En cada cita	En cada cita hasta los 36 meses	Semanal a mensual	Semanal a mensual
Cita de seguimiento nutricional: (Ajustar dieta dependiendo de las concentraciones de phe).	Semanal o dos veces por semana	Semanal o mensual	Semanal a mensualmente	Mensual
Bioquímica:	-	-	-	-
Fenilalanina	De una a dos veces por semana	Semanal o mensual	Semanal o mensual	Mensual
Tirosina	De una o dos veces por semana	Semanal o mensual	Semanal o mensual	Mensual
Pre albumina	6-12 meses	6-12 meses	6-12 meses	6-12 meses
Aminoácidos en plasma	Mensual para cada tres meses	En cada visita a la clínica	En cada visita a la clínica	En cada visita a la clínica

Albumina/proteína total	6-12 meses	6-12 meses	6-12 meses	6-12 meses
Vitamina D 25-OH	Anual	Anual	Anual	Anual
Biometría hemática completa	Anual	Anual	Anual	Anual
Ferritina	Anual	Anual	Anual	Anual
Bioquímica de acuerdo a las necesidades	-	-	-	-
B12, B6, folatos, vitamina A, cobre selenio y aa esenciales	De acuerdo con la valoración medica	De acuerdo con la valoración medica	De acuerdo con la valoración medica	De acuerdo con la valoración medica
Radiológica	-	-	-	-
DXA	NA	NA	Cada 3-5 años a partir de los 8 años	Cada 5 años.

Recuperado de: *Tratamiento dietético nutricional del paciente pediátrico y adolescente con FENILCETONURIA en 1º, 2º y 3er nivel de atención (2016).*

Referencias:

1. Acosta, P. y. M., KM (2010). Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism. Metabolic Disorders. Boston. J. a. B. Publishers. Boston: 119-174.
2. Allen, J. R., McCauley, J. C., Waters, D. L., O'Connor, J., Roberts, D. C., & Gaskin, K. J. (1995). "Resting energy expenditure in children with phenylketonuria." *The American journal of clinical nutrition* 62(4): 797-801.
3. Anjema, K., van Rijn, M., Verkerk, PH, Burgerhof, JG, Heiner-Fokkema, MR y van Spronsen, FJ (2011). PKU: las concentraciones elevadas de fenilalanina en plasma se asocian con una mayor prevalencia de cambios de humor. *Genética molecular y metabolismo* , 104 (3), 231-234.
4. Arcos-Correa JH & Vela-Amieva, M. (2012). "El paciente adulto con fenilcetonuria: un nuevo reto para el médico internista en México." Med Int Mex 28(3): 256-261.
5. Banta-Wright S.A., Shelton KC, Lowe ND, Knafl KA, Houck GM. Breast-feeding success among infants with phenylketonuria. *J Pediatr Nurs*. 2012;27(4):319–27.
6. Bastidas, D. N., Robayos, G. F., & Santillán M. B. (2021). Guía de práctica clínica nutricional para el manejo y tratamiento de pacientes pediátricos con fenilcetonuria (Bachelor's thesis, Quito).
7. Becsei, D., Kiss, E. Szatmári, I. Arató, A. Reusz, G. Attila J. Szabó, Bókay J. , Zsidegh, P. (2021). "Quality of life in children living with PKU a single-center, cross-sectional, observational study from Hungary,." Molecular Genetics and Metabolism Reports, 29.
8. Borghia, L., Moreschi A., Toscano A., Comber P., Vegni E. (20202). "A qualitative exploration, through co-creative sessions, of attitudes and experience of the disease among adults with phenylketonuria in Italy,." Molecular Genetics and Metabolism Reports, 23.
9. Burlina, A. B., Bonafé, L., Ferarri, V., & Suppiej, A. (2000). Measurement of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of phenylketonuric patients under dietary treatment. Journal of inherited metabolic disease, 23(4), 313.
10. Camp K, Parisi M. (2014) Phenylketonuria Scientific Review Conference: State of the science and future research needs. Molecular Genetics and Metabolism ; 112: 87–122.
11. Castillo M., Zafra MF, & García–Peregrin E. Inhibition of brain and liver 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and mevalonate-5-pyrophosphate decarboxylase in experimental hyperphenylalaninemia. Neurochem Res 1988;13:551-5.

12. Cazzorla, C., Bensi, G., Biasucci, G., Leuzzi, V., Manti, F., Musumeci, A., ... & Burlina, A. (2018). Living with phenylketonuria in adulthood: the PKU ATTITUDE study. *Molecular genetics and metabolism reports*, 16, 39-45.
13. Cornejo, V., Flores, A., Raimann, E., Cabello, J. F., Valiente, A., & Colombo, M. (2007). Evolución clínica de niños con niveles plasmáticos de fenilalanina entre 2.1 y 6.0 mg/dL en el período neonatal. *Revista chilena de nutrición*, 34(3), 220-227.
14. Dijkstra, A., Van-vliet D. Romani C. Huijbregts, S. C. J. Van der goot, E., Hovens IB., Van der zee, E., Kema, IP., Heiner-Fokkema, Van Spronsen FJ. (2021). "Correlations of blood and brain biochemistry in phenylketonuria: Results from the Pah-enu2 PKU mouse,." *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, **134**(3): 250-256.
15. Dobrowolski, F., ITourkova L. Quitterie C., Blair C. (2023). "Creatine energy substrate increases bone density in the Pahenu2 classical PKU mouse in the context of phenylalanine restriction." *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 36: 1-5.
16. Evans, S., Daly, A., MacDonald, J., Pinto, A., & MacDonald, A. (2018). Fifteen years of using a second stage protein substitute for weaning in phenylketonuria: a retrospective study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 31(3), 349-356.
17. Guillén-López, S., & Vela-Amieva, M. (2011). Actualidades en el tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. *Acta Pediátrica de México*, 32(2), 107-114.
18. Gobierno de México. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento, Secretaría de Salud, D.O.F., 24 de junio de 2014.
19. Gonzalez Muñoz, Y., Palomino Camargo, C., Perez Sira, E., & Hawilou, A. M. (2013). Terapias nutricionales novedosas y otros enfoques utilizados en el tratamiento de pacientes con fenilcetonuria. *Actual. nutr*, 211-227.
20. Grünert, S. C., Brichta, C. M., Krebs, A., Clement, H. W., Rauh, R., Fleischhaker, C., ... & Schwab, K. O. (2013). "Diurnal variation of phenylalanine and tyrosine concentrations in adult patients with phenylketonuria: subcutaneous microdialysis is no adequate tool for the determination of amino acid concentrations." *Nutrition Juornal* **12**(1): 1-12.
21. Hawcks Z. Hood, A., Lerman-Sinkoff, DB, Shimony, JS, Rutlin, J. Lagoni, D. Grange KD, White, DA (2019). "White and gray matter brain development in children and young adults with phenylketonuria,." *Neuroimage-Clinica* **23**.

22. Herenger, Y. M. E. F. L., Pasco J. Bouchereau J. Pichard, S. & De Bauliny H. O. (2019). "Determining factors of the cognitive outcome in early treated PKU: A study of 39 pediatric patients." Molecular Genetics and Metabolism Reports, **20**(100498).

23. Infante, J. H., V. (2001). "Impaired arachidonic (20:4n-6) and docosahexaenoic (22:6n3) acid synthesis by phenylalanine metabolites as etiological factors in the neuropathology of phenylketonuria." Molecular Genetics and Metabolism **72**: 185-98.

24. López-Mejía, L., Guillén-López, S., & Vela-Amieva, M. (2021). Fórmulas metabólicas disponibles en México para pacientes con fenilcetonuria. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, **78**(6), 612-620.

25. MacDonald, A., van Wegberg, AMJ, Ahring, K. Beblo, S. Belanger-Quintana, A. Burlina A. Campistol, A. Coskun T. Feillet, F. Huijbregts, S. C. Leuzzi, V. Maillot, F. Muntau, A. C. Rocha J. C. Romani, C. Trefz, F. & Van Spronsen F. J. (2020). "PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines." Orphanet Journal of Rare Diseases **15**(171).

26. MacLeod, E. L., Gleason, S. T., van Calcar, S. C., & Ney, D. M. (2009). Reassessment of phenylalanine tolerance in adults with phenylketonuria is needed as body mass changes. *Molecular genetics and metabolism*, **98**(4), 331-337.

27. Mariangela Rondanelli, F. P., Clara Gasparri, Gaetan Claude Barrile, Alessandro Cavioni, Francesca Mansueto, Giuseppe Mazzola, Zaira Patelli, Gabriella Peroni, Martina Pirola, Claudia Razza, Alice Tartara, & Simone Perna (2023). "A food pyramid for adult patients with phenylketonuria and a systematic review on the current evidences regarding the optimal dietary treatment of adult patients with PKU,." Clinical Nutrition **42**(5): 732-763.

28. Mazzola, PN, Teixeira, BC, Schirmbeck, GH, Reischak-Oliveira, A., Derks, TG, van Spronsen, FJ, ... & Schwartz, IVD (2015). Ejercicio agudo en pacientes con fenilcetonuria tratados: actividad física y respuesta bioquímica. *Informes de genética molecular y metabolismo* , **5** , 55-59.
29. Ministerio de Salud Pública (2016). Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria. Guía de práctica clínica (PKU). 1.a ed. Quito: Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de Normatización,

30. Moyle, JJ, Fox, AM, Arthur, M., Bynevelt, M. y Burnett, JR (2007). Metaanálisis de síntomas neuropsicológicos de adolescentes y adultos con PKU. *Revisión de neuropsicología* , **17** , 91-101.

31. Modan-Moses D., Schwartz Y. G., Anikster Y., Abraham S, Segev R, Ori Efrati (2007). "Peak bone mass in patients with phenylketonuria." Journal of inherited metabolic disease, **30**(2): 202-208.
32. Natacci, L. M., DM ; Goulart, AC ; Nunes, MA ; Moreno, AB ; Cardoso, LO ; Giatti, L. ; Molina, M. del CB ; Santos, ES ; Brunoni, AR ; Lotufo, Pensilvania ; Bensenor, IM (2018). "Omega 3 consumption and anxiety disorders: a cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil)." Nutrients **10**(6): 663-663.
33. Parolisi, S., Montanari C., Bhorghi, E. Cazzorla J., Zubadelli, J., Tosi, M. Barone, R., Bensi, G. Bonfanti, C. Dionisi Vici, C. Biasucci, G. Burlina, A. Carbone MT., Verduci E. (2023). "Possible role of tryptophan metabolism along the microbiota-gut-brain axis on cognitive & behavioral aspects in Phenylketonuria." Pharmacological Research **197**.
34. Perez-Dueñas B, C. F., Vilaseca MA, Lambruschini N, Campistol J, Camacho JA (2002). "New approach to osteopenia in phenylketonuric patients." acta pediatric **91**: 899–904.
35. Pietz, J., Fätkenheuer, B., PhD, P. B., Armbruster, M., Esser, G., & Schmidt, H. (1997). Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Pediatrics*, *99*(3), 345-350.
36. Pinto, A., Adams, S., Ahring, K., Allen, H., Almeida, MF, García-Arenas, D., ... y MacDonald, A. (2018). Prácticas de alimentación temprana en lactantes con fenilcetonuria en toda Europa. *Informes de genética molecular y metabolismo*, *16* , 82-89.
37. Poloni, S., Dos Santos, BB, Chiesa, A., Specola, N., Pereyra, M., Saborío-Rocafort, M., ... & Cornejo, V. (2021). Prácticas actuales y desafíos en el diagnóstico y manejo de la PKU en América Latina: una encuesta metacéntrica. *Nutrientes* , *13* (8), 2566. puericultura y Pediatría **72**(4): 163-166.
38. Requena, P., González, R., López-Posadas, R., Abadía-Molina, A., Suárez, MD, Zarzuelo, A., ... & Martínez-Augustin, O. (2010). El agente antiinflamatorio intestinal glicomacropéptido tiene acciones inmunomoduladoras sobre los esplenocitos de rata. *Farmacología bioquímica*, *79* (12), 1797-1804.
39. Ribcka I. (2023). "Comparison of elimination diets: Minerals in gluten-free, dairy-free, egg-free and low-protein breads." *Journal of Food Composition and Analysis* *118*(10): 1-9

40. Rohde C, Mutze U, Schulz S, et al. Frutas y verduras sin restricciones en la dieta para la PKU: un seguimiento de 1 año. *Eur J Clin Nutr* . 2014;68(3):401–403.
41. Rohde, C., Thiele, A.G., Baerwald, C. *et al*. Preventing maternal phenylketonuria (PKU) syndrome: important factors to achieve good metabolic control throughout pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* **16**, 477 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02108-5>
42. Rovelli, V. & Longo, N. (2023). “Phenylketonuria and the brain.” Molecular Genetics and Metabolism Reports, **139**(1): 1-10.
43. Rovelli, V., Ercoli, V. Re Dionigui A. Paci, S. Zubadelli, J. & Banderall G. (2023). “Low bone mineralization in phenylketonuria may be due to undiagnosed metabolic acidosis.” Molecular Genetics and Metabolism Reports, **36**: 1-8.
44. Ruiz, M., Sanchez- Velarde F. & Dalmau, J. (2004). EIM de los aminoacidos y proteinas. Tratamiento nutricional de los erros innatos del metabolismo. E. C/Arboleda. Madrid: 64-116.
45. Salazar, S., Chávez, M., Delgado, X., & Eudis Rubio, T. P. (2009). Lactancia materna. *Archivos venezolanos de puericultura y pediatría*, 72(4), 163-166.
46. Sarah Firman, O. C. W., Majella O'Keeffe, Radha Ramachandran, (2021). “Dietary protein and protein substitute requirements in adults with phenylketonuria: A review of the clinical guidelines.” Clinical Nutrition **40**(3): 702-709.
47. Sareen S. Gropper PH.D., R., Phyllis B. Acosta DR.PH, RD (1991). “Effect of Simultaneous Ingestion of L-Amino Acids and Whole Protein on Plasma Amino Acid and Urea Nitrogen Concentrations in Humans.” Journal of enteral and parenteral nutrition **15**(1): 48-53.
48. Steel Z., M. C., Iranpour C., Chey T., Jackson J.W., Patel V., Silove D. (2014). “The global prevalence of common mental Disorders: A systematic review and meta-analysis 1980-2013.” *Epidemiol* 43: 476-493.
49. Susan A. Berry, C. B., Mitzie Grant, Carol L. Greene, Elaina Jurecki, Jean Koch, Kathryn Moseley, Ruth Suter, Sandra C. van Calcar, Judy Wiles, Stephen Cederbaum, (2013). “Newborn screening 50 years later: access issues faced by adults with PKU,.” Genetics in Medicine **15**(8): 591-599.
50. Stephanie P. Gilley, M., PhD Nancy F. Krebs, MD, MS (2020). “Infant Nutrition.” Department of Pediatrics, Section of Nutrition **2**: 1-22.

51. Tabla de alimentos disponibles en Chile según su contenido de phe (FA) para el tratamiento de pacientes con Fenilquetonuria, (2021) INTA.
52. Ten Hoedt, A. E., de Sonnevile, L. M., Francois, B., ter Horst, N. M., Janssen, M. C., Rubio-Gozalbo, M. E., ... & Bosch, A. M. (2011). High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of inherited metabolic disease*, 34, 165-171.
53. Van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Directrices europeas clave para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con fenilcetonuria. *Lanceta Diabetes Endocrinol.* 2017;5:743–56
54. Van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K. A. Bélanger-Quintana, N. Blau, A. M. Bosch, A. Burlina, J. Campistol, F. Feillet, M. Gizewska, S. C. Huijbregts, S. Kearny, V. Leuzzi, F. Maillot, A. C. Muntau, M. van Rijn, F. Trefz, J. H. Walter & F. J. Van Spronsen (2017). “The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment.” Orphanet Journal of Rare Diseases **12**.
55. Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, et al. Historia de fenilcetonuria. *Acta Pediatr Mex.* 2011;32 (5):281-286.
56. Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Herrera-Pérez LA, et al. (2018) Epidemiología de la fenilcetonuria obtenida mediante tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex.* (Suplemento: 1):25-34
57. Vockley J, C. K., Arnold GL (2013). “ Development of clinical guidelines for inborn errors of metabolism.” commentary. Mol Genet Metab **108**: 203-205.
58. Vockley, J., Andersson, HC, Antshel, KM, Braverman, NE, Burton, BK, Frazier, DM, & Berry, SA (2014). “Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline.” Genetics in medicine **16**(2): 188-200.
59. Women’s & Children’s Hospital. (2017). Low Protein Diet for Phenylketonuria (PKU).
60. Walter, J. H., White, F. J., Hall, S. K., MacDonald, A., Rylance, G., Boneh, A., ... & Vail, A. (2002). How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria?. *The Lancet*, 360(9326), 55-57.

