

## DIETA EN LAS HIPERFENILALANINEMIAS – FENILCETONURIAS

60.61 nmol/mL de fenilalanina = 1 mg/dl de fenilalanina

Las hiperfenilalaninemias son definidas como el aumento de fenilalanina en plasma por encima de 120  $\mu\text{mol/l}$  en ayuno, como consecuencia de la alteración relacionada con la hidroxilación de la fenilalanina, la cual es dependiente del enzima fenilalanina hidroxilasa ( PAH ). El déficit de PAH está condicionado genéticamente, siendo una enfermedad autosómica recesiva, localizándose el gen de la PAH en el cromosoma 12q ( región q22-q24.1) existiendo más de 300 mutaciones diferentes conocidas, afectando a 1/10000 recién nacidos vivos, la enfermedad se manifiesta de diversas formas clínicas, dependientes del grado de actividad residual del enzima PAH.

1.-Fenilcetonuria clásica o PKU en donde la actividad residual es menor del 1% y el control terapéutico es la restricción dietética de fenilalanina;

2.- Hiperfenilalaninemia moderada, en donde la actividad residual de la PAH se encuentra entre el 1 y el 5% y que también requiere restricción dietética en fenilalanina.

3.-Hiperfenilalaninemia benigna en donde la actividad residual enzimática se encuentra por encima del 5% y que inicialmente no requiere una dieta restrictiva en fenilalanina, salvo en pacientes que se encuentran en el límite aconsejado como normal para la fenilalanina en plasma.

4.-Existe una forma transitoria neonatal, como consecuencia de un retraso en la maduración de la enzima PAH.

Existen otras dos formas clínicas, que representan el 1% de la totalidad de afectos de PKU, no dependientes directamente de un déficit de PAH:

1.-Déficit de dihidropterina reductasa ( DHPR ) enzima que actúa en el reciclaje de BH4 el cual es cofactor del enzima PAH, encontrándose el gen en el cromosoma 4p ( región p15.1-p16.1).

2.-Alteración en la síntesis de BH4 como consecuencia de alteraciones enzimáticas: GTPCH , gen localizado probablemente en el cromosoma 14q11, o una alteración enzimática del PPH4S, formas clínicas estas, que precisan de una restricción dietética, así como de un aporte de los precursores de los cofactores; en el caso del déficit de DHPR se administra L-dopa ó 5-hidroxitriptofano unido a ácido fólico; en el déficit de síntesis de BH4 se administra el mismo por vía oral.

### ENFOQUE TERAPEÚTICO

En circunstancias normales la mayoría de la fenilalanina es transformada en tirosina a través del complejo “fenilalanina hidroxilasa”. En los pacientes en los que este paso metabólico no es funcionalmente operativo, -siempre que exista un adecuado equilibrio entre la síntesis y el catabolismo proteico- el nivel plasmático de fenilalanina dependerá fundamentalmente del equilibrio entre la ingesta dietética y la síntesis de proteínas, ya que otras vías metabólicas alternativas (decarboxilación y transaminación) y la eliminación urinaria no resultan significativas desde el punto de

vista cuantitativo. Una vez alcanzada la máxima síntesis proteica posible, el nivel de fenilalanina de los pacientes estará en relación directa con su ingesta diaria.

El tratamiento dietético debe ser lo más precoz posible y en ningún caso debería iniciarse después de los diez días de vida. Desgraciadamente no existe evidencia definitiva acerca del nivel de fenilalanina por encima del cual debe iniciarse tratamiento, pero éste viene siendo colocado cada vez más cerca del límite superior de la normalidad. Se acepta “universalmente” que es obligado tratar todos los recién nacidos con más de 360 nmol/mL y cada vez es más habitual iniciar el tratamiento con valores superiores a 240 nmol/mL con el fin de asegurar el mejor desarrollo neurológico posible de los pacientes. Pacientes con niveles inferiores a 240 nmol/mL no precisan, en principio, tratamiento, pero deben ser controlados regularmente a lo largo de su vida para vigilar la evolución de la Phe a lo largo del tiempo.

Los objetivos terapéuticos y nutricionales de la dieta son los siguientes:

a) Asegurar el aporte de las necesidades mínimas diarias de fenilalanina (aminoácido esencial), ya que los pacientes tienen en principio las mismas necesidades que los niños normales, aunque en algunos casos la escasa tolerancia del paciente no permite alcanzar la ingesta de Phe “deseada”. Este aporte debe hacerse durante la lactancia mediante el uso de la leche materna, y cuando ello no sea posible, puede utilizarse una fórmula normal. Una vez iniciada la alimentación complementaria el aporte de fenilalanina tiene lugar a través de los alimentos habituales de la dieta de los niños.

b) Suministrar la tirosina necesaria para mantener niveles plasmáticos normales, ya que en estos pacientes la Tyr se convierte en un aminoácido esencial. La mayoría de los productos dietéticos utilizados para el tratamiento de estos pacientes aseguran el correcto aporte de este aminoácido y el uso de dosis más elevadas de tirosina, con el fin de mejorar la síntesis de neurotransmisores en el SNC, no parece ser efectivo para mejorar el desarrollo de los pacientes.

Edad	Recomendaciones de Aminoácidos aromáticos en PKU	Tolerancia media de Phe en PKU
0-3 meses	60-90 mg/kg/d	34- 55 mg/kg/d
3-6 meses	50-80	31-28
6-12 mes	40-50	28
1-3 años	30-40	10-30
4-6 años	25-30	10-30
7-9 años	15-25	
> 10 años	10-20	

c) Mantener los niveles de fenilalanina plasmáticos por debajo de los niveles considerados patógenos en cada edad. No existe consenso unánime en este tema, pero existe tendencia universal a que estos sean lo más bajos posibles en todos los casos. Los niveles “ideales” - que no quiere decir que niveles más elevados no puedan ser tolerados - oscilan entre 60 y 500 nmol/mL en función de la edad y situación de los pacientes. Seguramente muchos adultos podrían tolerar niveles de fenilalanina de alrededor de 750 nmol/mL pero como ello comporta un mayor riesgo para la aparición de trastornos cognitivos funcionales, es necesario “pactar” los objetivos dietéticos personalmente con el paciente mayor de edad, en todos los casos. Estos niveles de Phe se consiguen mediante el uso de fórmulas para lactantes exentas de fenilalanina y a través de la utilización de alimentos naturales de

bajo contenido proteico (la Phe supone el 5 % de las proteínas), o de alimentos sin fenilalanina especialmente manufacturados para estos pacientes

### Valores “ideales” de fenilalanina plasmáticos en pacientes con hiperfenilalaninemia

Edad/ Situación del paciente	Niveles ideales*
Menos de 5 años de vida	60-240 nmol/mL
Entre 5 y 10 años de vida	60-360 nmol/mL
Más de 10 años de vida	60-500 nmol/mL
Embarazo	60-250 nmol/mL

\* los niveles mínimos se han adoptado en función de los valores plasmáticos medios de la población general pero, probablemente, por motivos prácticos en la confección de la dieta pueden utilizarse como referencia valores mínimos de 120 nmol/mL.

d) Administrar las calorías y proteínas necesarias para asegurar el balance metabólico positivo y el crecimiento adecuado, que en los primeros años de la vida guarda una estrecha relación con las proteínas ingeridas. Con este objetivo el aporte energético puede aumentarse mediante el uso de polímeros de glucosa o de grasas en los primeros meses, y posteriormente pueden utilizarse también alimentos naturales exentos de proteínas y ricos en calorías (grasas, mermeladas, etc). El aporte proteico es tema más controvertido pero la tendencia actual es, asimismo, administrar aportes de proteínas más elevados que los requerimientos mínimos nutricionales (RMN), especialmente considerando que la biodisponibilidad de los suplementos proteicos sin fenilalanina es un 15-20 % más baja que la de las proteínas naturales. Como norma general se recomienda un aporte total de proteínas de 3 g/kg/día durante el primer y segundo año de vida, de 2 g/kg/día hasta las 10 años de edad, y un 20 % más elevado que los RMN a partir de ese momento; o, alternativamente, asegurar en todo momento 3 g de proteínas por cada 100 kilocalorías. Ello se consigue añadiendo a la ración de proteínas naturales, que el niño recibe a través de los alimentos naturales hipoproteicos de la dieta, suplementos de L-aminoácidos exentos de fenilalanina y es muy importante que la dosis total se distribuya en el mayor número de tomas posibles (3-5) a lo largo del día.

### Necesidades de Aminoácidos y Proteínas para PKU clásica por Kg de peso y día

Edad en años	Suplemento de aminoácidos exentos de fenilalanina	Total proteínas y aminoácidos
0 - 2	3	3 - 4
2 - 6	3 - 2	3.5 - 2.5
6 - 10	2 - 1.5	2.5 - 2
10 - 14	1.5 - 1	2 - 1.5
>14	1	1.5 - 1

e) Aporte adecuado en cantidad y calidad de hidratos de carbono y grasas. La distribución porcentual de las calorías de la dieta debe ser del 55 % para los hidratos de carbono, del 30-35 % para grasas y del 10-15 % para las proteínas. En relación con las grasas no sólo es importante la cantidad, sino la calidad de los lípidos administrados, debido al riesgo que los niños sometidos a estas dietas hipoproteicas tienen para desarrollar deficiencias de ácidos grasos esenciales de cadena larga

f) Asegurar la ingesta de las vitaminas, minerales y oligoelementos necesarios para la edad del paciente. Como todos los pacientes sometidos a dietas restrictivas, los niños con hiperfenilalaninemia tienen alto riesgo de desarrollar deficiencias de vitaminas o minerales (hierro, selenio, vitamina B12, etc) si no se suplementa adecuadamente su ingesta diaria.

### **Normas generales para la dieta de las hiperfenilalaninemias.**

Lactancia exclusiva.

En esta época de la vida la base de la dieta es una fórmula para el lactante exenta de fenilalanina y que asegura la ingesta de los requerimientos calóricos, de carbohidratos, lípidos, proteínas, vitaminas y minerales del lactante. Con el fin de aportar la Phe necesaria, debe suplementarse esta fórmula con una leche "normal", que siempre que sea posible debe ser la leche materna. Pueden combinarse las cantidades necesarias de cada una de ellas en cada toma de alimento en función de la cifra inicial del recién nacido, pero la tendencia actual es empezar la lactancia alternando tomas completas de la leche materna con las de la fórmula especial, y modificar la proporción entre unas y otras en función de la evolución de los niveles de Phe. Esta última técnica facilita el mantenimiento de la lactancia materna, es más sencilla para la madre y parece ofrecer resultados excelentes desde el punto de vista práctico.

Una vez realizado el diagnóstico y descartado el defecto de cofactor, se plantean dos situaciones:

- Concentración plasmática de fenilalanina (Phe) inferior a 360  $\mu\text{mol/l}$ , se considera una hiperfenilalaninemia benigna y no requiere tratamiento dietético pero sí control clínico.
- Concentración plasmática de fenilalanina (Phe) superior a 360  $\mu\text{mol/l}$  se trata de PKU clásica, el cual requiere tratamiento dietético, control clínico y bioquímico, y dependiendo de las cifras obtenidas nos podremos encontrar ante *dos situaciones diferentes*, lo que puede dar lugar a dos actitudes, dependiendo si se opta por lactancia materna o artificial, lo cual queda reflejado de forma esquemática:

- **Opción lactancia materna**

1.- Niveles de Phe entre 360 y 780  $\mu\text{mol/l}$ :

Si Phe entre 360 y 540  $\mu\text{mol/l}$

fórmula exenta de Fenilalanina 30 ml 3 veces día.

+

lactancia materna a demanda

Si Phe entre 540 y 780  $\mu\text{mol/l}$

fórmula exenta de Fenilalanina 30 ml 5 veces día.

+

lactancia materna a demanda

2. Niveles de Phe entre 780 y 1800  $\mu\text{mol/l}$

Suspender Lactancia Materna de 1 a 3 días

fórmula exenta de Fenilalanina 150 - 200 ml x Kg día de 1 a 3 días

Continuar con:

Fórmula exenta de Fenilalanina 45 ml 5 veces al día

+

lactancia materna a demanda

3. Niveles de Phe superiores a 1800  $\mu\text{mol/l}$

Suspender Lactancia Materna de 3 a 5 días

Iniciar fórmula exenta de fenilalanina 150 - 200 ml x Kg  
día de 3 a 5 días

Continuar con:

fórmula exenta de Fenilalanina 60 ml 5 veces al día

+

lactancia materna a demanda

• **Opción lactancia artificial:**

1.-Niveles de Phe entre 360 y 780 umol/l.

Si Phe entre 360 y 540 umol / l

Fórmula exenta de fenilalanina 30 ml 3 veces día

+

Fórmula de inicio hasta: 150 ml x Kg y día

Si Phe entre 540 y 780 umol / l

Fórmula exenta de fenilalanina 30 ml 5 veces día

+

Fórmula de inicio hasta: 150 ml x Kg y día

2. Niveles de Phe entre 780 y 1800umol/l

Suspender Lactancia Artificial de 1 a 3 días

Iniciar fórmula exenta de fenilalanina 150 - 200 ml x Kg  
día de 1 a 3 días

Continuar con:

Fórmula exenta de fenilalanina 45 ml 5 veces al día

+

Fórmula de inicio hasta: 150 ml x Kg y día

3. Niveles de Phe superior a 1800umol/l

Suspender Lactancia Artificial de 3 a 5 días

Fórmula exenta de fenilalanina 150 - 200 ml x Kg día de  
3 a 5 días

Continuar con:

Fórmula exenta de fenilalanina 60 ml 5 veces al día

+

Fórmula de inicio hasta: 150 ml x Kg y día

Introducción de la alimentación complementaria.

Debe introducirse a la misma edad y con ritmo similar a la de cualquier niño. Pueden utilizarse cereales hipoproteicos (Maicena®) o "normales" de acuerdo con la tolerancia de cada paciente. Las frutas y verduras frescas pueden utilizarse prácticamente sin limitaciones, y sólo deben ser controladas las patatas por su mayor contenido en fenilalanina. Pueden añadirse pequeñas cantidades de legumbres mezcladas con las verduras, pero en ese caso deben ser controladas cuidadosamente ya que son alimentos ricos en proteínas y por tanto en fenilalanina. Lógicamente no deben añadirse en los purés alimentos ricos en proteínas tales como huevos, carne, pescado o derivados lácteos ya que pequeñas cantidades de éstos aportan a la dieta una gran cantidad de fenilalanina. Generalmente, a partir de la introducción de la alimentación complementaria y en función del menú diario del niño, es posible que la ingesta proteica de la dieta no sea suficiente para cubrir los RMN por lo que es preciso una suplementación proteica con mezclas de L-aminoácidos exentos de fenilalanina.

### Alimentación completa.

De acuerdo con los hábitos de nuestro entorno, es habitual que a partir del año de vida los niños efectúen una dieta en la que intervienen todos los grupos de alimentos, repartidos entre cuatro o seis tomas al día. Los padres tienen que aprender a confeccionar un menú diario lo más “normal” posible con el fin de no introducir elementos que dificulten la vida de relación social y la escolaridad del niño y conseguir, al mismo tiempo, que el se implique en la confección del menú lo antes posible. La base de la dieta la van a constituir tres grupos de productos.

I. Alimentos naturales sin proteínas o con bajo contenido proteico: frutas, verduras y legumbres frescas, mermeladas sin suplementos proteicos, azúcares, miel, aceites, margarinas vegetales, sebo, especias, zumos naturales, refrescos comerciales sin aspartamo, helados sin leche, dulces sin suplementos proteicos, y en general cualquier alimento o plato preparado con productos naturales con escaso contenido proteico (menos de 1 %) en el que no se ha utilizado para su confección ningún producto rico en proteínas o **aspartamo** (cuya composición química es metil-N-aspartyl-fenilalanina, el cual por hidrólisis a nivel intestinal libera fenilalanina, aumentando los niveles de Phe). Los alimentos de este grupo pueden ser usados diariamente y además las verduras y frutas frescas con un contenido inferior a 75 mg de fenilalanina por 100 g de alimento, pueden utilizarse sin limitaciones.

II. Alimentos especialmente manufacturados sin fenilalanina o con un contenido muy bajo de ella, que resultan fundamentales para la confección del menú diario de estos niños por su variedad y calidad. En el momento actual se dispone de leche, harinas, pan, galletas, pastas italianas, pastas para sopas, sucedáneo de huevo, sucedáneo de embutidos, cereales para el desayuno, etc.

III. Suplementos proteicos sin fenilalanina que son imprescindibles para conseguir el adecuado equilibrio nutricional y el correcto aporte proteico del niño. Generalmente se trata de mezclas de L-aminoácidos y en ocasiones están combinados con hidratos de carbono o grasas y enriquecidos con vitaminas y minerales.

Los alimentos con alto contenido proteico, tales como carnes, pescados, huevos, legumbres secas, leche y derivados, frutos secos deben ser excluidos “a priori” de la dieta y sólo pueden utilizarse, en función de la tolerancia individual de cada niño, pequeñas cantidades de ellos para mejorar las condiciones organolépticas y psicológicas de la dieta si ello es posible.

Alimentos prohibidos o muy limitados	Alimentos controlados	Alimentos libres
Carnes, pescados aves, huevos, leche y derivados pan pastelería, frutos secos	Cereales, patatas, legumbres Caldo de carne Papillas de cereales	Azúcares y productos azucarados, confituras Puré verduras todos los aceites, mantequilla margarinas vegetales, zumos frutas naturales, maizena, productos hipoproteicos comerciales, condimentos

## Confección de la dieta

Los alimentos deben distribuirse a lo largo del día tomando como modelo la distribución calórica y el menú recomendado de un niño normal, sustituyendo en cada grupo (cereales, lácteos, verduras, frutas, etc) los alimentos naturales “prohibidos” ricos en proteínas por alimentos permitidos. De entrada lo más práctico es empezar por calcular la ingesta diaria de fenilalanina y de tirosina deseadas en función de la edad y de las cifras de Phe plasmáticas, mediante el uso de los alimentos naturales y los especialmente fabricados para estos niños. A continuación se comprueba la ración proteica que esa dieta supone y se complementa, si es necesario, mediante la ingesta de suplementos proteicos sin fenilalanina que se reparten en cuatro tomas al día. Posteriormente se ajusta la ración calórica mediante el uso de grasas o carbohidratos y la ingesta de ácidos grasos polinsaturados de cadena larga mediante la utilización de aceites vegetales o de pescado. Finalmente se asegura el aporte de vitaminas y minerales necesarios.

Con el fin de calcular el aporte de fenilalanina de la dieta lo ideal es cuantificar la cantidad exacta de Phe de los alimentos que se utilizan, y para ello existen tablas muy completas de composición de alimentos. A partir de estas tablas puede establecerse, para facilitar la labor diaria, un sistema de “intercambios de partes” mediante la confección de listas de cantidades de alimentos que resultan intercambiables entre sí, por tener la misma cantidad de fenilalanina (por ejemplo tienen 20 mg de fenilalanina: 100 g de albaricoque fresco, 52 g de plátano, 200 g de melocotón en almíbar, 80 g de zanahorias hervidas, 200 g de calabacín hervido, 12 g de patatas fritas, 100 g de tomate fresco, etc.).

Para conocer el contenido de fenilalanina de los alimentos manufacturados o de aquellos que no figuran en las tablas, un sistema muy útil es considerar que por término medio, la fenilalanina supone en 5 % del contenido proteico de cualquier alimento.

Las sucesivas correcciones y ajustes de la dieta deben efectuarse en función de los niveles de fenilalanina del paciente y procurando que los aumentos o disminuciones de la fenilalanina sean progresivos y del orden de 25-50 mg al día.

### Modelo de dieta completa para hiperfenilalaninemias

COMIDA	ALIMENTOS A USAR
Desayuno Merienda	Leche “sin/baja en fenilalanina” Cereales “bajos en fenilalanina” Tostadas de pan “especial” con margarina y mermelada, o con aceite y azúcar, o con miel. Galletas “especiales” Frutas / Zumo de fruta Suplemento proteico
Suplemento a media mañana Merienda	Fruta / Zumos de frutas naturales Dulces “caseros” Bocadillo vegetal con pan especial Bocadillo de sucedáneo de embutido con pan especial Postres lácteos bajos en proteínas
Almuerzo Cena	Sopa de verduras o de pasta “especial” Ensaladas Verduras Pan “especial”

	Pastas italianas especiales Sucedáneos de huevo sin fenilalanina Dulces preparados sin fenilalanina, gelatina, agar-agar, cereales o frutos secos. Frutas Helados sin leche Suplemento proteico
Bebidas	Café Té Bebidas carbónicas "Colas" Gaseosa sin aspartamo Zumos comerciales sin leche ni aspartamo
ESPECIES	Sal Pimienta Hierbas aromáticas Vinagre Mostaza en polvo

### Seguimiento del paciente con hiperfenilalaninemia

El éxito del tratamiento depende del seguimiento minucioso y del apoyo continuo a los familiares de los niños afectos. La frecuencia y tipo de controles debe ser individualizado en cada caso, pero el uso sistemático de un protocolo ayuda a conseguir el mejor control posible de los pacientes.

- Controles de fenilalanina y tirosina, inicialmente semanales, con disminución progresiva de la periodicidad tras estabilización inicial de los niveles. Durante la infancia es conveniente mantener los controles mensuales y en el adulto practicarlos por lo menos cuatro veces al año.
- Control antropométrico. Peso, talla y perímetro craneal son los mejores indicadores del estado de nutrición de los pacientes y excepto en situaciones excepcionales resultan ser suficientes a la largo de la infancia.
- Control del desarrollo intelectual. Permite comprobar la respuesta al tratamiento y además permiten detectar precozmente cualquier disfunción que, debida o no a la hiperfenilalaninemia, pueda ser corregida mediante el adecuado tratamiento.
- Controles bioquímicos se limitarán a los mismos que cualquier niño normal si se realiza un tratamiento dietético correcto. Si la colaboración familiar o del niño no es adecuada se controlarán los valores de proteínas totales, albúmina, hierro, vitamina B12, ácido fólico, y selenio fundamentalmente.
- Control de la mineralización ósea. La densitometría ósea por ultrasonidos es sencilla e inocua y permite la monitorización de la mineralización ósea a lo largo de la infancia de estos niños sometidos a una dieta de "riesgo" para osteopenia-osteoporosis. Puede iniciarse a partir del año de vida y repetirse regularmente cada 12 - 24 meses en función de la evolución.
- En los niños con defecto de cofactor, control de niveles de HVA, 5HIAA y folato en LCR (trimestral inicialmente, semestral ó anual posteriormente), en los niños con déficit de cofactor.
- Control de la calidad de vida relacionada con la salud. Una evaluación en la época de lactante, preescolar, escolar, adolescente y adulto, permite identificar la respuesta global al tratamiento con más sensibilidad y especificidad que la mayoría de los marcadores biológicos utilizados.



- Control de las mujeres afectas de hiperfenilalaninemia. Es imprescindible mantener el contacto con las pacientes o sus familiares de todas las mujeres que debido a sus niveles de fenilalanina plasmáticos deben retomar un control clínico y dietético especial, cuando planeen tener descendencia.