

[r e v i s i ó n]

Tratamiento dietético-nutricional de la fenilcetonuria

Luis Miguel Luengo-Pérez

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario de Badajoz. Dpto. de Ciencias Biomédicas. Universidad de Extremadura

Palabras clave

Fenilcetonuria, dietoterapia, tratamiento médico nutricional

>>RESUMEN

La fenilcetonuria es la enfermedad metabólica hereditaria más frecuente en las consultas de adultos debido a su incidencia, al diagnóstico precoz con el cribado neonatal y a que el tratamiento ha retrasado la aparición de las complicaciones y mejorado su esperanza de vida.

En la mayoría de los casos, se produce por una alteración en el enzima que cataliza la transformación de fenilalanina en tirosina, ocasionando un acúmulo

de fenilalanina, que resulta tóxico para el sistema nervioso.

El objetivo del tratamiento es mantener los niveles de fenilalanina en sangre dentro de un rango que se considera saludable y, para ello, es precisa una restricción de alimentos ricos en proteínas, fomentar la ingesta de alimentos bajos en proteínas y un tratamiento nutricional con suplementos de L-aminoácidos libres de fenilalanina, que también están enriquecidos en los nutrientes abundantes en los alimentos ricos en proteínas que estos pacientes dejan de consumir.

Los pacientes que responden a sapropterina precisan menos restricciones dietéticas y, con el tratamiento con pegvaliasa, se puede llegar a liberalizar completamente la dieta.

Es necesario conocer las necesidades de proteínas de cada paciente y su tolerancia a fenilalanina / proteínas para aportar proteínas naturales en esa cantidad. La cantidad de proteínas restante se incrementa en un 40% por la menor digestibilidad y asimilación de las proteínas de origen vegetal y para mejorar el control metabólico con las fórmulas de L-aminoácidos exentas de fenilalanina, que disminuyen la absorción intestinal de fenilalanina y el paso de ésta al sistema nervioso central. Posteriormente, calculamos las necesidades de energía del paciente y descontamos la energía que aportan los alimentos con proteínas naturales y las fórmulas de L-aminoácidos, para recomendar al paciente que el resto de su ingesta provenga de alimentos que tienen muy bajo contenido en fenilalanina hasta aportar la energía restante para cubrir sus necesidades y mantener un adecuado estado nutricional.

Se desaconseja tomar los alimentos de origen animal, así como las legumbres, los frutos secos y los cereales; las excepciones en estos grupos son leche y lácteos fermentados en algunos casos, cereales sin gluten, maíz en conserva, guisantes y castañas, que deben controlarse, al igual que la patata. No influyen en el control metabólico de la fenilcetonuria la mayoría de frutas, verduras y hortalizas.

Finalmente, se presentan algunos de los numerosos recursos de utilidad para el cálculo de la dieta y la elaboración de platos, tanto para los profesionales sanitarios como para pacientes y familiares.

Nutr Clin Med 2022; XVI (2): 94-104

DOI: 10.7400/NCM.2022.16.2.5111

Correspondencia

Luis Miguel Luengo-Pérez
Email: luismluengo@unex.es

Key words

Phenylketonuria,
diet therapy, medical
nutrition therapy

<<ABSTRACT

Phenylketonuria is the most common inherited metabolic disease in adult clinics because of its incidence, the precocious diagnosis via new-born screening and because its treatment has delayed complications and improved life expectancy.

In most patients, it is due to a change in the enzyme which catalyses transformation of phenylalanine into tyrosine, causing a deposit of phenylalanine, which causes damage to the central nervous system. Treatment objective is to maintain blood phenylalanine levels into a healthy range and for that, it is necessary a restriction of protein-rich food, promotion of low-protein food intake and a nutritional treatment with phenylalanine-free L-aminoacids supplements, which are also enhanced in nutrients present in protein-rich food these patients give up eating.

Patients who are responsive to sapropterin need less dietary restrictions and, with pegvaliase, diet can be completely liberalized.

It is mandatory to calculate the requirement of proteins and their tolerance to phenylalanine / proteins in order to allow natural proteins in this amount. The rest of required proteins are increased in a 40% because of the poorer digestibility and assimilation of vegetal proteins and to improve metabolic control with L-aminoacids formulae (without phenylalanine), which decrease intestinal absorption of phenylalanine and its entrance to central nervous system. After that, we calculate energy requirements and decrease it in the amount of energy given by natural proteins and L-aminoacids formulae, and advise the patients to take the rest of their intake from very low content in phenylalanine foods to meet the rest of their requirement and to keep a proper nutritional status.

Patients are advised not to take animal foods, or legumes, nuts or cereals; exceptions form these groups are milk and fermented dairy in some patients, tinned corn, and peas, which must be controlled, as must be done with potatoes. Most fruits and vegetables do not have influence on metabolic control of phenylketonuria.

Finally, some of the many helpful resources for calculation of diet and preparation of food are presented, for health professionals but also for patients and relatives.

Nutr Clin Med 2022; XVI (2): 94-104

DOI: 10.7400/NCM.2022.16.2.5111

>>CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

La fenilcetonuria (PKU, OMIM 261600) es una de las más de mil enfermedades metabólicas hereditarias descritas hasta la fecha^{1,2}, (1,2) que se caracteriza por ocasionar unos niveles elevados del aminoácido fenilalanina en sangre (hiperfenilalaninemia), lo cual da lugar a complicaciones por toxicidad.

En la mayoría de los casos (98%), se produce por mutaciones en el gen *PAH*, que codifica el enzima fenilalanina hidroxilasa, que se localiza en el cromosoma 12 (12q22-24). Existen mutaciones en uno de los dos alelos (portadores) en un 2% de la población de nuestra zona pero, para que se manifieste la enfermedad, deben estar afectados los dos alelos al ser de herencia autosómica recesiva, con lo que la incidencia de la enfermedad es de 1 de cada 10000 nacidos vivos.

La fenilalanina hidroxilasa (PAH) cataliza la hidroxilación de fenilalanina en tirosina, para lo que precisa como cofactor a la tetrahidrobiopterina (BH₄) que se oxida a dihidrobiopterina (BH₂) y debe ser recuperada mediante una reducción catalizada por la dihidrobiopterina reductasa (DHPR), que precisa NADH como cofactor (Fig. 1).

Hay otros casos minoritarios de hiperfenilalaninemia (2%) ocasionados precisamente por al-

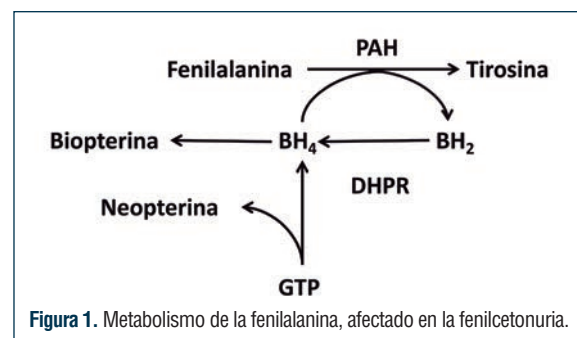


Figura 1. Metabolismo de la fenilalanina, afectado en la fenilcetonuria.

teraciones en DHPR o en la biosíntesis de BH_4 , denominados en conjunto hiperfenilalaninemias por defecto del cofactor BH_4 , que tienen un tratamiento y pronóstico diferentes, en general con elevaciones más moderadas de fenilalanina en sangre, pero con deterioro neurológico progresivo y afectación de la síntesis de catecolaminas y serotonina, al ser BH_4 también cofactor de tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa³.

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1934 por Følling como “imbecillitas phenylpyruvica” en dos hermanos con deterioro cognitivo que también presentaban un olor corporal especial. Følling fue el primero en relacionarla con una alteración del metabolismo, estableció su herencia autosómica recesiva e identificó a la fenilalanina como el marcador bioquímico de la enfermedad^{4,5}.

Desde 1937 se denomina fenilcetonuria pero hasta 1953 no se descubrió el enzima afectado y, ese mismo año, Bickel describió por primera vez el tratamiento dietético de la enfermedad, tras haber tratado con éxito al primer niño dos años antes⁶, lo cual supuso un gran paso en el pronóstico de estos pacientes.

El siguiente avance se produjo en 1961, cuando Guthrie desarrolló el cribado de la enfermedad⁷, lo cual ha permitido el diagnóstico justo tras el nacimiento al incluirse en el cribado neonatal y, por lo tanto, iniciar el tratamiento a los pocos días de nacer. Esto ha aumentado la esperanza y la calidad de vida de los pacientes, retrasando las complicaciones de la enfermedad. Por este motivo, cada vez se ven más pacientes con PKU adultos, suponiendo en torno a la mitad o más de los pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias en las consultas de adultos, y han comenzado a surgir otros problemas que hace años no veíamos en estos pacientes, como las complicaciones metabólicas adquiridas y el reto de controlar la enfermedad durante una gestación.

A diferencia de otras enfermedades hereditarias del metabolismo de los aminoácidos, como las acidemias orgánicas o la enfermedad con orina de jarabe de arce, la PKU no origina crisis agudas metabólicas sino que sus complicaciones son únicamente crónicas y de tipo neurológico, con menor volumen y peso del cerebro y cambios en la mielina, con espongiosis de la sustancia blanca

y gliosis fibrilar, que originan deterioro cognitivo y trastornos de conducta.

Aparte del tratamiento dietético y nutricional, imprescindible para el control metabólico y que se tratará con más detalle a continuación, algunos pacientes responden al tratamiento con sapropterina (BH_4), que estabiliza el enzima PAH al actuar como chaperona y permite que el paciente tolere una dieta menos restrictiva, manteniendo los niveles de fenilalanina en objetivos de control. Para conocer qué pacientes se pueden beneficiar del tratamiento con sapropterina, es imprescindible realizar una prueba de sobrecarga con BH_4 ³, considerando respondedores a los pacientes en los que aumente la tolerancia a la ingesta de proteína natural al menos al doble del basal, manteniendo un adecuado control metabólico, o cuando mejora el control metabólico manteniendo una ingesta similar de fenilalanina, de forma que más del 75% de los controles estén en objetivo de control.

Existe un tratamiento enzimático aprobado por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) pero aún no comercializado en España, que consiste en administrar fenilalanina amonio liasa (PAL) recombinante de forma subcutánea a diario para catabolizar la fenilalanina a ácido transnámico que no resulta tóxico y se elimina por la orina como hipurato, disminuyendo los niveles de fenilalanina y permitiendo liberalizar completamente la dieta. El principal inconveniente es el desarrollo de una respuesta inmunitaria al enzima, que limitaría la utilidad del tratamiento. También es preciso suplementar con tirosina, al no ser el producto de la reacción catalizada por este enzima. Está en desarrollo el tratamiento enzimático por vía oral.

>> OBJETIVOS Y BASES DEL TRATAMIENTO DIETÉTICO-NUTRICIONAL

Para evitar las complicaciones de la PKU, se plantea como objetivo que las concentraciones de fenilalanina en sangre no superen un determinado nivel que, en la mayoría de países europeos se fija en 10 mg/dl (600 mmol/l) en adultos, siendo de 6 mg/dl (360 mmol/l) en menores y durante la gestación, para evitar la afectación del embrión/feto. El tratamiento dietético debe evitar que los nive-

les de fenilalanina superen el objetivo pero manteniéndolos por encima de 2 mg/dl (120 mmol/l) ya que es un aminoácido indispensable para la síntesis proteica, siendo necesario para la reparación tisular y, en los niños, para mantener un adecuado crecimiento y desarrollo⁸.

Así mismo, debe asegurarse un aporte adecuado del resto de aminoácidos, con especial atención a la tirosina, que no se produce o lo hace en cantidades mínimas, dependiendo de la actividad enzimática residual, al estar afectada la transformación de fenilalanina en tirosina. Este aminoácido es necesario para la síntesis de hormona tiroidea, de melatonina y de adrenalina, noradrenalina y dopamina⁸. De forma ideal, la relación de las concentraciones de fenilalanina y tirosina debe ser inferior a 2 ($[Phe] / [Tyr] < 2$)³.

En tercer y último lugar, se debe asegurarse un aporte adecuado del resto de nutrientes y de energía para mantener un estado nutricional normal⁹.

Para conseguir esos objetivos, el tratamiento dietético-nutricional se compone de una restricción de alimentos ricos en proteínas, ingesta de alimentos bajos en proteínas y tratamiento nutricional con suplementos de L-aminoácidos libres de fenilalanina⁸.

>> NECESIDADES Y APORTE DE FENILALANINA

Los pacientes con PKU deben ingerir una cantidad mínima de fenilalanina ya que, como hemos visto, es un aminoácido indispensable, ocasionando su deficiencia un cuadro clínico de astenia, anorexia, alopecia, erupción perineal, disminución de la velocidad de crecimiento en niños, pudiendo llegar a causar la muerte⁸. Por otra parte, al resultar tóxico para el sistema nervioso, no debemos superar el límite de tolerancia de cada paciente en cada momento evolutivo.

La tolerancia a fenilalanina es la cantidad de dicho aminoácido que mantiene los niveles de fenilalanina en sangre dentro del rango objetivo, se expresa en mg/kg de peso día o mg/día, y depende de la gravedad de la PKU, de la ratio catabolismo/síntesis de proteínas, de la ingesta energética, de la cantidad de suplementos de L-aminoácidos exentos de fenilalanina y su dis-

tribución a lo largo del día y del objetivo de niveles sanguíneos del aminoácido⁸.

La tolerancia máxima a fenilalanina debe reevaluarse periódicamente, sobre todo en periodos de crecimiento rápido, cambios en la composición corporal o si se inicia tratamiento farmacológico con sapropterina o pegvaliasa, ya que se espera que aumente la tolerancia, doblándose o cuadruplicándose al iniciar el tratamiento con sapropterina en los respondedores y que se normalice completamente con pegvaliasa⁸. Se recomienda evaluar un posible aumento de tolerancia a fenilalanina si se mantienen los niveles de fenilalanina en la mitad inferior del rango objetivo durante 3 meses consecutivos; para ello, se va aumentando paulatinamente su aporte, con subidas de 50 mg (1 g de proteína) cada vez, monitorizando sus niveles en sangre^{3,9}.

>> REQUERIMIENTOS DE PROTEÍNAS

Habitualmente, se suele indicar a los pacientes la cantidad de proteínas que deben tomar cada día y repartir esas proteínas entre fuentes naturales de moderado valor biológico y fórmulas de L-aminoácidos exentas de fenilalanina. El proceso se realiza en dos partes; en primer lugar, se calculan los requerimientos totales de proteínas y, posteriormente, se calcula la cantidad de proteínas naturales que puede ingerir diariamente una vez conocida su tolerancia a fenilalanina, ya que toda su ingesta de este aminoácido provendrá de alimentos naturales.

Los requerimientos de proteínas se definen como el nivel más bajo de ingesta de proteínas que compensan las pérdidas por catabolismo, manteniendo la masa proteica corporal mientras se mantiene un balance energético en personas con niveles de actividad física modestos⁸.

Aunque cada aminoácido individual tiene interés, sobre todo los esenciales, calculamos el aporte proteico total necesario, controlando específicamente el aporte de fenilalanina y tirosina.

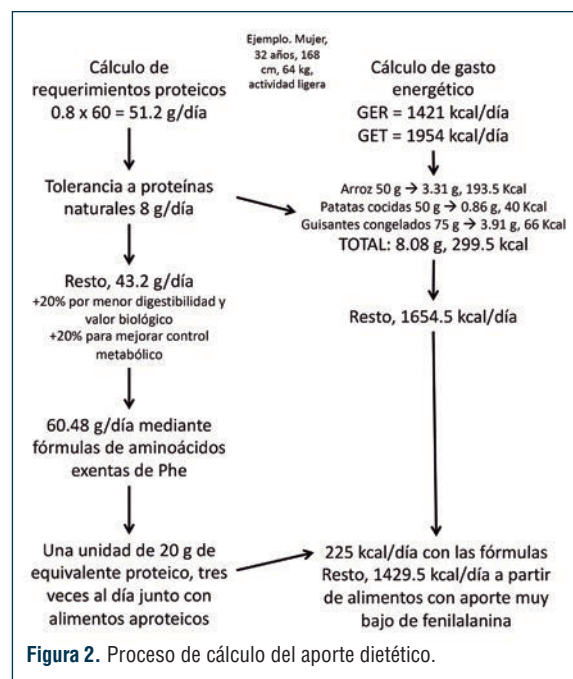
Para un crecimiento adecuado en los niños se precisa un aporte total de proteínas similar a las recomendaciones de la población general, habiéndose reducido en la revisión de las recomendaciones de las FAO/OMS de 2007, siendo ligeramente inferior a 1 g/kg/día a partir de los 2 años de edad^{8,10}.

La mayoría de centros recomiendan 1 g/kg/día a partir de los 10 años y 0,8 g/kg/día en adultos, sin pasar del 20% del valor calórico total⁸.

Se sugiere incrementar un 20% el aporte mediante L-aminoácidos (exentos de fenilalanina) para compensar las pérdidas por la menor digestibilidad y el menor valor biológico de las proteínas de origen vegetal y un 20% adicional para mejorar el control de los niveles de fenilalanina, ya que se ha demostrado que las fórmulas de L-aminoácidos exentas de fenilalanina influyen en los mismos, como se comentará más adelante.

Para calcular las necesidades de proteínas se toma como referencia el peso ideal para la altura y edad⁸, en caso de sobrepeso u obesidad, y el peso real si es adecuado.

Según lo anterior, un adulto de 97 kg con un peso ideal de 75 kg para su altura y edad, tendría unas necesidades de 60 g de proteínas al día. Si su tolerancia a proteínas naturales es de 8 g/día, restarían 54 g de proteínas para administrar mediante fórmulas exentas de fenilalanina. Si asumimos que es preciso incrementar un 40% en total el aporte mediante fórmulas por los motivos referidos, deberíamos proporcionar 75,6 g de aminoácidos adicionales a la ingesta proteica mediante alimentos naturales⁸. En la figura 2 se muestra otro ejemplo del cálculo de aporte dietético.



A pesar de las recomendaciones de las guías europeas referidas⁸, existe una gran variabilidad entre los centros de enfermedades metabólicas, de forma que se aporta mayor cantidad en los países del norte de Europa¹¹.

>>REQUERIMIENTOS DE ENERGÍA

Se asume que las necesidades de energía de los pacientes con PKU son similares a las de la población sana. En nuestras consultas, habitualmente se controlan muy bien el aporte de proteínas pero no se trabaja en profundidad el aporte energético, de forma que es frecuente que los pacientes consuman en exceso los alimentos denominados libres por no aportar fenilalanina / proteínas de forma significativa pero se obvia su contenido calórico, que puede ser muy elevado en alimentos compuestos por hidratos de carbono y grasas aunque, en general, los pacientes con PKU reducen la proporción de grasa en sus dietas al disminuir los alimentos compuestos por proteínas + grasas (carnes, pescados y huevos y derivados).

Se ha estimado que los pacientes con PKU clásica consumen 100 kcal/día más que los pacientes con formas leves y 200 kcal/día más que los pacientes con hiperfenilalaninemia benigna¹².

Por otra parte, un aporte energético insuficiente incrementa el catabolismo, lo cual empeora el control metabólico de la PKU (y de otras enfermedades metabólicas hereditarias), aumentando los niveles de fenilalanina.

Debido a que tanto el exceso como el defecto de energía pueden ocasionar complicaciones, es preciso ajustar al aporte a las necesidades de cada paciente en cada momento evolutivo.

Para ello, debemos calcular las necesidades energéticas del paciente, cuantificar lo que se aporta mediante las fórmulas de aminoácidos exentas de fenilalanina y estimar la energía que se aporta diariamente mediante los alimentos con proteínas naturales. A continuación, descontamos lo anterior del gasto energético total calculado y el resultado será la energía en forma de alimentos de consumo denominado "libre", que no precisan ser controlados para mantener un adecuado control metabólico de la PKU pero sí deben ser

controlados para evitar los problemas por defecto o exceso de energía.

El proceso de cálculo del aporte dietético se muestra en la figura 2.

>> APOORTE DE FENILALANINA CON PROTEÍNAS NATURALES

Una vez conocida la tolerancia a fenilalanina y las necesidades de proteínas, debemos indicar al paciente con PKU (y/o sus cuidadores principales), la cantidad de proteínas provenientes de alimentos naturales que debe ingerir diariamente y a partir de qué alimentos debe ingerirlas, clasificando los alimentos en desaconsejados, a controlar y de consumo libre, si aportan menos de 75 mg de fenilalanina cada 100 gramos de alimento ya que su repercusión sobre el control metabólico de la PKU es mínimo⁹.

Habitualmente, las proteínas de los alimentos de origen animal y los cereales contienen un 5% de fenilalanina, lo que implica que por cada gramo de proteína, aportan 50 mg de fenilalanina y, por lo tanto, podemos estimar con fiabilidad la ingesta de fenilalanina a partir del consumo de estos alimentos⁹. Los alimentos de origen animal suelen tener una elevada cantidad de proteínas, aportando más de 75 mg de fenilalanina cada 100 gramos de alimento y, por lo tanto deben evitarse, mientras que los derivados de cereales pueden transformarse para reducir su contenido de proteínas pero, en cualquier caso, debe controlarse su consumo.

Por otra parte, las frutas, verduras y hortalizas suelen tener menos proporción de fenilalanina, entre 20 y 40 mg por cada gramo de proteína, pero es más variable, lo que no nos permite estimarla a partir del contenido proteico que se indica en el etiquetado. Sin embargo, en general se trata de alimentos de bajo contenido proteico y no es necesario tenerlos en cuenta en el cálculo del aporte de fenilalanina, con la excepción de algunos que tiene mayor ratio fenilalanina/proteína, como espinacas, algas y kale⁹.

Las legumbres frescas (guisantes, soja, habas) y secas (garbanzos, lentejas, alubias...) tienen mayor contenido proteico y, por ello, o bien se desaconsejan (la mayoría) o bien pueden consumirse (guisantes) pero controlando la cantidad para

el cálculo del aporte de fenilalanina. Los tubérculos (patatas, remolacha, nabo) tienen un contenido de menos de 75 mg de fenilalanina por cada 100 gramos de alimento pero, como su consumo es muy frecuente, en ocasiones diario, debe tenerse en cuenta⁹.

Margarina, aceites vegetales, azúcar, mermelada, miel y harinas de tapioca, yuca y maíz, así como la mantequilla procedente de la leche, aportan muy poca proteína/fenilalanina y no es preciso considerarlos para el control de los niveles de fenilalanina, si bien no debemos olvidar su aporte calórico.

En resumen, al igual que en la diabetes mellitus, para el control metabólico, se tiene en cuenta no sólo el índice glucémico de un alimento (lo que aumenta la glucemia tras su consumo respecto a la referencia) sino también la cantidad de alimento ingerida, englobándose ambas en el concepto de carga glucémica, en la fenilcetonuria debe tenerse en cuenta la ratio fenilalanina/proteína del alimento, el contenido proteico del mismo y la cantidad a ingerir.

El cálculo del aporte de proteínas mediante alimentos elaborados, se realiza de una forma semejante a como las personas con diabetes mellitus tipo 1 calculan las raciones de hidratos de carbono de un alimento elaborado. (9) En la información nutricional de la etiqueta consta el aporte de proteínas (hidratos de carbono y grasas) que aporta cada 100 gramos de alimento y nos interesa saber qué cantidad de ese alimento aporta 1 g de proteínas. Para ello, dividimos 100 entre el valor que consta en la información nutricional. Por ejemplo, un alimento elaborado aporta 8 g de proteínas cada 100 gramos; por lo tanto, 12,5 gramos del alimento (100/8) aportan 1 gramo de proteínas.

En función de ello, se establecen los alimentos desaconsejados por tener mucho contenido proteico y, por lo tanto, de fenilalanina, a controlar los alimentos con aporte moderado de proteínas, y de consumo "libre", aquéllos con muy bajo aporte de fenilalanina, menor de 75 mg cada 100 gramos de alimento (a excepción de los tubérculos).

a) Alimentos a evitar /desaconsejados

Dado que la tolerancia a fenilalanina/proteínas de alimentos naturales en los pacientes con PKU

TABLA 1. ALIMENTOS DESACONSEJADOS EN LA FENILCETONURIA POR SU ELEVADO APORTE PROTEICO⁹	
Grupo	Alimentos a evitar
Carnes, pescados y huevos	Todos, incluyendo los derivados como la gelatina
Lácteos	Todos salvo la mantequilla (en algunos casos se permite algo de leche y lácteos fermentados de forma controlada)
Legumbres, tubérculos y frutos secos	Soja y derivados, legumbres secas (garbanzos, lentejas) Todos los frutos secos salvo la castaña
Cereales/semillas	Todos los cereales y derivados con gluten que no hayan reducido el contenido de proteínas; quinoa
Aceites y grasas	Ninguno de origen vegetal
Frutas	Ninguna
Verduras y hortalizas	Ninguna

suele ser inferior a la cuarta parte del contenido de una dieta habitual, se les pide que eviten todos los alimentos con un aporte elevado de proteínas. Pero, ¿qué se considera un aporte elevado? Pues esto va a depender de la tolerancia a fenilalanina/proteínas que tenga el paciente, de forma que si es muy baja se excluyen más alimentos que si la tolerancia es mayor. Se muestran un ejemplo en la tabla I, si bien los lácteos (leche o lácteos fermentados), por ejemplo, pueden incluirse de forma controlada en la dieta de algunos pacientes mientras que se restringen completamente en otros⁹.

En este apartado, es preciso recordar que el edulcorante aspartamo debe restringirse completamente en la PKU debido a que aporta fenilalanina, en concreto el 50% del peso del mismo.

b) Alimentos con muy bajo aporte de fenilalanina

Por otra parte, existen alimentos muy bajos en proteínas que son necesarios para un aporte

TABLA 2. ALIMENTOS NATURALES MUY BAJOS EN PROTEÍNAS^{9,16}	
Grupo	Alimentos
Carnes, pescados y huevos	Ninguno
Lácteos	Mantequilla
Legumbres, tubérculos y frutos secos	Yuca, tapioca (almidón de yuca)
Cereales/semillas	Ninguno
Aceites y grasas	Todos los de origen vegetal
Frutas	Todas, salvo aguacate
Verduras y hortalizas	Todas

energético adecuado que evite el catabolismo, e incluyen alimentos naturales muy bajos en proteínas (Tabla II) y alimentos procesados bajos en proteínas (Tabla III)⁹. Estos alimentos no es necesario que se tengan en cuenta en el cálculo de aporte de fenilalanina o proteico total para el control de niveles de fenilalanina pero no deben considerarse de consumo completamente libre ya que se corre el riesgo de una ingesta calórica excesiva, que ocasione sobrepeso y obesidad, incrementando la incidencia de síndrome meta-

TABLA 3. PRODUCTOS ELABORADOS MUY BAJOS EN PROTEÍNAS^{*9,16}	
Alimento que semeja	Producto elaborado bajo en proteínas
Huevos	Sustitutos de huevos bajos en proteínas
Queso	A partir de grasas y almidones
Leche	Bajas en proteínas que aporten < 25 mg de fenilalanina al día
Leche	Bebidas vegetales con < 0,1 g de proteínas / 100 ml
Derivados de cereales	Derivados aptoteicos
Productos cárnicos	Hechos con almidón

Todos deben contener $\leq 0,5\%$ de proteínas o ≤ 25 mg de fenilalanina cada 100 g de alimento o aportar ≤ 25 mg de fenilalanina al día; si fuera superior, es preciso tenerlos en cuenta para el cálculo del aporte de fenilalanina.

bólico adquirido y, por lo tanto, un aumento del riesgo cardiovascular.

Aunque aún no hay mucho a este respecto publicado en adultos con PKU, un estudio español, que incluía pacientes con PKU de hasta 52 años, encontró un alta prevalencia de resistencia insulínica¹³, y un estudio adicional encontró que adultos de hasta 47 años con fenilcetonuria tenían un aumento de factores clásicos de riesgo cardiovascular y marcadores de inflamación y estrés oxidativo¹⁴. Sin embargo, no es el tratamiento dietético de la PKU¹⁵ sino consumir sin control alimentos bajo en fenilalanina sin tener en cuenta su aporte calórico lo que hace que muchos pacientes con PKU vayan aumentando el peso con el tiempo.

c) Alimentos a consumir de forma controlada

Por último, los alimentos con un moderado contenido de proteínas son los que se emplean para asegurar un aporte mínimo de fenilalanina en forma de proteínas naturales y, por lo tanto, se deben consumir pero controlando la cantidad.

Como se ha indicado anteriormente, estos alimentos incluyen a los derivados de cereales y semillas, incluidas las bebidas, tolerándose mayor cantidad de los que no tienen gluten. También están las legumbres y tubérculos, a los que se añaden algunos de otros grupos como las castañas, teniendo el resto de frutos secos mayor contenido en fenilalanina (Tabla IV).

La cantidad de alimentos a controlar es variable ya que, dependiendo de las características del paciente, se pueden incluir alimentos con mayor contenido en fenilalanina del que, por lo tanto, podrá ingerir menor cantidad, según su tolerancia a fenilalanina/proteínas, habilidad y el grado de adherencia a las recomendaciones.

Para que los pacientes puedan saber qué cantidad de los alimentos controlados pueden tomar, se utilizan tablas de intercambio. Estas tablas indican la cantidad de cada alimento que aporta una cantidad determinada de fenilalanina, generalmente 50 mg, o de proteínas, generalmente 1 gramo³. Se muestra un ejemplo de los grupos de alimentos en la tabla V¹⁶.

TABLA 4. ALIMENTOS CUYO CONSUMO DEBE SER CONTROLADO^{9,16}

Grupo	Alimentos
Carnes, pescados y huevos	Ninguno
Lácteos	Leche o lácteos fermentados en algunos casos
Legumbres, tubérculos y frutos secos	Guisantes, habas frescas, bebidas vegetales incluida la horchata. Patatas, sobre todo fritas o puré, se tolera más cantidad cocida. Castañas
Cereales/semillas	Maíz en conserva, derivados de cereales sin gluten
Aceites y grasas	
Frutas	Aguacate
Verduras y hortalizas	
Bebidas vegetales	Que aporten > 0,1 g de proteínas cada 100 ml

TABLA 5. EJEMPLOS DE EQUIVALENTES DE FENILALANINA DE ALGUNOS ALIMENTOS¹⁶

Grupo de alimentos	Alimentos/gramos de alimento que aporta 50 mg de fenilalanina
Frutas	96-833 Aguacate 22
Verduras y hortalizas	Espinacas 39 - Tomate 227
Tubérculos	Patatas fritas 25/cocidas 66 Tapioca (harina de yuca) 1250
Legumbres	4-5 Habas 22/guisantes 25
Cereales	6-5 Harina de maíz 15/maíz en conserva 33
Frutos secos	4-8 Castaña 72
Lácteos	6-35
Carnes, pescados y huevos	5-9

Estas tablas pueden incluir más o menos alimentos, dependiendo de los alimentos a controlar y del grado de precisión necesario. Para favorecer la adherencia del paciente a las recomendaciones y, por lo tanto, el grado de control metabólico, se puede emplear una dieta simplificada, que permite un consumo libre de muchos productos de origen vegetal. La dieta se simplifica pero debe reajustarse el aporte de fenilalanina/proteínas con alimentos controlado, reduciéndose en un 30% para compensar la fenilalanina ingerida con los alimentos no controlados. Con la dieta simplificada, el grado de control metabólico es similar al que se logra con una aproximación de intercambios más estricta y puede ser de utilidad en adultos a los que no les resulta fácil o cómodo controlar las proteínas¹⁷.

>> APOORTE DE SUSTITUTOS PROTEICOS

Una vez que hemos indicado al paciente la cantidad de proteínas naturales o los equivalentes de 50 mg de fenilalanina a partir de alimentos naturales que debe tomar diariamente, el resto de necesidades proteicas calculadas debemos aportarlo como fórmulas de aminoácidos exentos de fenilalanina.

Estos aminoácidos, además de aportar aminoácidos necesarios para mantener la masa proteica, mejoran el control metabólico de los pacientes con PKU, posiblemente por mejorar el anabolismo y por la capacidad del resto de aminoácidos neutros grandes aparte de la fenilalanina (His, Ile, Met, Leu, Thr, Trp, Tyr, Val) y los dibásicos (Lys, Arg) de disminuir de forma competitiva la absorción intestinal de fenilalanina, que se realiza por medio de un transportador similar al que permite su paso por la barrera hematoencefálica, donde también se produce este efecto, disminuyendo el paso de fenilalanina al sistema nervioso central. Además, los aminoácidos grandes neutros aumentan las concentraciones de algunos neurotransmisores (serotonina, noradrenalina) y aminoácidos ramificados en el sistema nervioso central⁸.

Sin embargo estas fórmulas son muy osmolares, por lo que pueden producir molestias abdominales y diarrea osmótica. Por otra parte, debido al elevado aporte proteico total al incrementar un 40% las necesidades basales, se produce dis-

minución del filtrado glomerular y proteinuria a largo plazo⁸.

Estas fórmulas deben aportar una mezcla equilibrada del resto de aminoácidos, si bien no se ha establecido aún el perfil ideal⁸, y tener en cuenta las necesidades aumentadas de tirosina respecto a las personas sanas, ya que en los pacientes con PKU no se forma a partir de la fenilalanina.

Además, deben aportar aquellos nutrientes que los pacientes ingieren en menor cantidad debido a las restricciones en su alimentación, como los ácidos grasos poliinsaturados de los pescados azules y frutos secos, la vitamina D de pescados azules, la vitamina B₁₂ sólo presente en alimentos de origen animal, el hierro más fácilmente absorbible de los alimentos de origen animal y el calcio de los lácteos. Se ha demostrado que, desde el enriquecimiento de las fórmulas en estos nutrientes a mediados de la década de 1990, los pacientes con PKU tienen menos deficiencias nutricionales¹⁸.

Los aminoácidos libres proporcionan un sabor muy amargo que debe camuflarse y, para ello, se añaden azúcares a algunas fórmulas, se les proporciona saborizantes ácidos o se recomienda mezclar con zumos ácidos.

Las fórmulas comercializadas las hay líquidas, listas para su consumo, o en polvo, que pueden diluirse en un alimento líquido o mezclarse con los alimentos sólidos, proporcionando menos sabor desagradable. También existen presentaciones en barras, tabletas o cápsulas. Las fórmulas suelen venir en unidades de presentación de una cantidad determinada de equivalente proteico (p. ej., 5, 10, 15, 20 gramos) para facilitar los cálculos y el reparto a lo largo del día.

Se recomienda que el aporte de fórmulas de aminoácidos exentas de fenilalanina se reparta en tres o cuatro tomas diarias, junto con proteínas naturales y alimentos hidrocarbonados para mejorar su efecto anabólico⁹.

En los últimos años, se han comercializado fórmulas en las que se ha sustituido parte de los aminoácidos por glicomacropéptido (GMP), hidrolizado de proteínas lácteas de bajo contenido en fenilalanina, pero no exento de ella, por lo que lo deberemos tener en cuenta en el cálculo del

aporte. No se sustituyen todos los aminoácidos de las fórmulas por GMP porque este péptido es deficitario en histidina, leucina, tirosina y triptófano⁸. La ventaja de estas fórmulas es su mejor saborización, con lo que se facilita la adherencia de los pacientes, aunque introduzcamos una pequeña fuente de fenilalanina. Otra posible ventaja es que GMP disminuye la concentración postprandial de GHrelina, por lo que puede ayudar a inducir saciedad.

Por último, existen fórmulas sólo con aminoácidos neutros grandes distintos a fenilalanina, que pueden tener interés en los pacientes que se no son capaces de tomar todos los sustitutos proteicos prescritos¹⁹.

>>RECURSOS DE UTILIDAD PARA EL CÁLCULO DEL APORTE DIETÉTICO Y ELABORACIÓN DE PLATOS CON CONTROL DE PROTEÍNAS

Para finalizar, me gustaría citar tres recursos de los muchos disponibles, que pueden servir de ayuda a los profesionales, y para que los pacientes con PKU y sus familias puedan llevar a la práctica las recomendaciones que les damos en la consulta.

El “Organizador Dietético Metabólico” de la Universidad de Santiago (<https://odimet.es/public/Inicio>) es un programa de gestión de dietas de acceso online de gran utilidad al tener incorporada no sólo una base de datos de alimentos con su composición en aminoácidos sino que también incluye una base de datos de productos metabólicos. Es necesario registrarse de forma gratuita y se ha actualizado recientemente.

Hay numerosos recursos para ayudar a pacientes y familiares a calcular equivalentes proteicos y planificar la dieta. Me gustaría destacar la aplicación online elaborada por la Asociación Cantábrica de Afectados por Enfermedades Metabólicas Innatas (ACAEMI, <https://app.acaemi.es/>), que, además de proporcionar información nutricional, equivalencias e intercambios, permite elaborar recetas o un menú diario partiendo de la tolerancia a proteínas naturales que tiene el paciente.

Por último, destacar la “Guía Metabólica” del Hospital Sant Joan de Déu, de Barcelona (<https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/>) que, en la sección “Nutrición”, tiene apartados con platos para dietas controladas en proteínas, hidratos de carbono o grasas o para dietas cetogénicas. Tiene primeros platos, segundos y postres y platos para celebraciones. Pueden ser de mucha utilidad para pacientes con escasas habilidades culinarias o con ingestas muy monótonas, sin riesgo de que empeore el control metabólico de la PKU.

CONCLUSIONES

La fenilcetonuria es la enfermedad metabólica hereditaria más prevalente en la edad adulta por las mejoras en el diagnóstico precoz y tratamiento, que se produce por un defecto en el metabolismo de la fenilalanina que se acumula y resulta tóxico sobre todo para el sistema nervioso central.

Se puede lograr un adecuado control metabólico y, así retrasar sus complicaciones y aumentar la esperanza de vida con el tratamiento que, en la mayoría de los casos es fundamentalmente dietético-nutricional.

Para evitar que aumenten los niveles de fenilalanina, se recomienda evitar los alimentos ricos en proteínas, controlar la ingesta de los alimentos con un aporte moderado para no sobrepasar la tolerancia, tomar el resto de las proteínas a partir de productos nutricionales con L-aminoácidos salvo fenilalanina y enriquecidos en los micronutrientes abundantes en los alimentos ricos en proteínas que han dejado de consumir y, por último, completar las necesidades de energía con alimentos de muy bajo contenido en fenilalanina.

Existen numerosos recursos de ayuda tanto para el cálculo de la dieta como para la elaboración de platos.

Conflicto de intereses

El autor no presenta ningún conflicto de interés relacionado con la redacción de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saudubray JM, Mochel F, Lamari F, Garcia-Cazorla A. Proposal for a simplified classification of IMD based on a pathophysiological approach: A practical guide for clinicians. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42: 706–27. doi: 10.1002/jimd.12086.
2. Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med* 2019; 21:102–106. doi: 10.1038/s41436-018-0022-8.
3. Campistol Plana J, Lambruschini Ferri N, Gassió Subirachs R, et al. Hiperfenilalaninemia. En: Couce ML, Aldámiz-Echevarría L, García-Jiménez MC, González-Lamuño D, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Editorial Ergón. Páginas 335-355. Majadahonda (Madrid, España), 2022.
4. Følling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezilität. *Hoppe-Seylers Z Physiologische Chem* 1934; 227: 169-76.
5. Følling A. Excretion of phenylpyruvic acid in urine as a metabolic anomaly in connection with imbecility. *Nord Med Tidskr* 1934; 8: 1054-9.
6. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953; 265 (6790): 812-13. doi: 10.1016/s0140-6736(53)90473-5.
7. Guthrie R. Blood screening for Phenylketonuria. *JAMA* 1961; 178 (8): 863. doi: 10.1001/jama.1961.03040470079019.
8. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Giżewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, van Rijn M, Trefz F, Walter JH, van Spronsen FJ. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2.
9. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15:171. doi:10.1186/s13023-020-01391-y.
10. FAO/WHO/UNU. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2007; 935: 1–265. Acceso en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43411/WHO_TRS_935_eng.pdf?jsessionid=5514FC0C8B1584CDB0C6937D58EF7457?sequence=1
11. Aguiar A, Ahring K, Almeida MF, et al. Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: No uniformity of approach. *Mol Gen Metab* 2015; 115 (1), 17-22. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.03.006
12. Rohde C, Mutze U, Weigel JF, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W, et al. Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66(5): 633–8. doi: 10.1038/ejcn.2011.205.
13. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Vitoria I, et al. Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis* 2018 Jun 27; 13(1): 103. doi:10.1186/s13023-018-0847-x.
14. Azabdaftari A, van der Giet M, Schuchardt M, et al. The cardiovascular phenotype of adult patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis* 2019 Sep 6; 14(1): 213. doi: 10.1186/s13023-019-1188-0.
15. Rocha JC, et al. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Mol Genet Metab* 2012 Dec;107(4):659-63. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.10.006.
16. Couce Pico ML, González-Lamuño Leguina D, Venegas Moreno E, Forga Visa M, Morales Conejo M. Guía de diagnóstico y tratamiento de la fenilcetonuria. Editorial Ergón. Majadahonda (Madrid, España), 2022.
17. Hansen J, Hollander S, Drilias N, Van Calcar S, Rohr F, Bernstein L. Simplified diet for nutrition management of phenylketonuria: a survey of U.S. metabolic dietitians. *JIMD Rep* 2020; 53 (1): 83-89. doi: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12106>.
18. Robert M, Rocha JC, van Rijn M, et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013; 110 Suppl: S6-S17. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.09.009.
19. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab* 2007; 91(1): 48–54. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.02.002.