



CENCOMED (Actas del Congreso), jorcienciapdc12023, (septiembre 2023)
ISSN 2415-0282

Bases biológicas de la fenilcetonuria y sus manifestaciones desde la biodiversidad

Biological bases of phenylketonuria and its manifestations from biodiversity



Conrado Ronaliet Alvarez Borges ¹ <https://orcid.org/0000-0001-7395-6853>

Ivianka Linares Batista ¹ <https://orcid.org/0000-0002-5969-6626>

Marta Alfonso Nazco ² <https://orcid.org/0000-0003-1373-6132>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Faustino Pérez Hernández”. Sancti Spíritus, Cuba.

² Universidad de Sancti Spíritus, Facultad de Ciencias Pedagógicas. Sancti Spíritus, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la fenilcetonuria es el más conocido de todos los errores congénitos del metabolismo. Su detección precoz y una dieta baja en fenilalanina pueden prevenir el retraso mental en los pacientes.

Objetivo: describir la fenilcetonuria con un enfoque desde la biodiversidad.

Métodos: Conociendo los aspectos que se señalan en la literatura se realiza una búsqueda actualizada utilizando descriptores que se mencionan en bases de datos como Cumed, PubMed, Medline, Google académico, Intramed.

Desarrollo: La forma más grave del trastorno se llama fenilcetonuria clásica. Lo que sucede es que falta la enzima que se necesita para descomponer la fenilalanina, o bien hay una reducción grave de esta. Como consecuencia, los niveles elevados de fenilalanina pueden generar un daño cerebral grave.

Conclusiones: el diagnóstico precoz ha permitido que el estado de salud de los pacientes fenilcetonúricos mejore en cuantía significativa, con una estabilidad en el control metabólico y una integración apreciable a la sociedad.

Palabras clave: fenilcetonuria, aminoacidopatía, metabolismo.

Summary

Introduction: phenylketonuria is the best known of all inborn errors of metabolism. Its early detection and a diet low in phenylalanine can prevent mental retardation in patients.

Objective: to describe phenylketonuria with a biodiversity approach.

Methods: Knowing the aspects that are indicated in the literature, an updated search is carried out using descriptors that are mentioned in databases such as Cumed, PubMed, Medline, Google academic, Intramed.

Development: The most severe form of the disorder is called classic phenylketonuria.

What happens is that the enzyme needed to break down phenylalanine is missing or severely reduced. As a consequence, elevated levels of phenylalanine can lead to severe brain damage.

Conclusions: early diagnosis has allowed the health status of phenylketonuric patients to improve significantly, with stability in metabolic control and appreciable integration into society.

Key words: phenylketonuria, aminoacidopathy, metabolism.

INTRODUCCIÓN

Entre los errores innatos del metabolismo sobresale por su incidencia, la fenilcetonuria, enfermedad que, pesar de los logros alcanzados en su diagnóstico precoz y tratamiento, continúa siendo un problema de salud. El hecho de no haber podido corregir aún el defecto congénito que la produce, no permite un mejor control, de modo que hallar la solución deviene un reto para bioquímicos, médicos y científicos en general. ⁽¹⁾

La fenilcetonuria u oligofrenia fenilpirúvica es la más conocida de todas las aminoacidopatías congénitas, es un trastorno hereditario que se presenta en alrededor de 10/100 000 nacidos vivos. Su descubrimiento por *Asbojn Folleng* se produjo en 1934, al descubrir el ácido fenilpirúvico y fenilacético en la orina de pacientes con retraso mental. En 1961 se ideó una prueba con éxito en la detección colectiva de fenilalanina en neonatos. Se basaba en colocar una gota de sangre sobre un papel de filtro y dejarla secar para practicar un análisis de inhibición bacteriana. ⁽²⁾

En Cuba se iniciaron los programas de detección sistémica en 1980, con la aplicación del *test* de Guthrie, que se hace masivo en el año 1986, y es lo que se conoce hoy como pesquisa neonatal.

Se puede definir fenilcetonuria clásica, como la enfermedad causada por un error congénito del metabolismo, en el que existe un déficit completo de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa. La deficiencia de esta enzima imposibilita el metabolismo de un aminoácido esencial, la fenilalanina. El incremento de esta en sangre, y de los metabolitos resultantes de las vías metabólicas alternativas desarrolladas, trae como consecuencia una serie de trastornos, entre los que el retraso mental progresivo es el daño más serio. Los criterios para plantear una fenilcetonuria clásica son: ⁽³⁾

1. Una cifra de fenilalanina en plasma superior a 20 mg/dL.
2. Nivel de tirosina normal inferior a 3 mg/dL.
3. Aumento de la excreción urinaria de los metabolitos de la fenilalanina (ácido fenilpirúvico y/o hidroxifenilacético).
4. Concentración normal del cofactor tetrahidrobiopterina.

En nuestro país, a nivel nacional, el *test* de Guthrie se indica entre los 5 y 15 días en la primera consulta de puericultura, en su área de salud o en el hospital materno infantil. Cuando esta prueba indica que existen niveles elevados de fenilalanina, deben determinarse sus concentraciones y de tiroxina en sangre. Una vez diagnosticado un paciente fenilcetonúrico e iniciado el tratamiento, este debe mantenerse de por vida.

Inicialmente se pensó que una vez finalizada la maduración del cerebro, la interrupción de una dieta baja en fenilalanina no debía tener un efecto negativo sobre la capacidad intelectual futura o el comportamiento inicial; sin embargo, se han observado diferentes respuestas a la interrupción del control dietético de los niveles sanguíneos de fenilalanina. Se plantea, incluso, que pacientes mayores que nunca han sido tratados, mejoran su hiperactividad y agresión con una dieta pobre en fenilalanina. ⁽⁴⁾

En nuestro país los preparados libres de fenilalanina más conocidos son PKU 2 500 g y PKU 3 500 g (siglas en inglés de la *phenylketonuria*), de la corporación alemana *Milupa Metabolic*, que tienen un alto contenido de proteína en relación con el aporte energético. El programa implantado en Cuba masivamente en 1986, convierte a nuestro país en uno de los pocos que lo mantiene de forma masiva a todos los recién nacidos, lo cual ha permitido la disminución de los síntomas, e incluso, ha logrado que muchos de estos niños presenten un intelecto totalmente normal. Ello motiva que, a pesar de ser una pesquisa a todos los recién nacidos, existan pocos estudios en los que se valore qué ha pasado con el desarrollo intelectual y nutricional de estos pacientes diagnosticados. ⁽⁵⁾

MÉTODOS

Conociendo los aspectos que se señalan en la literatura se realiza una búsqueda actualizada utilizando descriptores que se mencionan en bases de datos como Cumed, PubMed, Medline, Google académico, Intramed. Se describe una enfermedad de origen genético que, aunque las alteraciones medicas son prevenibles con un control desde edades temprana de la vida requieren de un abordaje terapéutico oportuno por el desajuste mental que este trae consigo y las complicaciones que pudieran presentar en un futuro.

Objetivo: describir la fenilcetonuria con un enfoque desde la biodiversidad.

DESARROLLO

Cuadro clínico

Los signos y síntomas de la fenilcetonuria que no se trata pueden ser leves o graves, e incluyen los siguientes: ⁽⁶⁾

- Olor similar al de la humedad en el aliento, la piel o la orina, provocado por demasiada fenilalanina en el cuerpo.
- Problemas del sistema nervioso (neurológicos) que pueden incluir convulsiones.

- Erupciones cutáneas, como eczema.
- Piel, cabello y ojos más claros que los de los miembros de la familia, porque la fenilalanina no puede transformarse en melanina (pigmento responsable del color de la piel y del cabello).
- Tamaño de la cabeza inusualmente pequeño (microcefalia).
- Hiperactividad.
- Discapacidad intelectual.
- Retraso en el desarrollo.
- Problemas de comportamiento, emocionales y sociales.
- Trastornos de salud mental.

La gravedad varía

La gravedad de la fenilcetonuria depende del tipo.

- **Fenilcetonuria clásica.** La forma más grave del trastorno se llama fenilcetonuria clásica. Lo que sucede es que falta la enzima que se necesita para descomponer la fenilalanina, o bien hay una reducción grave de esta. Como consecuencia, los niveles elevados de fenilalanina pueden generar un daño cerebral grave.
- Formas **menos graves de fenilcetonuria.** En formas leves o moderadas, la enzima todavía tiene un poco de función, por lo que los niveles de fenilalanina no son tan elevados, lo que se traduce en un menor riesgo de tener daño cerebral significativo.

Independientemente de la forma, la mayoría de los bebés, niños y adultos que tienen este trastorno requieren una dieta especial para la fenilcetonuria a fin de prevenir la discapacidad intelectual y otras complicaciones. ⁽⁷⁾

Tratamiento

Comenzar un tratamiento temprano y continuarlo durante toda la vida puede ayudar a prevenir discapacidades intelectuales y problemas de salud significativos. ⁽⁸⁾

Los principales tratamientos para la fenilcetonuria incluyen:

- Una dieta de por vida con un consumo muy limitado de alimentos con fenilalanina
- Tomar una fórmula para la fenilcetonuria (un suplemento nutricional especial) de por vida para asegurarse de obtener suficiente proteína esencial (sin fenilalanina) y nutrientes que son fundamentales para el crecimiento y la salud en general
- Medicamentos para ciertas personas con fenilcetonuria

La cantidad de fenilalanina que se considere prudente dependerá de cada persona con fenilcetonuria y puede variar con el tiempo. En general, la idea es consumir solo la cantidad de fenilalanina necesaria para un buen crecimiento y para los procesos corporales normales, pero no más. El proveedor de atención médica puede determinar una cantidad prudente a través de: ⁽⁹⁾

- Revisión periódica de los registros de comidas y tablas de crecimiento
- Análisis de sangre frecuentes que controlan los niveles de fenilalanina en la sangre, especialmente durante los períodos de crecimiento infantil y el embarazo
- Otras pruebas para evaluar el crecimiento, el desarrollo y la salud

El proveedor de atención médica puede remitirte a un dietista diplomado que puede ayudarte a obtener información sobre la dieta para la fenilcetonuria, ayudarte a modificar la dieta cuando sea necesario y sugerir formas de controlar los desafíos de la dieta para la fenilcetonuria.

Alimentos que deben evitarse

Como la cantidad de fenilalanina que una persona con fenilcetonuria puede ingerir de forma segura es tan baja, es fundamental evitar todos los alimentos ricos en proteínas, por ejemplo: ⁽¹⁰⁾

- Leche
- Huevos
- Queso

- Frutos secos
- Productos a base de soja, como el tofu, el tempeh, los granos y la leche
- Porotos (frijoles) y arvejas (guisantes, chícharos)
- Carne de aves, res, cerdo y otras
- Pescado

Probablemente se tendrá que limitar el consumo de papa, granos y otros vegetales.

Los niños y los adultos también tienen que evitar ciertos alimentos y bebidas adicionales, como la mayoría de los refrescos dietéticos y otras bebidas que contienen aspartamo (NutraSweet, Equal). El aspartamo es un endulzante artificial que se fabrica con fenilalanina.

Algunos medicamentos pueden contener aspartamo, y algunas vitaminas u otros suplementos pueden contener aminoácidos o leche descremada en polvo. Consulta con el farmacéutico el contenido de los productos de venta libre y los medicamentos recetados.

Habla con el proveedor de atención médica o dietista diplomado para informarte sobre tus necesidades nutricionales específicas.

Leche maternizada para personas con fenilcetonuria

Debido a la dieta restringida, las personas con fenilcetonuria deben obtener los nutrientes esenciales a través de un suplemento nutricional especial. La leche de fórmula sin fenilalanina proporciona proteínas y otros nutrientes esenciales (aminoácidos) de forma segura a las personas con fenilcetonuria. ⁽¹¹⁾

El proveedor de atención médica y el dietista pueden ayudarte a encontrar el mejor tipo de leche de fórmula para ti.

- **Leche maternizada para bebés y niños pequeños.** Como la fórmula común para lactantes y la leche materna contienen fenilalanina, los bebés con fenilcetonuria necesitan consumir una fórmula para lactantes sin fenilalanina.

Un dietista puede calcular cuidadosamente la cantidad de leche materna o leche común de fórmula para mezclar con la leche de fórmula sin fenilalanina. El dietista también puede enseñarles a los padres a elegir alimentos sólidos que no superen la cantidad diaria de fenilalanina permitida para el niño.

- **Leche de fórmula para niños mayores y adultos.** Los niños mayores y los adultos continúan bebiendo o comiendo un suplemento nutricional sin fenilalanina (fórmula equivalente en proteínas), según las indicaciones del proveedor de atención médica o del dietista. La dosis diaria de leche de fórmula se divide entre las comidas y los refrigerios, en lugar de ingerirla o beberla toda a la vez. La leche de fórmula para niños mayores y adultos no es la misma que se usa para los bebés, pero también proporciona proteínas esenciales sin fenilalanina. La leche de fórmula debe tomarse de por vida.

La necesidad de un suplemento nutricional, especialmente, si a ti o a tu hijo no les agrada, y las limitadas opciones de alimentos pueden hacer que la dieta para la fenilcetonuria sea complicada. Sin embargo, comprometerse firmemente con este cambio de estilo de vida es la única manera de prevenir los graves problemas de salud que pueden desarrollar las personas con fenilcetonuria. ⁽¹²⁾

Medicamentos para la fenilcetonuria

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el medicamento sapropterina (Kuvan) para el tratamiento de la fenilcetonuria. El medicamento se puede usar en combinación con una dieta para la fenilcetonuria. Es posible que algunas personas con esta afección que toman el medicamento necesiten seguir una dieta para la fenilcetonuria. Sin embargo, este medicamento no funciona para todas las personas que padecen fenilcetonuria.

La Administración de Alimentos y Medicamentos también aprobó una nueva terapia enzimática, pegvaliase-pqpz (Palynziq), para adultos con fenilcetonuria cuando la terapia actual no reduce de forma eficaz el nivel de fenilalanina. Sin embargo, debido a los frecuentes efectos secundarios, que pueden ser graves, este tratamiento únicamente está disponible como parte de un programa restringido bajo la supervisión de proveedores de atención médica certificados. ⁽¹²⁾

CONCLUSIONES

El diagnóstico precoz ha permitido que el estado de salud de los pacientes fenilcetonúricos mejore en cuantía significativa, con una estabilidad en el control metabólico y una integración apreciable a la sociedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier de Baulny H. Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the French guidelines. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2005;12(5):594-601.
2. Alonso Álvarez A, Cairo Valcárcel E, Rojas Manresa R. Psicodiagnóstico, pruebas de inteligencia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 349-60.
3. Berganza CE, Mezzich JE, Otero Ojeda A, Roberto M. Guía Latinoamericana de Diagnóstico Psiquiátrico (GLADP). Ciudad de México: OPS; 2004. p. 267-74.
4. Borrajo E, Esteban I, Hierro FR. Alteraciones del metabolismo de la fenilalanina. En: Cruz M, Jiménez R. Tratado de Pediatría. 7ma. ed. Barcelona: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 747-9.
5. Brandalize, Salette do Rocio Cavassin. Avaliação de resultados do programa de prevenção e promoção da saúde de fenilcetonúricos do estado do Paraná: condição motora dos portadores de fenilcetonúria com diagnóstico precoce. *Arq bras endocrinol metab*. 2002;48(6):890-6.
6. Carrdellá L, Hernández R. Enfermedades moleculares y proteínas de la dieta humana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005. p. 1241-9, 1342-3.
7. Estadísticas del Programa Nacional de Detección Precoz de Hiperfenilalaninemias. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de la Habana. Cuba; 2006.
8. Gutiérrez García E, Barrios García B, Tobaada Lugo N. Valoración clínica, psicológica y de laboratorio a niños con hiperfenilalaninemias benigna de nacimiento. *Rev Cubana Pediatr*. 2002;74:4-20.
9. Jiménez Soto Z. Metodología de la atención de niños con fenilcetonuria y enfermedad de la orina con olor a miel de arce (EOMA). *Arch Lat Americano de Nutrición*. 1993;43(3):204-10.

10. Martínez L. Las hiperfenilalaninemias. Recomendaciones para el genetista clínico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 10-3.
11. Ramalho JR, Ramalho AR, Oliveira CR, Aguiar-Oliveira MH. Evolução do programa de triagem neonatal para o hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Sergipe. Arq bras endocrinol metab. 2004;48(6):890-6.
12. Rivas Canino MM, Cáceres Diéguez A, Mora Pacheco N, Rivas Campo G. Fenilcetonuria: bases moleculares e implicaciones sociales. MEDISAN [serie en Internet]. 2003 [citado 18 de julio 2012];7(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7_2_03/san12203.htm

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Declaración de autoría:

Los autores redactaron, revisaron y aprobaron el manuscrito y su final.