



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Grado en Nutrición Humana y Dietética

Trabajo de Fin de Grado

**Cuando la dieta es
imprescindible: actualidad en
fenilcetonuria y propuesta de
dietas**

Curso académico 2017-2018

Presentado por:

Nuria Ortiz Gómez

Tutelado por:

María Teresa Agapito Serrano

Valladolid, 18 de Junio de 2018

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
JUSTIFICACIÓN	4
OBJETIVOS	4
DISEÑO Y METODOLOGÍA.....	5
CONTEXTO	6
DESARROLLO	7
1. Aminoacidopatías.....	7
2. Prevalencia de las aminoacidopatías	7
3. Importancia del cribado neonatal.....	8
3.1 Cribado neonatal en España.....	9
4. Fenilcetonuria	9
4.1 Historia de la enfermedad	12
4.2 Diagnóstico y evolución	13
4.1 Características genéticas.....	15
4.2 Características clínicas	16
4.3 Tratamiento dietético y farmacológico.....	19
4.4 Variación a de las necesidades lo largo de la vida	26
5. Propuesta de dietas.....	34
5.1 Clasificación de alimentos según su valor biológico	34
5.2 Cálculo exacto de la cantidad de fenilalanina	35
5.3 Método de equivalentes o intercambios.....	35
5.4 Nueva propuesta de dieta	35
CONCLUSIONES E IMPLICACIONES	38
AGRADECIMIENTOS	39
BIBLIOGRAFÍA	40
ANEXO 1. FÓRMULAS INDUSTRIALES PARA FENILCETONURIA	45
ANEXO 2. CLASIFICACIÓN DE ALIMENTOS SEGÚN CONTENIDO EN FENILALANINA	50
ANEXO 3. TABLA DE RACIONES Y EQUIVALENTES	51
ANEXO 4. PROPUESTAS DE DIETAS.....	56



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Clasificación de las hiperfenilalaninemias	14
Tabla II. Recomendaciones séricas de fenilalanina.	26
Tabla III. Pauta para modificar el aporte de fenilalanina.....	33
Tabla IV. Fórmulas especiales para la fenilcetonuria	45
Tabla V. Fórmulas o módulos libres aprotéicos.....	49
Tabla VI. Clasificación de alimentos según su contenido en fenilalanina.....	49
Tabla VII. Alimentos permitidos en la fenilcetonuria.....	50
Tabla VIII. Alimentos controlados en fenilcetonuria.....	54
Tabla IX. Necesidades nutricionales	56

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de aminoacidopatías.....	8
Figura 2. Rutas catabólicas de la fenilalanina y la tirosina	10
Figura 3. Función de la tetrahidrobiopterina en la reacción de la fenilalanina hidroxilasa	11
Figura 4. Rutas alternativas para el catabolismo de la fenilalanina en la fenilcetonuria.....	11
Figura 5. Consecuencias clínicas de la fenilcetonuria	17
Figura 6. Consecuencias neurológicas de la fenilcetonuria.....	18
Figura 7. Síntesis y reciclaje de BH ₄	19
Figura 8. Función de la enzima fenilalanina amonio liasa	22
Figura 9. Estructura química del aspartamo.....	28
Figura 10. Protocolo de lactancia en fenilcetonuria.....	57



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

DHA	Ácido docosahexaenoico
DHPR	Dihidropterina reductasa
AA	Ácido araquidónico
CI	Cociente Intelectual
HFA	Hiperfenilalaninemia
MSUD	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
PAH	Fenilalanina hidroxilasa
PAL	Fenilalanina amoniaco liasa
PKU	Fenilcetonuria
PUFAs	Ácidos grasos poliinsaturados
VCT	Volumen calórico total

RESUMEN

La fenilcetonuria es un error innato del metabolismo, que implica una deficiente degradación del aminoácido fenilalanina, con su consiguiente acumulación y toxicidad neurológica. El tratamiento principal de éste fenómeno es una restricción dietética del aminoácido en cuestión de por vida, pero los aspectos psicológicos y sociales no deben olvidarse, así como los nuevos tratamientos disponibles.

PALABRAS CLAVE: aminoacidopatía, fenilalanina, fenilcetonuria, error innato del metabolismo

ABSTRACT

Phenylketonuria is an inborn error of metabolism, which implies a deficient degradation of the amino acid phenylalanine, resulting in its accumulation and neurological toxicity. The main treatment of this phenomenon is a dietary restriction of the amino acid in question lifelong, but the psychological and social aspects must not be forgotten, as well as the new treatments available.

KEY WORDS: aminoacidopathy, phenylalanine, phenylketonuria, inborn error of metabolism



JUSTIFICACIÓN

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad provocada la actividad deficiente de la enzima fenilalanina hidroxilasa, provocando una acumulación del aminoácido fenilalanina. El gran problema son las consecuencias a nivel neurológico asociadas. A pesar de sus terribles efectos hace apenas unas décadas que se ha identificado la causa de esta condición, y se ha establecido la necesidad de una detección temprana y de un tratamiento dietético adecuado.

Sin embargo, la verdadera dificultad es la adherencia a la dieta. Por ello, todas las nuevas investigaciones, desarrollo de productos y planteamientos de menús están enfocados resolver esta cuestión. El camino no ha hecho más que empezar.

El desarrollo de este tema, íntimamente relacionado con la nutrición y la dietética, es posible gracias a la adquisición de las siguientes competencias generales adquiridas en el Grado, entre otras:

- CG.2.2. Conocer, valorar críticamente y saber utilizar y aplicar las fuentes de información relacionadas con nutrición, alimentación, estilos de vida y aspectos sanitarios
- CG.3.3. Elaborar, interpretar y manejar las tablas y bases de datos de composición de alimentos.
- CG.4.2. Integrar y evaluar la relación entre la alimentación y la nutrición en estado de salud y en situaciones patológicas.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es múltiple:

1. En primer lugar, realizar una búsqueda bibliográfica actual sobre la fenilcetonuria.
2. Por otro lado, proponer unas listas de alimentos clasificadas según el tipo de alimento y su contenido en fenilalanina.
3. Finalmente, proponer una dieta para cada grupo de edad, con esas tablas creadas.



DISEÑO Y METODOLOGÍA

Dicho trabajo comenzó siendo inicialmente una búsqueda bibliográfica sobre la fenilcetonuria, y una puesta al día sobre la materia en cuestión. Como estudiante de Nutrición Dietética, me interesaba especialmente la aplicación de la dietética en esta enfermedad. Como únicamente encontraba recomendaciones dietéticas generales, o menús para edades y situaciones concretas, me propuse como objetivo adicional proponer una dieta para cada una de las etapas de la vida. Para ello he aunado las recomendaciones de profesionales de la salud en temas de variedad de dietas, y he tomado como referencia guías clínicas extranjeras, para realizar una correcta planificación.

La búsqueda bibliográfica sobre la fenilcetonuria se realizó introduciendo en bases de investigaciones biomédicas –Pubmed, Chochrane library plus, Chochrane library, MedGen y OMIM principalmente– introduciendo los términos ‘fenilcetonuria’, ‘PKU’, ‘fenilalanina’, ‘fenilalanina hidroxilasa’, ‘PAH’ y sus correspondientes versiones en inglés, pues es la principal lengua de transmisión de conocimientos médicos. Debo destacar que se ha prestado especial importancia tanto a los artículos más recientes, en especial los últimos cinco años; y los más relevantes, centrándome en aquellos cuyas conclusiones estaban basadas en estudios con seres humanos.

También he consultado bibliografía especializada proporcionada por el Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias de Burgos (CREER). Debo mencionar también la valiosa ayuda y la información proporcionada la Dra. Ana Morais López, experta en nutrición pediátrica del Hospital Universitario La Paz (Madrid); y por el Dr. Carlos Alcalde Martín, especialista del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid), que además me permitió asistir a consultas médicas con pacientes fenilcetonúricos.

Por otro lado, la calibración de las dietas se ha realizado con el programa Odimet®, del que posteriormente comentaré algunas características.



CONTEXTO

La principal limitación que implica este trabajo es que, al tratarse de una enfermedad rara, el número de sujetos en algunos estudios es muy escaso, y sería necesario un equipo experto en esta condición. Además, el tratamiento nutricional desde el nacimiento se ha iniciado hace apenas unas décadas.

Sin embargo, al tratarse de una enfermedad con graves consecuencias si no se trata, forma parte del cribado neonatal en España y la detección temprana nos permite diagnosticar ya la hiperfenilalaninemia (HFA) desde el principio de la vida. Aparte de estas novedades diagnósticas, la variedad de alimentos y fórmulas especiales disponibles en el mercado es cada vez más amplia.

Por otra parte, debo indicar que no todos los programas de realización de dietas proporcionan información sobre el tipo de aminoácidos, algo esencial es esta patología. Finalmente, encontré el programa Odimet®, que sí ofrecía ésta información y es utilizado por los médicos en la realización de las dietas. En adición, tiene la ventaja de ser un producto online gratuito que ofrece información sobre el contenido en fenilalanina, proporcionado el Ministerio de Sanidad y Consumo (Tabla de Composición de Alimentos Españoles) y de laboratorios médicos. Sin embargo, la información sobre micronutrientes es incompleta en algunos casos.

DESARROLLO

Antes de entrar de lleno en el tema de la fenilcetonuria y las diferentes estrategias nutricionales de la dieta, debemos hacer un inciso sobre qué son las aminoacidopatías y cómo se realiza su detección en la actualidad.

1. Aminoacidopatías

Las aminoacidopatías engloban a un conjunto de errores innatos del metabolismo, que es consecuencia de mutaciones en los genes. Ésto implica unas síntesis de enzimas y coenzimas anómalas, y con ello, una alteración de su función. En general se produce un defecto en el catabolismo, o en el transporte de los aminoácidos, que provoca la acumulación de sustancias tóxicas ⁽¹⁾.

Este exceso puede desembocar en la aparición de nuevas moléculas, derivadas de la utilización de otras vías alternativas para metabolizar el sustrato, o incluso menor síntesis o falta del producto final ⁽¹⁾.

Actualmente existen cientos de trastornos relacionados con la síntesis de aminoácidos, y las manifestaciones y la clínica es muy variada. A pesar de ello, podemos clasificar las aminoacidopatías según afecten al metabolismo o transporte de aminoácidos esenciales, o no esenciales, o relacionados con el ciclo de la urea. En particular, la fenilcetonuria se incluye dentro del primer tipo.

2. Prevalencia de las aminoacidopatías

Las aminoacidopatías pueden englobarse dentro del conjunto de las llamadas enfermedades raras. Para ser considerado como tal, deben afectar a menos de 1 habitante por cada 2.000. Aunque esta cifra puede parecer ínfima, se estima que del 6 al 8% de la población europea padece una enfermedad rara ⁽²⁾.

Es esta condición se denomina “paradoja de la rareza”, pues aunque cada enfermedad rara es en sí infrecuente, en conjunto afectan a una gran parte de la población. Algunos casos de prevalencia se encuentran en la Figura 1.



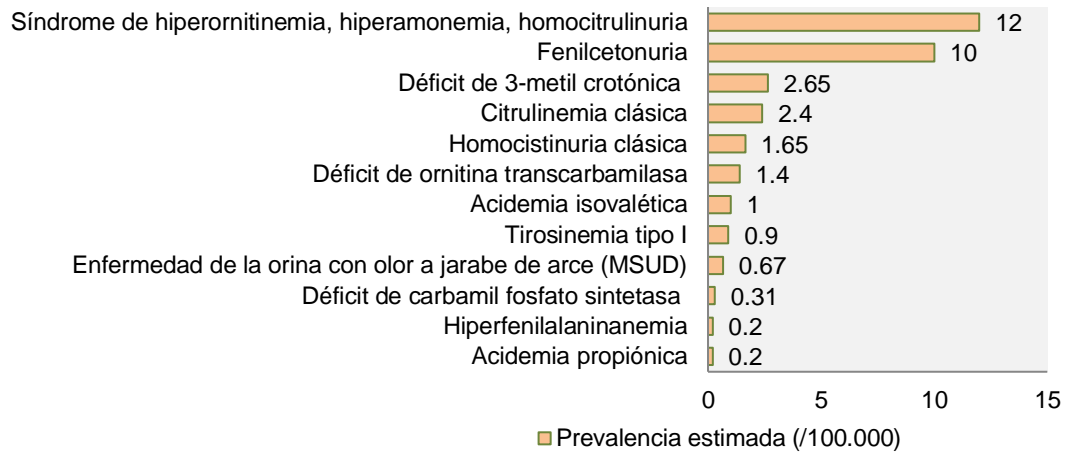


Figura 1. Prevalencia de aminoacidopatías. Prevalencias de algunas de aminoacidopatías expresada por 100.000¹, en orden decreciente.

Fuente: Elaborado en base a «Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos», Informes Periódicos de Orphanet, Serie Enfermedades Raras, Julio 2017, Número 2: Lista por orden de prevalencia decreciente o por número de casos publicados [consultado 20 ene 2018]. Disponible en: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia de las enfermedades raras por prevalencia decreciente o casos.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia%20de%20las%20enfermedades%20raras%20por%20prevalencia%20decreciente%20o%20casos.pdf)

Pero lo realmente importante es que la baja prevalencia supone un obstáculo en el conocimiento sobre la enfermedad, pues la presión social es menor y la relación coste/beneficio puede no convencer a las industrias. Además, la falta de fondos contribuye a una escasa investigación, y complica diagnóstico y tratamiento^{(2) (3)}.

3. Importancia del cribado neonatal

El screening neonatal es una actividad preventiva esencial del Sistema de Salud. Consiste en una serie de procedimientos que permiten identificar a sujetos enfermos o con factores de riesgo de estarlo. Estas pruebas deben de ser lo suficientemente específicas y sensibles para reducir al máximo los falsos negativos y los falsos positivos⁽⁴⁾.

En el caso de los errores innatos del metabolismo, la detección y el tratamiento precoces evitan los efectos neurológicos negativos y las comorbilidades asociadas⁽⁴⁾.

¹ En el caso déficit de 3-metil crotónica, MSUD, tirosinemia tipo I y fenilcetonuria hace referencia a la prevalencia al nacimiento. Los datos son estimaciones mundiales, excepto en el caso de la acidemia propiónica y de homocistinuria, donde los datos son europeos.

3.1 Cribado neonatal en España

Fue en el año 1968 en Granada donde se creó el primer programa de cribado neonatal de la mano de Federico Mayor Zaragoza y Magdalena Ugarte. Diez años después se amplió al resto del país con el Plan Nacional de Subnormalidad.

Actualmente, para que una determinada patología sea incluida en el programa de detección precoz, debe de cumplir con los criterios establecidos desde 1975 por el “Comitte on Screening for Inborn Errors of Metabolism, Genetic Screening: Programes, Principles and Research. National Academy of Sciencies, Washington DC.” ⁽⁴⁾.

Por ello, en junio del año 2013 se propuso la inclusión nacional de siete patologías en el sistema común de Sanidad, entre las que se encuentran dos aminoacidopatías, la acidemia glutárica tipo I y la fenilcetonuria ⁽⁵⁾. La cobertura de ésta última supera el 99% en el territorio español ⁽³⁾.

Posteriormente, cada Comunidad Autónoma decide si amplía o no esta lista. Concretamente, Galicia, Melilla y la Región de Murcia son las tres provincias en las que la lista de aminoacidopatías incluidas en el cribado neonatal es más amplia. Es por ello por lo que la detección de algunas enfermedades depende también del lugar de nacimiento, siendo este tema una preocupación para la Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias.

Por ser la fenilcetonuria una aminoacidopatía de obligatorio cribado en nuestro país, por la importancia de su detección para evitar consecuencias neurológicas, y por la cantidad de estudios e información disponible al respecto, me centraré en esta aminoacidopatía en concreto para conocer los tratamientos nutricionales y otros aspectos dietéticos y sociales de la misma.

4. Fenilcetonuria

La fenilcetonuria es el resultado de un error en el metabolismo de la fenilalanina. La fenilalanina es un aminoácido esencial, es decir, debemos ingerirlo a través de la dieta porque el cuerpo humano es incapaz de sintetizarlo. De esta molécula, una pequeña parte se utiliza para sintetizar



proteínas, y el resto se metaboliza en tirosina por acción de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH, EC 1.14.16.1). Es la primera enzima implicada en el metabolismo de la fenilalanina. Se trata de una oxidasa de función mixta, que por un lado cataliza la hidroxilación del sustrato y por otro reduce el O₂ (6). Todo ello se resume en la Figura 2.

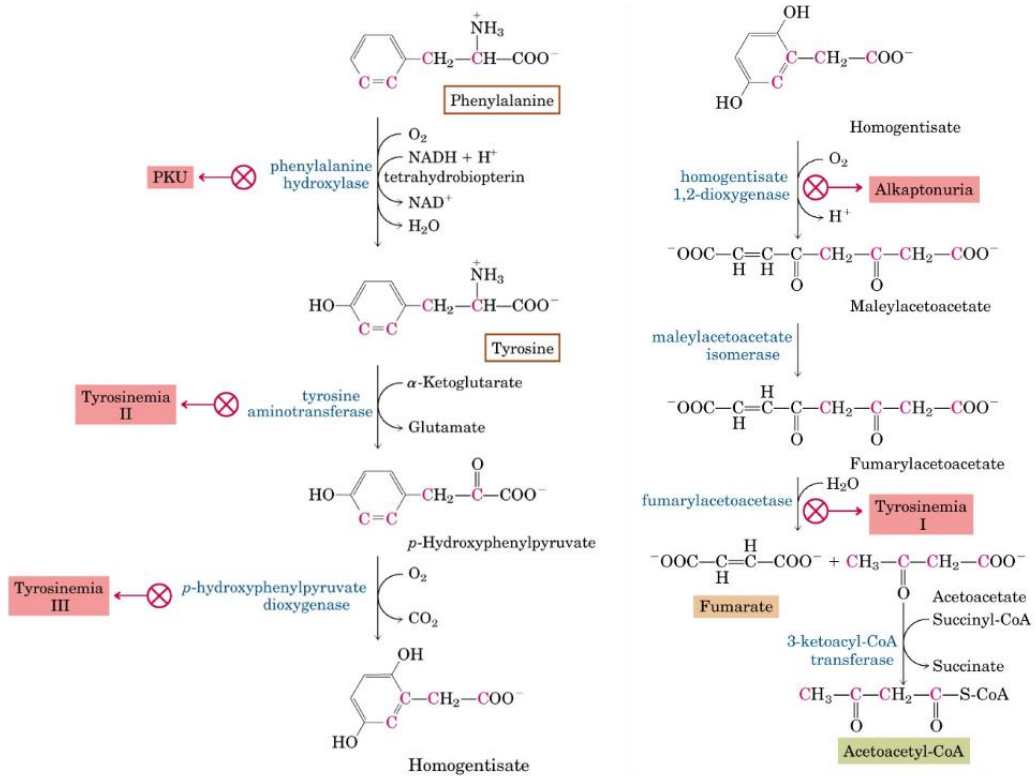


Figura 2. Rutas catabólicas de la fenilalanina y la tirosina. Defectos genéticos que afectan a las enzimas implicadas en estas rutas dan lugar a las enfermedades congénitas señaladas.

Fuente: imagen obtenida de David Nelson L, Michael Cox M. Lehninger Principios de Bioquímica. 5th ed. Barcelona: Ediciones Omega; 2009.

Además, es necesario el cofactor BH₄ (tetrahidrobiopterina), que al transportar los electrones del NADH al O₂, se oxida a BH₂ (dihidrobiopterina). La regeneración del cofactor requiere de la enzima dihidrobiopterina reductasa (DPHR, 1.6.99.7), dependiente de NADH (1) (6). Esta reacción se observa en la Figura 3.

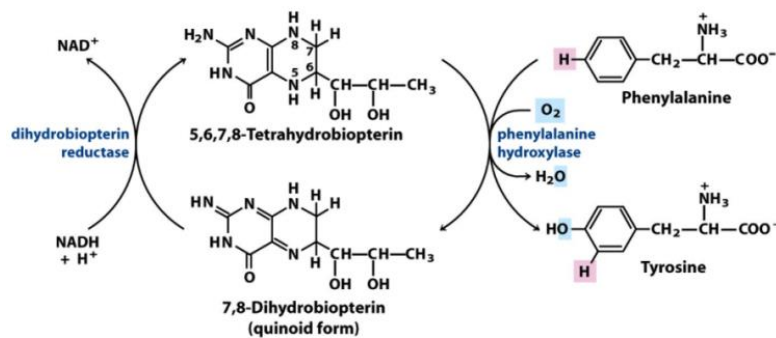


Figura 3. Función de la tetrahidrobiopterina en la reacción de la fenilalanina hidroxilasa. La coenzima BH₄ aporta los 2 hidrógenos que después formarán parte de la molécula de agua, regenerados después por la coenzima NADH + H⁺.

Fuente: imagen obtenida de David Nelson L, Michael Cox M. Lehninger Principios de Bioquímica. 5th ed. Barcelona: Ediciones Omega; 2009.

Por ende, la deficiencia de PAH o de cualquiera de las enzimas implicadas en la regeneración de BH₄ dará lugar a un estado de exceso de fenilalanina en sangre y líquidos corporales, así como ausencia de tirosina – y menor formación de los productos derivados –, con sus implicaciones. Por esta razón, la tirosina es un aminoácido semiesencial, pues en condiciones normales puede sintetizarse a través de fenilalanina, pero no en determinadas circunstancias, como la PKU ⁽⁶⁾.

Además de la acumulación del sustrato fenilalanina, ésta puede metabolizarse por vías alternativas, sintetizando fenilpiruvato –neurotóxico– por transaminación, que puede descarboxilarse o reducirse, formando fenilacetato o fenil-lactato, respectivamente ⁽⁶⁾ (Figura 4). Estos tres compuestos se denominan fenilcetonas ⁽⁷⁾.

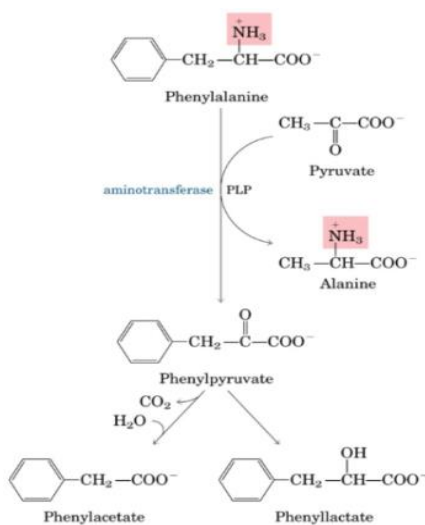


Figura 4. Rutas alternativas para el catabolismo de la fenilalanina en la fenilcetonuria. Las fenilcetonas se excretan por la orina, y el fenilpiruvato también se acumula en sangre y tejidos.

Fuente: imagen obtenida de David Nelson L, Michael Cox M. Lehninger Principios de Bioquímica. 5th ed. Barcelona: Ediciones Omega; 2009.

En condiciones normales la vía de la transaminación tiene una menor importancia, pues la afinidad de la transaminasa por la fenilalanina es baja, debido a una K_m de alto valor ⁽⁷⁾.

4.1 Historia de la enfermedad

Fue a inicios del siglo XX cuando se redescubrió la genética mendeliana, se introdujo el término de error congénito o innato del metabolismo, y se conoció el primer trastorno basado en esas leyes genéticas que producía la alteración de una ruta metabólica, la alcaptonuria ⁽⁸⁾.

Recobrando el tema de la fenilcetonuria, no podemos hablar de su historia sin mencionar a Asbjorn Folling. En 1934, este médico noruego examinó a dos niños que padecían retraso mental, cuya madre explicó que tanto su orina como su sudor tenían un extraño olor que recordaba a moho o a ratón mojado. Tras ello, Folling detectó que excretaban fenilacetato por estos medios, ya que su orina ácida se tornaba a un color verde al añadirle una solución de cloruro férrico ⁽⁹⁾. En ese momento, se conocería esa condición como 'enfermedad de Folling'.

Esa misma década, los datos recogidos por Penrose concluyeron que se trataba de una secuela de una herencia autosómica recesiva, e introdujo por primera vez el término 'fenilcetonuria'. Veinte años después, la abreviación PKU apareció en las revistas, y el método de detección de Folling seguía usándose en Europa y EEUU.

Los inicios de la intervención dietética comenzaron Goerge Jarvis, casi dos décadas después del descubrimiento de la fenilcetonuria, quien comprobó que la administración de fenilalanina no provocaba un aumento de tirosina en los afectados. Al mismo tiempo, el doctor Horst Bickel señaló a la fenilalanina como causante de esos efectos hiperactivos, y comprobó que una dieta baja en ese aminoácido mejoraba los síntomas ⁽⁹⁾. Actualmente, la restricción dietética continúa siendo el pilar del tratamiento.

Ya en la década de los 60 Robert Guthrie introdujo otra prueba para la detección de fenilalanina en todos los recién nacidos, una técnica rápida y económica. Consistía en colocar la muestra de sangre en una placa con argar y

con la cepa *Bacillus subtilis*, bacteria que no puede crecer en ausencia de fenilalanina. Si la concentración de fenilalanina es elevada en la muestra, el microorganismo no crecerá. Con este sencillo mecanismo convirtió a la PKU en el primer trastorno que se beneficiaba con un adecuado cribado neonatal ⁽¹⁰⁾.

Fue en 1980 cuando Lenke y Ley concluyeron que la PKU materna no tratada tiene mayor riesgo de embriopatía ⁽³⁾. Ya en 1983 se logró identificar y clonar el gen que codifica para la PAH. Las hiperfenilalaninemias que no respondían a la restricción dietética se relacionaron con una deficiencia del cofactor BH₄ de la mencionada enzima, y se denominaron 'HFA malignas' ⁽⁹⁾.

En la actualidad, la investigación se centra en conseguir nuevas terapias para la enfermedad, y mejorar las existentes, para potenciar la salud y la calidad de vida de los pacientes.

4.2 Diagnóstico y evolución

La fenilcetonuria debe diagnosticarse antes del décimo día de nacimiento –entre las primeras 24 y 72 horas–, mediante un pinchazo en el talón para la obtención de una muestra de sangre. La prueba se realiza entonces porque la PAH no está desarrollada con anterioridad ⁽⁷⁾ ⁽¹⁰⁾.

En el pasado se realizaba prueba de inhibición bacteriana de Guthrie, ya descrita ⁽⁷⁾. Actualmente la fenilalanina se mide mediante cromatografía líquida o espectrometría de masas, que tiene prácticamente un 100% de sensibilidad y especificidad ⁽³⁾.

Si no se realiza la prueba en el nacimiento, se habla de diagnóstico tardío –entre los 3 meses y los 7 años– o de PKU no tratada –en pacientes mayores de 7 años–. Éste último es típico de pacientes inmigrantes cuyos países de origen carecen de cribado neonatal ⁽¹⁰⁾.

Según los niveles de fenilalanina en sangre en el momento de diagnóstico, podemos establecer tres formas de hiperfenilalaninemia, que son fenilcetonuria clásica, hiperfenilalaninemia moderada e hiperfenilalaninemia clásica, cuyas características se recogen en la Tabla I.

Tabla I. Clasificación de las hiperfenilalaninemias. Cada concentración de fenilalanina sanguínea se asocia a una determinada tolerancia al aminoácido, dependiente de la actividad residual de la enzima PAH.

Hiperfenilalaninemia	Fenilalanina en sangre	Tolerancia a fenilalanina	Actividad residual de PAH
Fenilcetonuria clásica	> 600-1.200 $\mu\text{mol/L}$ (> 10-20 mg/dL)	<350-400 mg/día	<5%
HFA moderada	360-600 $\mu\text{mol/L}$ (6-10 mg/dL)	400-600 mg/día	<10%
HFA benigna o leve	< 360 $\mu\text{mol/L}$ (< 6 mg/dL)	No requieren restricción dietética de fenilalanina	10%-35%

Fuente: elaborado en base a la información disponible en Sandrujo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedades metabólicas hereditarias. 3th ed. Madrid: Editorial Ergon; 2010.

Cuando el origen es un déficit de BH₄, la hiperfenilalaninemia es también moderada pero con concentraciones plasmáticas variables. Hay que destacar que la PKU puede ser transitoria –en prematuros, hijos de madres fenilcetonúricas–, o adquirida –secundaria a infecciones, insuficiencia renal o hepática o drogas que inhiben la BH₄–⁽³⁾.

El resultado será negativo si el nivel de fenilalanina en sangre es <150 $\mu\text{mol/L}$ (<2.5 mg/dl). En caso contrario se realizará un diagnóstico diferencial, que incluye:

- Determinación de aminoácidos en sangre, con normalidad de todos ellos sumada a hipotirosinemia e hiperfenilalaninemia.
- Valoración de pterinas (neopteterina y biopterina) y metabolitos de fenilalanina en orina. Después, si se confirma el déficit de BH₄, la determinación de pterinas y neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo permite distinguir entre formas graves y leves.

Todo diagnóstico debe de realizarse antes de tratamiento dietético, y aportará la suficiente información para evitar el diagnóstico enzimático y genético.

Otra de las opciones de valoración es el diagnóstico prenatal. Lo más habitual es que se realice a los hermanos del afectado, o a hijos de portadores. Puede realizarse mediante extracción del líquido amniótico en las semanas 15-16 de gestación, o mediante biopsia corial en las semanas 10-12. Como ambas son técnicas invasivas que implican un riesgo de mortalidad fetal, hay que



evitar que familiares lejanos del afectado se angustien con las ínfimas posibilidades ⁽³⁾.

El diagnóstico prenatal es una opción libre, relacionada con la controvertida decisión de aborto a la que los padres podrían acogerse. En caso de conflicto ético con esta opción, podría optarse por la fecundación *in vitro* y el diagnóstico genético preimplantario de los embriones ⁽³⁾.

Aunque, como hemos visto, el diagnóstico de éste error metabólico se realiza al inicio de la vida, o incluso antes, pero también puede realizarse en adultos. Esto ocurre cuando no se realizó un diagnóstico durante la niñez o debido a que esa forma clínica leve aun no fue descrita ⁽³⁾.

Tras el diagnóstico, la evolución del paciente está supeditada al seguimiento ambulatorio de varias áreas (tolerancia y concentración sanguínea de fenilalanina, control nutricional y neurológico). La frecuencia dependerá de la edad, de cambios en los tratamientos y en su vida diaria (como cambios de trabajo, de escuela, embarazo...) ⁽¹¹⁾.

4.1 Características genéticas

La fenilcetonuria es una enfermedad monogénica, pues es el resultado de mutaciones en el cromosoma 12 humano (región 12q22-24.1), que provoca un defecto en la actividad de la enzima PAH. Dicho gen fue identificado por clonaje funcional, pues ya se conocían las características bioquímicas de esa enzima ⁽³⁾.

Debido a la herencia recesiva de la enfermedad, son necesarias dos copias mutadas para su expresión. Implica también que los individuos portadores son clínicamente indistinguibles de los no afectados. Por ello, puede ser útil un estudio genético en descendientes o hermanos de los afectados, pues el 2% de la población es portadora del gen.

Actualmente se conocen más de 500 mutaciones responsables y más de 1000 variables genéticas de la PAH (consultado 16 abr 2018 en www.biopku.org) existiendo una gran relación entre el genotipo y el fenotipo bioquímico expresado ⁽⁹⁾, aunque existen otros factores responsables del fenotipo final. El estudio molecular de la fenilcetonuria, el conocimiento de las



mutaciones responsables, aunque no es esencial tiene muchas utilidades, como son ⁽³⁾:

- Realizar un diagnóstico prenatal o confirmar el diagnóstico
- Conocer portadores del gen y la relación genotipo-fenotipo
- Predecir la efectividad de algunos tratamientos, como el grado de respuesta a BH₄ en la mayoría de los casos

Además, gracias a los estudios genéticos sabemos que las variaciones más comunes de la 'fenilcetonuria clásica', la más severa, son c.1222C>T y c.1066-11G>A. En concreto, este fenotipo es más típico de Europa del Este, mientras que la Europa mediterránea predomina las formas más leves y muy heterogéneas. Por su parte, la hiperfenilalaninemia causada por déficit de BH₄ abarcan únicamente el 1-2% de los casos, siendo más frecuentes en Turquía, oriente Medio y Asia ⁽⁹⁾.

En definitiva, a medida que avance la genética molecular aplicada a la medicina, nuestra comprensión sobre la fenilcetonuria será mayor, y permitirá mejorar tanto las terapias como los diagnósticos actuales.

4.2 Características clínicas

Hay que diferenciar por un lado las características clínicas de la PKU clásica, y por otro las consecuencias derivadas del déficit del cofactor.

4.2.1 Consecuencias de la fenilcetonuria clásica

En los seres humanos, la fenilalanina es el precursor de la síntesis de tirosina, necesaria para la formación de catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina), melanina, y de los residuos de tirosina incluidos en la tiroglobulina. El déficit de fenilalanina, y por ende de sus productos, definirá las características clínicas de la fenilcetonuria ⁽⁷⁾, resumidas en la Figura 5. Posteriormente me centraré en explicar la clínica neurológica, por sus graves consecuencias.

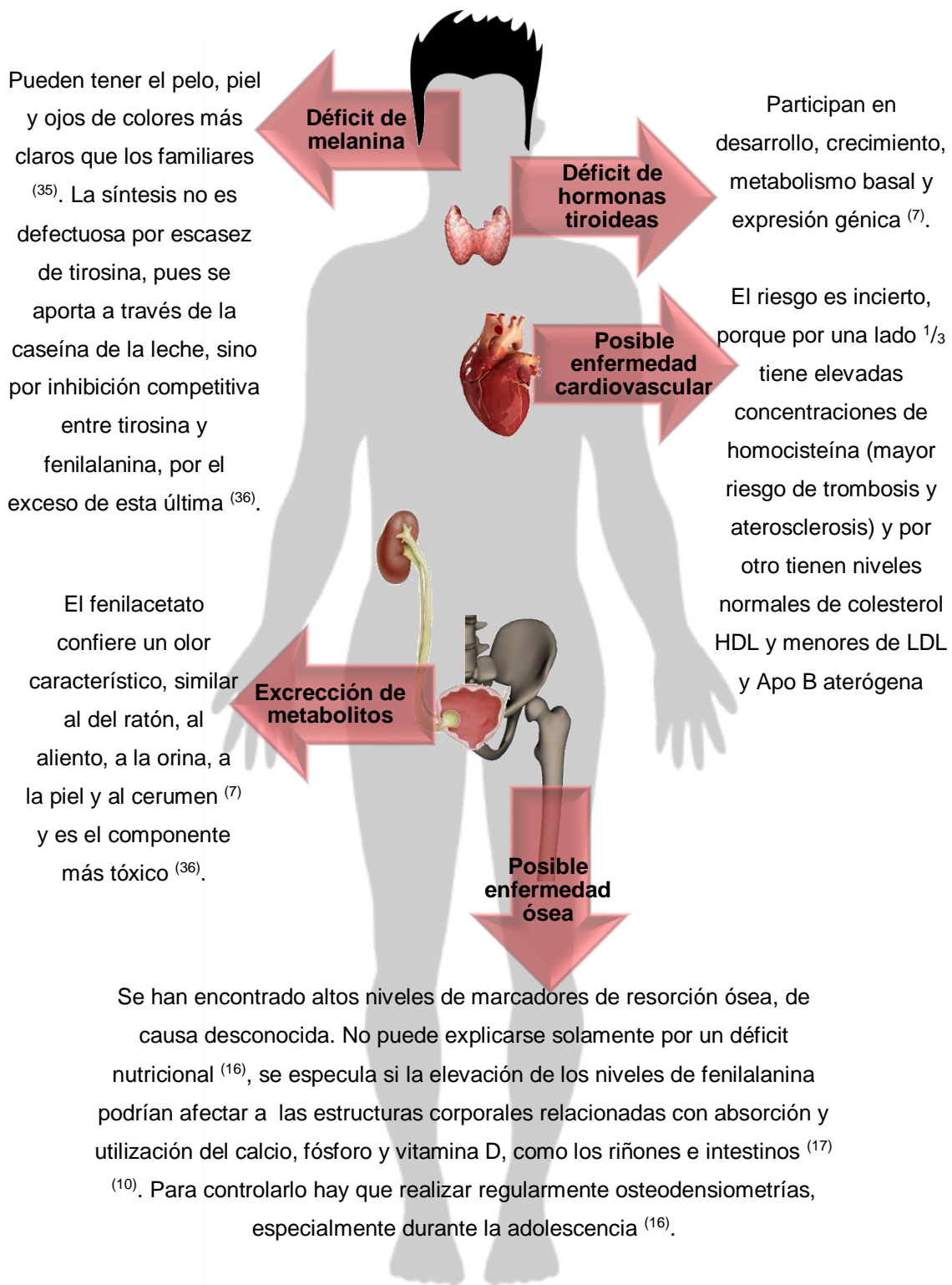


Figura 5. Consecuencias clínicas de la fenilcetonuria. Los efectos de la enfermedad son variados, y no todos ellos están claros aún.

Fuente: elaboración propia, a partir de las fuentes citadas.

Respecto a la clínica neurológica, ésta se presenta cuando se supera el umbral considerado neurotóxico para la fenilalanina, de 360-600 $\mu\text{mol/L}$ en sangre. Cuando la concentración es tan elevada compite a nivel cerebral con el

transporte de aminoácidos libres (leucina, isoleucina, valina, tirosina, triptófano y lisina) ⁽¹²⁾. Provoca así una depleción de neurotransmisores (dopamina, serotonina), con el consiguiente menor volumen de estructuras cerebrales y fallos en la sinapsis neuronal ⁽¹³⁾.

En general se ha asociado la fenilcetonuria con una mayor prevalencia de comorbilidades neuropsiquiátricas, como trastornos de ansiedad, discapacidad intelectual y depresión: disminuyendo en adultos jóvenes, con más posibilidades de una diagnóstico temprano ⁽¹³⁾. En la Figura 6 resumo las diferentes consecuencias según la edad de tratamiento.

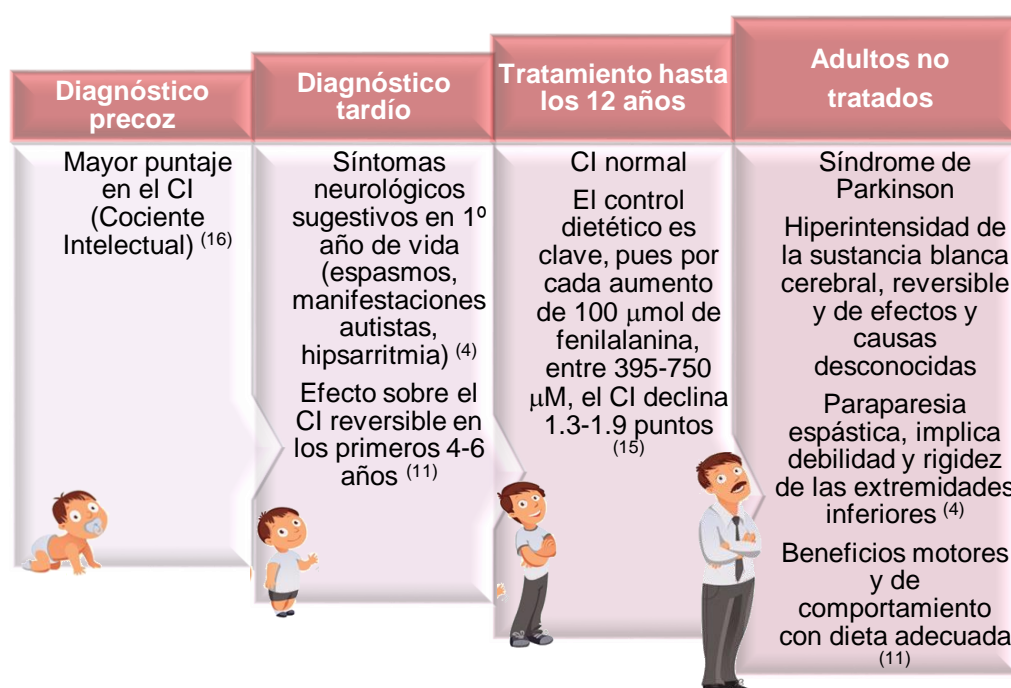


Figura 6. Consecuencias neurológicas de la fenilcetonuria. Los efectos neurológicos de la PKU aumentan en gravedad junto con la edad de diagnóstico y tratamiento.

Fuente: elaboración propia, a partir de la información de la fuentes citadas.

En definitiva, si no se instaura una dieta adecuada, el paciente con PKU padecerá un retraso mental, que en general reduce la esperanza y la calidad de vida. De hecho, si esta deficiencia enzimática no se trata, el deterioro cognitivo puede incluso provocar la muerte ⁽¹¹⁾.

4.2.2 Consecuencias del déficit de BH₄

Por otro lado, si el defecto reside en la reconversión de la BH₄, al ser también cofactor de otras enzimas, se afecta además el metabolismo de la tirosina y del triptófano, precursor de serotonina y melatonina ⁽⁷⁾ (Figura 7).

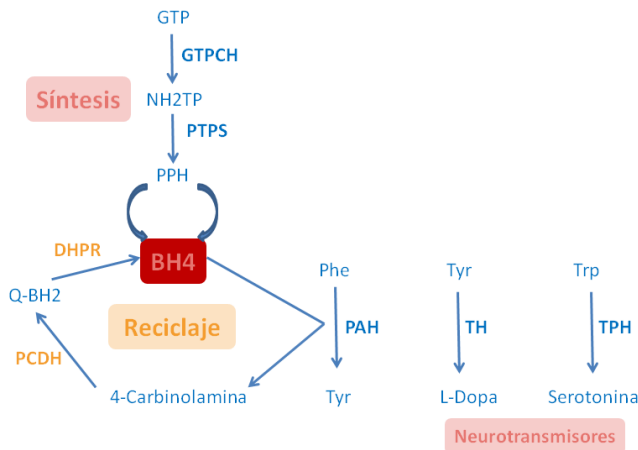


Figura 7. Síntesis y reciclaje de BH₄. El cofactor BH₄ interviene en hidroxilación de aminoácidos aromáticos, precursores de neurotransmisores.

Fuente: imagen disponible en <https://www.guiametabolica.org/ecm/defecto-s-tetrahidrobiopterina-bh4/info/defectos-tetrahidrobiopterina-bh4> [consultado 1 mar 2018]

4.3 Tratamiento dietético y farmacológico

El pilar fundamental del tratamiento es una dieta controlada en fenilalanina, prácticamente vegetariana, junto a sustitutos especiales exentos de dicho aminoácido. Más concretamente, la dieta debe basarse en los siguientes puntos ⁽¹⁴⁾:

- Eliminación de los alimentos con alto contenido proteico –como son la carne, el pescado, las nueces y semillas, la soja, los productos lácteos, los huevos y el pan común– ⁽¹²⁾.
- Uso libre de aquellos que contengan cantidades mínimas de fenilalanina –azúcares, grasas, ciertas frutas y verduras–.
- Sustitutos proteicos exentos de fenilalanina. A pesar de que una reciente revisión sistemática de la Cochrane no ha encontrado suficientes datos que apoyen su uso, no implica que no los haya, por lo que se siguen promoviendo para satisfacer las necesidades proteicas ⁽¹⁵⁾.
- Ingesta controlada de alimentos que contienen cantidades moderadas de fenilalanina, como la patata y los cereales.

Para llevar a cabo este tipo de dieta, es necesario un adecuado asesoramiento dietético que forme en cuestiones nutricionales a las familias.

Las diferentes estrategias para controlar la cantidad de fenilalanina ingerida se explicarán más detalladamente en el punto 5.

Los restantes tratamientos básicos –suplementos proteicos y de tirosina–, y otros adicionales actualmente utilizados o aun en desarrollo, los trataremos a continuación.

4.3.1 Sustitutos proteicos (suplementos de L-aminoácidos)

Como las fuentes proteicas contienen también fenilalanina, para alcanzar las recomendaciones de aminoácidos hay que recurrir a productos exentos de este aminoácido. Actualmente se utilizan mezclas de aminoácidos elementales, pero originalmente se eliminaban los tres aminoácidos aromáticos con carbón, y después se añadían de nuevo tirosina y triptófano ⁽⁷⁾.

Lo ideal es distribuir estos productos en al menos 3 dosis diarias, para evitar las fluctuaciones de fenilalanina, cuyos efectos aún se desconocen. Además, las grandes tomas individuales aumentan su oxidación ⁽¹⁰⁾.

Con el tiempo se ha intentado mejorar su sabor amargo, aumentar el número de presentaciones y variar su composición nutricional ⁽¹²⁾. A pesar de que su oferta es cada vez mayor –algunos ejemplos para las diferentes etapas de la vida se indican en el Anexo 1 (Tabla IV y Tabla V) –, la ampliación de la gama de productos en el mercado implica es un arma de doble filo. Por un lado, el aumento de la variedad permitirá elegir entre varios productos, pudiendo mejorar el cumplimiento de la dieta; sin embargo esto puede complicar la ingesta de la dieta equilibrada por una mala elección del producto. Por ejemplo, una variación de grasas ⁽¹⁶⁾, o no suplementar los sustitutos para mejorar su sabor ⁽¹⁷⁾.

En relación a los micronutrientes, se especula también si la cantidad de vitamina A, liposoluble, presente en los suplementos, realmente se absorbe, pues los estos suplementos no suelen consumirse con lípidos ⁽¹⁶⁾.

Otras desventajas de estos productos es que su elevada osmolaridad causa malestar intestinal, su acidez se asocia a caries, y se relacionan con proteinuria y menor filtración glomerular ⁽¹⁰⁾.

Hay que tener en cuenta, que como todo producto tomado en exceso, puede contribuir a la obesidad ⁽¹⁶⁾. Aunque es cierto que se ha observado un aumento de estos pacientes con sobrepeso, algunos estudios no encontraron diferencias con la población general ⁽¹⁰⁾. Éste de uno de los problemas que la nutrición puede generar, al igual que el rechazo de los alimentos especiales, o no alcanzar los objetivos propuestos ⁽³⁾.

4.3.2 Suplementos de tirosina

Como ya se ha indicado anteriormente, el aminoácido tirosina deriva de la fenilalanina, y es indispensable para la formación de dopamina y noradrenalina. Por ello, en estos pacientes se ha convertido en un aminoácido esencial y se añade a las fórmulas especiales para la PKU (generalmente un 9-11% de la fracción proteica) ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾.

El problema en la fenilcetonuria es que, por un lado, puede haber una menor formación de tirosina, y además, los altos niveles de fenilalanina en sangre dificultan su absorción a nivel cerebral, con la consiguiente afectación neuropsicológica ⁽¹⁸⁾. A pesar de que actualmente no se dispone de suficiente evidencia científica sobre la efectividad de los suplementos de tirosina, existen varios motivos para suponer que pueden mejorar el rendimiento neuropsicológico ⁽¹⁸⁾.

Por otro lado, al igual que ocurría con la vitamina A en los suplementos proteicos, aquí el conocimiento de la bioquímica aplicada a la nutrición también cobra importancia. La insolubilidad de la tirosina implica que toda aquella fórmula líquida que lo contiene deba agitarse previamente al consumo. En caso contrario, corremos el riesgo de no aportar la dosis necesaria ⁽¹⁷⁾.

4.3.3 Diclorhidrato de saproterina. Prueba de carga de BH₄.

El diclorhidrato de saproterina es un análogo sintético de la BH₄, cofactor de la PAH, que se administra por vía oral bajo el nombre comercial de KUVAN. Fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos en 2015, pues su suplementación puede beneficiar a los individuos con un defecto en la regeneración de la BH₄ ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁹⁾.

Este tratamiento permite reducir la concentración de fenilalanina circulante un 30%, y con ello aumentar la tolerancia proteica. Sin embargo, para responder al tratamiento, debe de mantenerse una actividad de PAH, al menos residual, lo que ocurre en la fenilcetonuria leve o moderada ⁽¹²⁾ ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁴⁾. También puede responder ella sujetos con PKU clásica, si su defecto radica en la baja afinidad de la enzima por su cofactor ⁽⁷⁾.

Para diferenciar a los individuos susceptibles de tratamiento, se debe de realizar una prueba funcional de sobrecarga BH₄, lo que se hace aproximadamente a la mitad de los diagnosticados en España ⁽²⁰⁾ ⁽¹⁹⁾. Consiste en la administración de una dosis de 20 mg/kg/día durante 24 o 48 horas, o semanas en otros países –mediante fórmula o polvo de huevo–, tras al menos tres días de alimentación normal. Después de ese periodo se recogen las correspondientes muestras de sangre y orina.

En los casos de fenilcetonuria sensible a la BH₄, el tratamiento se basará en la suplementación del cofactor unida a una dieta más relajada, y en pocas ocasiones permitirá incluso una alimentación normal ⁽²¹⁾. El primer paso tras recibir el tratamiento sería aumentar la proteína natural, y posteriormente reducir la fórmula de aminoácidos libres ⁽¹⁰⁾.

Desgraciadamente el coste del tratamiento es aun elevado, oscilando entre 6.000 y 94.000 € anuales, según el peso y la dosis oscilante de 5-20 mg/kg. Por ello es importante seleccionar adecuadamente a los pacientes que pueden responder, y comprobar su eficacia ⁽²²⁾.

4.3.4 Fenilalanina amoniaco liasa

En la naturaleza existe otra enzima que también degrada la fenilalanina, sin necesidad de ningún cofactor ni generando tirosina. Se trata de la fenilalanina amonio liasa (PAL) ⁽¹²⁾. Su función se observa en la Figura 8.

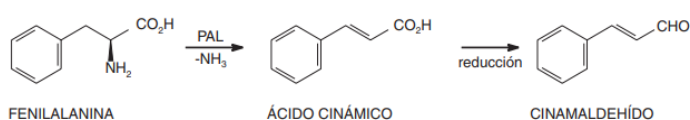


Figura 8. Función de la enzima fenilalanina amonio liasa. Conversión de fenilalanina en ácido cinámico y liberando amonio, catalizado por la enzima PAL.

Fuente: imagen disponible en <http://www.scielo.org.mx/pdf/acm/v76s4/v76s4a4.pdf> [consultado 30 abr 2018]

Como tiene una alta capacidad inmunogénica, no puede administrarse directamente. Debe hacerse recubriéndose de una capa glucídica de polietilenglicol (PEG), dando lugar a la formulación pegilada PEG-PAL.

Actualmente este producto en fase de estudio III, y ha conseguido una reducción hasta del 62% de la fenilalanina sanguínea ⁽¹²⁾ ⁽²³⁾. Controlando los efectos secundarios, en un futuro, podría ser una nueva terapia para cualquiera de los fenotipos implicados ⁽²⁴⁾.

4.3.5 Chaperonas farmacológicas

Las chaperonas son un conjunto de proteínas que contribuyen al plegamiento de otras proteínas. Cuando el efecto de una mutación es un defecto en la estructura enzimática, en condiciones sobreexpresión de chaperonas mejoran la actividad enzimática residual. En el caso de la fenilcetonuria, cuando deriva de la inestabilidad conformacional de la PAH, esta terapia podría ser de utilidad para quienes no responden al tratamiento con BH₄, que son la mayoría de los pacientes ⁽³⁾.

Actualmente la Universidad de Zaragoza está aún investigando esta posibilidad, y si consiguen su objetivo supondrá una gran mejora en la calidad de vida de todos aquellos que puedan beneficiarse de este tratamiento.

4.3.6 Aminoácidos neutros de cadena larga

La denominación de aminoácidos neutros de cadena larga incluye, a parte de la ya conocida fenilalanina, a los siguientes aminoácidos: triptófano, treonina, metionina, valina, leucina, isoleucina, histidina y tirosina.

Estos aminoácidos cobran una especial importancia en la PKU porque compiten con la fenilalanina por el transporte a nivel cerebral e intestinal, mejorando su tolerancia. Suponen así otra alternativa de tratamiento, combinándolos con proteína natural o con una dieta especial ⁽¹⁰⁾ ⁽¹²⁾ ⁽¹⁷⁾. Su mayor utilidad sería en personas incapaces de cumplir las recomendaciones nutricionales, pues en quienes ya las acatan el beneficio es menor ⁽¹⁷⁾.

Como ocurre en otras opciones de tratamiento dietético de la fenilcetonuria, aún es necesario seguir investigando la eficacia, dosis y tolerancia de estos preparados en niños y gestantes ⁽¹⁰⁾ ⁽¹²⁾.



4.3.7 Glicomacropéptido

El glicomacropéptido (GMP) es una proteína procedente del suero del queso, que no contiene aminoácidos aromáticos, entre los que se incluye al fenilalanina. Puede ser una alternativa a las mezclas de aminoácidos, siempre que se complemente con sus aminoácidos limitantes presentes en cantidades mínimas (arginina, histidina, leucina, triptófano e histidina) ⁽¹²⁾ ⁽¹⁷⁾.

Esta proteína tiene otras características, como estabilidad térmica y solubilidad en ácido, que las hace apropiadas para elaborar alimentos ⁽¹⁷⁾. Frente a las clásicas fórmulas de aminoácidos, presenta también otras ventajas ⁽¹⁰⁾ ⁽¹⁷⁾:

- Al tener mejor sabor, será más sencillo consumirlo varias veces al día, mejorando la retención proteica.
- Contiene aminoácidos neutros de cadena larga, con sus consiguientes beneficios.
- Permitiría reducir el aporte proteico a partir de aminoácidos elementales, del 80% al 30%.
- Promueve la saciedad postprandial, al reducir la hormona ghrelina

En otras palabras, el GMP es una esperanza para mejorar la adherencia a la dieta, pero de nuevo no ha sido aprobado ni en embarazadas ni niños ⁽¹⁰⁾.

4.3.8 Ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) tienen una función en el desarrollo neuronal, especialmente el ácido araquidónico (AA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Como las fuentes naturales de PUFAs omega 3 son una fuente de proteínas, si la dieta es inadecuada la ingesta de estas grasas también lo será. Es cierto que tanto el DHA y AA pueden obtenerse a partir de los ácidos α -linolénico y linoleico, respectivamente, pero en humanos esta síntesis a partir de los precursores es baja ⁽¹²⁾.

De hecho, uno de los motivos que pueden incentivar a la madre a decantarse hacia la lactancia materna es su contenido en estas grasas, pues tienen un efecto neuroprotector frente a las altas concentraciones de

fenilalanina en sangre ⁽¹⁶⁾. También puede incluirse en las fórmulas lácteas artificiales o a los sustitutos proteicos exentos de fenilalanina.

Aunque la fundamentación teórica abala el beneficio de su suplementación, no se han encontrado diferencias ni a nivel bioquímico ni funcional en niños suplementados frente a los no suplementados ⁽¹⁶⁾. Además, de momento se desconoce cuál es la dosis adecuada de suplementos de DHA en pacientes con fenilcetonuria y en embarazadas ⁽¹²⁾.

4.3.9 Terapia génica

En las últimas décadas la terapia génica ha permitido introducir genes funcionales de PAH en células de pacientes afectados. Únicamente se ha conseguido recuperar parcial y transitoriamente la actividad de la enzima. Sin embargo en modelos animales sí se ha conseguido introducir un sistema de hidroxilación de fenilalanina completo ⁽³⁾.

Parece ser que, según avance la ciencia médica y genética, los resultados podrán ser cada vez más efectivos y duraderos.

4.3.10 Abordaje psicológico

En el tratamiento de la enfermedad, no debemos olvidar también la esfera psíquica. Con el fin promover el conocimiento y la aceptación de la misma, se han iniciado diversas propuestas.

En éste sentido, el Hospital Sant Joan de Déu tuvo la idea de crear dos cuentos: la historia de “El capitán PKU” y “El pacto de los amigos PKU”. Ambos relatos permiten a los niños sentirse identificados y refuerzan la idea de que la fenilcetonuria es “*comer diferente pero hacer las mismas cosas*”, normalizando la dieta y mostrando que la integración es posible. Además, éste hospital ha participado en la creación de juegos y fichas de aprendizaje para enseñar la dieta a los más pequeños ⁽²⁵⁾.

Otra de las medidas para promover la educación dietética y el apoyo de otros compañeros han sido los campamentos para personas con PKU, promovidas por las asociaciones de familias. Sin embargo, estas actividades han demostrado ser útiles a corto plazo pero no a largo ⁽³⁾ ⁽¹⁷⁾.



Tampoco debemos olvidar el relevante papel de los padres en el manejo psicológico de la enfermedad. Es importante una buena comunicación con los hijos en temas de aceptación de la enfermedad, preocupaciones, relación con los compañeros y explicación de su condición, pues se han observado discrepancias de percepciones y actitudes entre padres e hijos ⁽²⁰⁾.

También los centros hospitalarios deben de responder a la variación de necesidades que se producen en las familias y estar preparados con los profesionales necesarios. Aunque inicialmente tanto hijos como padres prefieren hablar con semejantes (afectados o padres de afectados, respectivamente), con los años la necesidad de un nutricionista, psicólogo y doctor cobra más fuerza en los afectados ⁽²⁰⁾.

En definitiva, las necesidades de apoyo psicológico varían a lo largo de la vida, y habría que cubrir todas las áreas de apoyo para promover una mejor salud física, intelectual y social de este colectivo. Igualmente es necesaria refuerzo familiar, necesario para entender su enfermedad y poder explicarla a su entorno.

4.4 Variación a de las necesidades lo largo de la vida

4.4.1 Necesidades proteicas y de fenilalanina

Durante toda la vida, el objetivo general será mantener los niveles de fenilalanina dentro de unos rangos, que dependerán de las diferentes etapas de la vida, de las que luego hablaremos ⁽²⁶⁾. Estas etapas, junto con las concentraciones séricas de fenilalanina adecuadas, se encuentran en la Tabla II.

Tabla II. Recomendaciones séricas de fenilalanina. Los niveles de fenilalanina son más estrictos en situaciones en edades infantiles y durante el embarazo.

Etapas vitales	Fenilalanina sérica recomendada
Lactantes, preescolares (0-6 años), escolares (6-12 años) y gestantes	2-6 mg/dl (nivel sin efectos teratógenos o sólo mínimos)
Adolescentes (12-18 años) y adultos	2-10 mg/dl

Fuente: A Bélanger-Quintana, Campistol J, Stanescu S et al. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo [monografía en internet]. 2ª edición. Madrid: David Gil; 2018 [consultado 2 may 2018]. Disponible en: <https://ae3com.eu/wp-content/uploads/2018/01/protocolos-AECOM-2-ed.pdf>



Para alcanzar estas recomendaciones, debe de realizarse una monitorización sanguínea hasta alcanzar la recomendación individual. Para ello hay que realizar un registro dietético durante tres días, seguido de una prueba sanguínea donde se conocerá la concentración de fenilalanina y tirosina. La cantidad de fenilalanina ingerida será óptima si la concentración postprandial a las 2-4 horas es adecuada ⁽¹⁷⁾.

En las épocas de mayor crecimiento el ajuste del aminoácido se realiza con mayor frecuencia, semanalmente durante la lactancia y posteriormente cada 2-4 semanas. También hay que tener en cuenta que durante la fase luteínica tardía, los altos niveles de progesterona potenciarán el catabolismo proteico, y con ello los niveles sanguíneos de fenilalanina ⁽¹⁷⁾; al igual que ocurre tras el ayuno nocturno ⁽¹⁰⁾. Pero como norma general, las necesidades medias de fenilalanina para niños son de 14 mg/kg, y 9.1 mg/kg para adultos ⁽¹⁷⁾.

Las recomendaciones proteicas en sí son más superiores que superiores que las de la población normal, 2g/kg/día en menores de dos años y 3 g/kg/día en niños mayores de esa edad. Ya en adultos, excluyendo el embarazo, las necesidades de proteína son similares a las de la población en general ⁽¹⁴⁾.

Estas altas necesidades se deben a que los aminoácidos elementales o simples incluidos en la dieta no necesitan digerirse, y se absorben y oxidan más rápidamente. Al mismo tiempo su concentración varía más rápidamente y la retención de nitrógeno es menos eficaz ⁽¹⁰⁾. Por ello las necesidades proteicas proporcionadas a través de L-ámnoácidos aumentan un 40% ⁽¹⁰⁾.

Aunque podría pensarse que estas dietas hiperproteicas podrían provocar sobrecarga renal, no se desarrollan estos efectos a largo plazo. Por el contrario, un balance nitrogenado negativo sí empeoraría la situación metabólica ⁽³⁾.

4.4.2 Otros nutrientes y compuestos

En particular, los niños con fenilcetonuria ingieren una mayor cantidad de hidratos de carbono que su población homónima sana, y tienen menores niveles de colesterol plasmático ⁽¹²⁾.



Se ha observado además que los pacientes con fenilcetonuria que siguen la dieta recomendada, tienen baja ingesta de algunos micronutrientes (vitaminas B₂, B₆, B₁₂, A, E, y C, selenio, folato, hierro y zinc), así como carnitina y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, por lo que necesitarán orientación dietética y suplementación de por vida ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁶⁾. Por su parte el déficit de selenio y coenzima Q puede alterar el efecto antioxidante, relacionado con el envejecimiento. Por ello, deberían de aportarse antioxidantes a la dieta, como son la vitamina E y el selenio. ⁽¹⁶⁾.

Aunque los suplementos de aminoácidos contienen ya parte de los micronutrientes necesarios, pueden ser necesarios suplementos extra. La única excepción sería el folato, cuyo alto contenido en los suplementos da lugar a largo plazo a una sobrecarga de la que desconocen las consecuencias (10). Además, deben evitarse otras fuentes del aminoácido, como el aspartamo (E-951). Se trata de un edulcorante que contiene un 50% de fenilalanina (10) (Figura 9), que la libera por hidrólisis a nivel intestinal. Puede estar presente en alimentos o actuar como excipiente en medicamentos. Los alimentos que lo contienen pueden evitarse sin mayor problema, pero cuando no se puede disponer del medicamento sin aspartamo, la necesidad del mismo estará por encima de los requerimientos de fenilalanina ⁽¹⁰⁾.

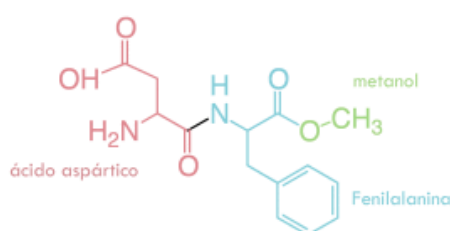


Figura 9. Estructura química del aspartamo. El aspartamo está formado por la unión de ácido aspártico y fenilalanina, unida a una molécula de metanol, formando un éster.

Fuente: imagen disponible en <https://aspartameffup.wordpress.com/2013/05/23/descricao/> [consultado 27 abr 2018]

Otra potencial fuente de fenilalanina es el edulcorante neotame, sin embargo su disponibilidad es muy limitada y tiene menos interés ⁽¹⁰⁾.

4.4.3 Adherencia a una dieta baja en proteínas

La adherencia a la dieta baja en proteína, clave del tratamiento dietético, es sin duda el gran desafío. Algunos estudios hablan de cifras del

88% de adherencia entre los 0-4 años, y a partir de los 5-12 años comienza a reducirse, cayendo estrepitosamente hasta el 33% en mayores de 30 años. A pesar de que las cifras son muy llamativas, son mejores resultados que los notificados con anterioridad ⁽²⁷⁾.

Podríamos pensar que, para atraer a los pacientes de nuevo hacia la dieta ideal, podríamos flexibilizar los objetivos de fenilalanina sanguínea, lo que permitiría una dieta más sencilla de cumplir. Sin embargo, paradójicamente las clínicas con un umbral objetivo mayor tenían más pacientes que no se adherían a la recomendación. Lo que sí se ha observado una correlación negativa entre la no adhesión a la dieta y la dotación de psicólogos y asistentes sociales ⁽²⁷⁾.

Hay que tener muy presente que una vez que se abandona la dieta, es difícil volver a ella, por lo que hay que evitar que esto ocurra ⁽¹⁷⁾. Para potenciar el seguimiento de la dieta, el apoyo y asesoramiento son más eficaces que las críticas ⁽¹⁰⁾.

Actualmente el seguimiento de los pacientes está a cargo de las unidades de seguimiento pediátricas, que controlan a los pacientes de todos los rangos de edad. La mayoría de ellas cuentan con equipos multidisciplinarios, muy por encima del resto de países europeos ⁽²⁰⁾. Lo ideal sería la creación de unidades de seguimiento para adultos para mayores de 16 o 18 años ⁽¹⁰⁾, pues el porcentaje de los mismos es cada vez mayor.

En otras palabras, la calidad de vida de estos pacientes está relacionada tanto con la aceptación de su condición y con el tratamiento recibido. Un estudio realizado en el año 2014 no detectó niveles anormales en la calidad de vida, siendo los pacientes con dietas menos restrictivas (con PKU leve o que reciben tratamiento con BH₄) los de mayores puntuaciones, como era de esperar debido a su régimen dietético más relajado ⁽²⁸⁾.

4.4.4 Lactantes y preescolares

Una vez conformado el diagnóstico, debemos plantearnos como iniciar la nutrición del recién nacido. Al principio son los padres quienes deben manejar el control nutricional, y posteriormente recaerá sobre los propios pacientes.

En el caso de que la madre optase por la lactancia artificial en detrimento de la materna, hay que tener en cuenta que las fórmulas comerciales contienen más fenilalanina. Una vez abandonada el tipo de lactancia seleccionada, las necesidades de fenilalanina se satisfacen mediante pequeñas cantidades de purés de frutas, verduras y arroz. Para controlar la cantidad a aportar, se han desarrollado listas de intercambios de fenilalanina, o puede optarse también por alimentos especiales bajos en proteína o fenilalanina.

En los primeros años de vida el cumplimiento de la dieta es alto, pues los padres ejercen un gran control sobre la alimentación, y no hay una presión externa por parte de los niños de la misma edad.

4.4.5 Escolares y adolescentes

Es importante que desde un principio conozca su enfermedad, y qué tipo de alimentos puede y no puede consumir. A medida y el niño se abre a nuevos círculos sociales y actividades, las preferencias gustativas se desarrollan paralelamente a las de sus compañeros, y desgraciadamente la neofobia alimentaria es frecuente en los niños ⁽¹⁰⁾.

Uno de los grandes problemas es el consumo de la fórmula de aminoácidos en el centro escolar, pues su aspecto es diferente, y su sabor y olor desagradables. La negativa a tomarla le privará de una fuente proteica a lo largo de la jornada. En adición, si no lo consumen potenciarán la sensación de hambre, pudiendo ingerir fenilalanina en exceso a través de un alto consumo de otros alimentos, ya sean prohibidos o no ⁽¹⁷⁾.

En concreto, la falta de cumplimiento es un gran problema en adolescentes. El umbral hemático fenilalanina permitido se supera gradualmente, desde un 50% al inicio hasta un 79% al final de esta etapa ⁽¹⁷⁾.

4.4.6 Gestantes

La concentración sérica de fenilalanina en la madre debe de reducirse si se prevé un embarazo, su concentración es el doble en la placenta. Si no se restringe la dieta, aumenta el riesgo de malformaciones congénitas cardíacas, y

la descendencia podría tener disfunción cerebral mínima, microcefalia, dismorfias fáciles y retraso del crecimiento intrauterino ⁽¹⁷⁾.

La concentración de fenilalanina objetivo en esta etapa, la mitad de su recomendación habitual, debería de alcanzarse desde 2 semanas hasta 3 meses antes del embarazo, según recomendaciones médicas. O como tarde a la 8ª semana, pues a las 5-8 semanas de gestación se desarrollan los sistemas nervioso y cardiaco ⁽¹⁰⁾ ⁽¹⁷⁾, incluso antes de que la mujer pueda saber que está embarazada.

En esta etapa los niveles de tirosina recomendados no se han establecido, pero sí los proteicos. Inicialmente se recomienda un ingesta proteína ≥ 70 g/día (~15 g/día adicionales), y de fenilalanina 6 mg/kg de peso, aumentado en los dos últimos trimestres del embarazo a medida que aumenta la síntesis proteica fetal y materna ⁽³⁾. Si la tolerancia del aminoácido en cuestión no aumenta en esta etapa, podemos sospechar que el hijo también padece fenilcetonuria ⁽¹⁰⁾.

En caso de que la madre se vea sometida a frecuentes vómitos o no sea capaz de consumir el volumen de suplemento de aminoácidos sin fenilalanina requerido, puede optarse por una gastrostomía ⁽¹⁰⁾. En relación a esas fórmulas proteicas, también hay quienes recomiendan que las niñas con dietas flexibles los mantengan en pequeñas dosis durante la época reproductiva, a pesar de no requerirlos, para conservar la aceptación del sabor. Sin embargo, esta afirmación no se ha demostrado ⁽¹⁰⁾.

4.4.7 Adultos

Quienes han sido diagnosticados a una edad temprana pueden tener una inserción escolar, laboral y social prácticamente normal ⁽²⁰⁾. Pero no por ello deben de abandonar la dieta, pues todavía carecemos de suficientes pruebas que señalen que es seguro interrumpirla ⁽¹⁰⁾. El manejo de la fenilcetonuria en general sigue siendo similar a lo largo de la vida, siempre adecuada a las necesidades y a los tratamientos farmacológicos.

Entre los adultos, los problemas que podemos encontrarnos son la falta de asistencia a los controles metabólicos y la suspensión de la dieta en etapas

anteriores. Aunque suelen intentar restablecerla, $\frac{2}{3}$ de ellos la abandona de nuevo antes del año. Una de las causas es la falta de efectos inmediatos que proporciona ⁽¹⁷⁾.

Para recuperar de nuevo los hábitos nutricionales adecuados, la Dra. Ana Morais propone una estrategia simple: pautar exactamente la dieta que el paciente necesite. No debe ser más limitada de lo imprescindible ni demasiado flexible, pues de nada servirá una pauta que incomode al paciente, suponga una carga excesiva o que no evite la HFA y sus consecuencias. ⁽¹⁰⁾.

4.4.8 Deporte

La práctica deportiva forma parte de cualquier plan saludable, y los pacientes con fenilcetonuria no son una excepción. Incluso favorece la integración en el entorno, promueve la socialización y mejora la autoestima ⁽²⁵⁾.

Si el paciente está bien controlado, no hay riesgos en la práctica de deportes, siempre que se aporte la ingesta calórica adecuada y que evitemos el catabolismo proteico. Sin embargo, no podemos recomendar un aumento de la ingesta proteica asociada al deporte de alto nivel porque aún no se ha estudiado esta condición en la PKU ⁽¹⁰⁾.

Si existiese un gran desgaste físico, la degradación proteica conllevaría un aumento de la concentración sanguínea de fenilalanina. Para evitarlo se deben tomar productos energéticos aptos proteicos previamente a la práctica deportiva, que proporcionará hidratos de carbono simples y lípidos, y evitará la degradación de proteínas ⁽²⁹⁾. Las opciones son variadas:

- Módulos industriales sin fenilalanina, disponibles en el Anexo 1
- Batidos caseros de fruta, de menor precio
- Bebidas isotónicas (Aquarius®), exceptuando las que contengan aspartamo, que generalmente son las opciones edulcoradas

4.4.9 Tratamiento de urgencia en las descompensaciones

Desde la perspectiva fisiopatológica, la fenilcetonuria es una de las enfermedades que, por sus propiedades tóxicas, se asocia a más crisis.

El catabolismo proteico antes mencionado, también puede ser consecuencia de situaciones de estrés (una intervención quirúrgica, fiebre o disminución de la ingesta...), y puede producir un retraso en el crecimiento ⁽¹⁷⁾ ⁽³⁰⁾. La HPA también puede ser consecuencia de una ingesta excesiva de fenilalanina, y curiosamente también por ingesta insuficiente de fórmula de aminoácidos, que conllevará desgaste muscular ⁽¹⁷⁾. Por si no fuese suficiente, durante la sepsis el intestino absorbe los L-aminoácidos con mayor dificultad.

En esta ocasión, para evitar la HPA hay que aportar una dieta rica en energía pero reducida en fenilalanina, siendo la vía oral la preferente ⁽¹⁷⁾. Existen varias alternativas, como son:

- Módulos industriales sin fenilalanina o suplementos mixtos
- Suplementos libres de fenilalanina, junto con polímeros de glucosa para aumentar la densidad energética
- Pero si no se dispone de ellos, como medida inicial domiciliaria se puede comenzar a tomar soluciones azucaradas (zumos, agua con azúcar) cada 15 minutos en pequeñas dosis de 20 ml ⁽³⁾.

A todo esto hay que sumar una reducción de las proteínas naturales procedentes de la dieta durante 24 horas. Posteriormente, la reintroducción se realizará progresivamente durante tres días, a razón de 1/3 diario ⁽³⁰⁾, o utilizando como orientación las reglas establecidas en la Tabla III.

Tabla III. Pauta para modificar el aporte de fenilalanina. 1 equivalente de fenilalanina corresponde a 25 mg.

Fenilalanina en plasma (µmol/l)	Equivalentes de fenilalanina
<60	Aumentar 2-4 equivalentes
60-120	Aumentar 2 equivalentes
120-230	No modificar
360-600	Disminuir 1 equivalente
>600	Disminuir 2 equivalentes

Fuente: modificado de Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3rd ed. Madrid: Editorial médica Ergon; 2010

4.4.10 Dieta en el hospital

Otra de las cuestiones que podemos plantearnos es el tipo de dieta que puede ofrecerse en un centro hospitalario. Los menús habitualmente pautados no responderán a las necesidades de fenilalanina de estos pacientes, pues

todas ellas estarán preparadas para garantizar una adecuada ingesta de aminoácidos esenciales.

Si es posible, se pautará una dieta individualizada, pero no podemos afirmar que todos los servicios de Hostelería de los hospitales estén preparados para ello. Por esa razón, puede ser necesario que el propio paciente acuda con sus comidas preparadas en casa. Además es recomendable que porte sus propias fórmulas especiales sin fenilalanina, pues su uso es muy poco frecuente y no puede garantizarse un stock constante.

5. Propuesta de dietas

Existen diferentes estrategias nutricionales, diferentes métodos para enfocar la dieta en la PKU.

5.1 Clasificación de alimentos según su valor biológico

Si optamos por éste método para equilibrar la dieta, debemos diferenciar entre proteínas de alto valor biológico (PAVB) y de bajo valor biológico (PBVB). El primer término de se hace referencia a las contienen todos los aminoácidos esenciales, y segundo a las que carecen de muchos de ellos ⁽¹⁾.

Para tratar la fenilcetonuria el uso de alimentos con PBVB se considera libre, y será necesario restringir los alimentos con proteínas de medio o alto valor biológico. Éstos últimos podrían incluirse si la tolerancia es muy alta, pero dependerá del modo en que se aborde la dieta. Esta clasificación de alimentos suele presentarse asemejada a un semáforo, pues simplifica la idea de lo que está y no permitido (Anexo 2). Puede ser también útil en niños para que desde el inicio comiencen a diferenciar qué alimentos pueden y no tomar.

Éste es el método que utilizan en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (HURH). Llevado a la práctica, consiste en permitir la libre ingesta de todos aquellos alimentos que contengan menos de 75 mg de fenilalanina por cada 100 g de producto, pues no aumentan el nivel sanguíneo del aminoácido, y permitir la ingesta de 5 g de PAVB. No cabe duda de que permite una dieta más sencilla pero menos controlada.

5.2 Cálculo exacto de la cantidad de fenilalanina

Este es el sistema más complicado de todos, pues implica contabilizar la cantidad exacta del aminoácido presente en cada alimento de forma individual.

Esta cantidad puede conocerse con exactitud cuando, inicialmente, el servicio correspondiente del hospital proporciona a la familia la cantidad exacta de fórmula o alimentos sólidos que pueden ingerirse. Posteriormente, como es un método arduo, el propio sujeto puede utilizar el sistema de intercambios para confeccionar su dieta.

5.3 Método de equivalentes o intercambios

Un intercambio o equivalente es una determinada cantidad de alimento (en peso o volumen) que contiene una cantidad previamente establecida de un nutriente, en este caso fenilalanina. Generalmente se utilizan tablas de 20 mg o de 50 mg de equivalentes, y la confección de la dieta se basará en sustituir un alimento por otro que contenga esa misma cantidad de fenilalanina.

A pesar de que no la cantidad del aminoácido no es tan estricta como en el caso anterior, cuando se familiarizan con este sencillo sistema, les permite confeccionar más variedad y versatilidad, objetivos de una dieta para toda vida. Por ello es la táctica sugerida en el Hospital de la Paz (Madrid).

5.4 Nueva propuesta de dieta

Durante la búsqueda bibliográfica que realicé únicamente encontré referencias sobre recomendaciones dietéticas y menús semanales cerrados para edades concretas. Tampoco encontré ejemplos de dietas con el tan comentado método de intercambios. Por el contrario, sí hallé una Guía de Práctica Clínica mexicana que dividía los alimentos en diferentes grupos según su contenido en fenilalanina; y después proponía una cantidad determinada de cada grupo de alimentos para unos sujetos tipo ⁽³¹⁾.

Impresionada por ese modelo de dieta, decidí recrear ese un sistema similar, que integrase además las dos estrategias utilizadas en España: sistema de equivalentes y clasificación de alimentos según su valor biológico. Para ello en primer lugar realicé una lista de intercambios de alimentos, y

posteriormente he propuesto un modelo de dieta para cada grupo de edad. Explico con más detenimiento estos pasos a continuación.

5.4.1 Elaboración de la lista de intercambios

En primer lugar dividí los alimentos disponibles en el programa Odimet® en alimentos permitidos y controlados, excluyendo aquellos considerados prohibidos según las recomendaciones del Anexo 2, pues la cantidad permitida sería ínfima. A ello quise integrar el concepto de equivalentes por dos razones. La primera es que permite intercambiar unos alimentos dentro del mismo grupo, aumentando la variedad y posibilidades de la dieta; y la segunda razón es que algunos profesionales pueden indicar aumentar o disminuir la cantidad de fenilalanina en la dieta, a razón de uno o varios equivalentes, según los niveles en sangre.

El mayor problema fue decidir qué cantidad de fenilalanina considero como un equivalente. Finalmente opté por 25 mg, y no otras medidas encontradas en la bibliografía de 20 o 50 mg, apoyada por las siguientes cuestiones:

- La medida de 50 mg resulta excesiva para alimentos como las frutas (por ejemplo, supone aproximadamente medio kilo de manzana, de albaricoque, etc).
- La medida de 20 mg impide ajustar la recomendación de equivalentes según la concentración sanguínea, pues la literatura lo indica en base a equivalentes de 50 mg.

Por ello, he decidido que el grupo de alimentos permitidos se componga de cantidades de alimentos que contengan 1 equivalente de fenilalanina (25 mg), y el grupo de alimentos controlados contenga 2 equivalentes (50 mg), pues la ración sería insignificante si queremos aportar un solo equivalente.

Además de los productos naturales, he incluido en la lista de alimentos especiales para la PKU o bajos en proteínas, disponibles en www.ecodiet.com y <https://www.pku-versand-huber.de>. Es cierto que estos alimentos no están financiados por el sistema nacional de salud, son de mayor precio que sus homólogos convencionales y más complicados de conseguir.

Desgraciadamente, únicamente la comunidad autónomas murciana ofrece una ayuda económica para algunos de ellos: preparados panificables y de repostería, sustitutos de arroz, pastas y cous-cous y los sucedáneos de leche ⁽³²⁾. Sin duda, si la familia no puede permitirse otros productos incluidos como las galletas o sucedáneos de huevo, puede optar por recetas caseras.

Resumiendo, el resultado final está disponible en la Tabla VII y Tabla VII, (Anexo 3), indicando la ración en gramos, medida casera y cantidad de fenilalanina, tirosina, proteína y energía; junto con la media de cada subgrupo de alimentos, para que la dieta pueda incluir cualquiera de ellos.

5.4.2 Elaboración de las dietas

En primer lugar, como las necesidades de fenilalanina, tirosina y proteínas varían según edades y según el fenotipo de la enfermedad. Tengo en cuenta las recomendaciones de indicadas en la Tabla IX (Anexo 4).

Debo destacar que, al tratarse de referencias energéticas extranjeras, he comprobado previamente que las kilocalorías recomendadas apenas difieren de las ingestas recomendadas para la población española.

Es cierto que cada paciente debe de ser valorado individualmente, pero la parte práctica que pretendo desarrollar exige tener en cuenta la energía necesaria requerida por el sujeto y su peso, para conocer la relación g proteínas/kg de peso y la cantidad de fenilalanina permitida en las primeras etapas de la vida. Por ello, como peso modelo he utilizado en cada uno de los casos la media del peso en el P₅₀ para el rango de edad máximo y mínimo, según las Tablas de Orbegozo. Hasta los 11 años, realizo también la media del peso de niñas y niños.

Posteriormente, he propuesto una dieta para grupo de edad, indicando en qué comida del día debe tomar cada tipo de alimento, el número de raciones, y una sugerencia de menú (Anexo 4).

Con éste método, pretendo que cada sujeto sea capaz de crear múltiples variaciones de su dieta atendiendo a sus preferencias personales, que él elija exactamente el alimento que no se supedite a una dieta establecida.

CONCLUSIONES E IMPLICACIONES

Con los nuevos avances nutricionales y farmacológicos, se ha logrado mantener una población sana de pacientes con PKU. Aunque se puede considerar que su diagnóstico y tratamiento han sido un éxito médico, no hay discusión en que las formas más severas del déficit requieren medidas más estrictas y las complicaciones son mayores.

El reto ahora será múltiple. Por un lado, mejorar la calidad de vida física, psíquica y biológica; y por otro facilitar la adherencia a la dieta, ya sea con nuevos productos médicos o con alimentos especiales de precio razonable. En un futuro, quizás la terapia génica y la sustitución de enzimas estén a la orden del día, y disminuyan la necesidad de llevar a cabo esta ardua dieta. Igualmente, aún existen cuestiones por resolver sobre las causas concretas de la fisiopatología cognitiva.

Por otro lado, la nueva propuesta de dietas que he planteado integra diversas estrategias de abordaje nutricional, presentes en diferentes centros hospitalarios españoles. Es cierto se trata a priori de un método más complejo que aquellos que permiten libertad total de frutas y verduras, pero puede ser útil en otras situaciones, en las que sea necesario un mayor control de la cantidad de fenilalanina ingerida, o cuando se trata de pacientes recién diagnosticados que aún no se han habituado a éste tipo de dietas. También podría utilizarse en aquellos hospitales o centros que no dispongan de dietas adecuadas para esta enfermedad.

En definitiva, responder a todas las cuestiones y necesidades que la fenilcetonuria planteadas sólo será posible si nuestro conocimiento sobre la enfermedad sigue creciendo, como ya lo ha venido haciendo a pasos agigantados desde hace décadas. Mientras se potencie la investigación y la creación de clínicas especializadas en este trastorno, el futuro continuará siendo sin duda prometedor.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, debo dar las gracias M^a Teresa Agapito, mi tutora, la ayuda tanto bibliográfica como de orientación necesaria para la realización del trabajo. Además, me facilitó el contacto con la Dra. Ana Morais López (Hospital Universitario la Paz, Madrid), que al igual que el Dr. Carlos Alcalde (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid) y su equipo, me proporcionaron toda la ayuda necesaria, y me permitió asistir a consultas médicas con los pacientes. Por último, también debo agradecer al Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias de Burgos (CREER) el acceso a toda la información disponible en su biblioteca.



BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Nutrición de la SEEN. Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo. Luis Román DA, et al, editor. Madrid: Diaz de Santos; 2010. p. 263-272. ISBN: 978-84-7978-964-0
2. Federación Española de Enfermedades Raras. [sede web]. Roubaix: FEDER. [citado 22 ene 2018]. Preguntas frecuentes sobre las ER [aprox 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras/preguntas-frecuentes>
3. Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3rd ed. Madrid: Editorial médica Ergon; 2010. ISBN 978-84-8473-793-3
4. Calderón GM, Jiménez F, Antonio, Martínez L. Screening neonatal [libro en internet]. En: Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología, coordinador. Protocolos de la AEP. 2nd ed. Madrid; 2008. p.423-433. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/44.pdf>
5. Grupo de trabajo sobre concreción de cartera común de servicios del SNS para cribado neonatal. Conclusiones del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado neonatal. Informe técnico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/contenido/images/Punto%208-Propuesta%20cribado%20neonatal%20CISNS.pdf>
6. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM . Oxidación de aminoácidos y producción de urea. En: Cuchillo CM, coordinador de la traducción. Lehninger, Principios de Bioquímica. 5th ed. Barcelona: Ediciones Omega; 2009. p. 696-698. ISBN 978-84-282-1486-5
7. Bender DA. The Aromatic Amino Acids: Phenylalanine, Tyrosine and Tryptophan. En: John Wiley & Sons. Amino Acid Metabolism. 3th rd. Oxford: Editorial Wiley-Blackwell: 2012. p. 323-374. Disponible en:



<https://doi.org/10.1002/9781118357514.ch9>

8. Vicente E, Casas L, Ardanaz E. Origen de los programas de cribado neonatal y sus inicios en España (revisión). *Anales Sis San Navarra*. 2017 enero; 40(1):131-140. Disponible en: <https://doi.org/10.23938/ASSN0012>
9. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Human Mutation*. 2016 febrero 26; 37(6): p. 508-515. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/humu.22980>
10. Van Werg A, Mac Donald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, N. Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment (review). *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(162): 1-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>
11. M Ruiz, Sánchez-Valverde F, Dalmau J, Gómez L . Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. 2nd ed. Riuz FM, editor. Madrid: Drug Farma; 2007. ISBN: 978-84-96724-34-1
12. Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Paci S, Riva E. Phenylketonuria: nutritional advances and challenges (review). *Nutr Metab*. 2012; 9(7): 1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-7>
13. Bilder DA, Kobori JA, Cohen-Pfeffer JL, Johnson EM, Jurecki ER, Grant ML. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab*. 2017;121(1):1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.03.002>
14. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(3):1-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008005.pub4>
15. Yi SHL, Singh RH. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(6):1-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004731.pub4>



16. Feillet F, Agostoni C. Nutritional issues in treating phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(659):659-664. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9043-4>
17. Mac Leod D; Ney D. Tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. *Ann Nestlé.* 2010;68(2):60-71 . Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000320513>
18. Webster D, Wildgoose J. Tyrosine supplementation for phenylketonuria (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1(6):1-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001507.pub2>
19. Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ, Lambruschini N, Burlina A, Bélanger-Quintana A, et al. Long-term Follow-up and Outcome of Phenylketonuria Patients on Sapropterin: A Retrospective Study. *J Pediatr.* 2013; 131(6):1881-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0227-8>
20. Campistol J, González MJ, Gutiérrez AP, Vilaseca MA. Tratamiento y control de los pacientes con fenilcetonuria: resultados del Grupo Colaborativo de Unidades de Seguimiento en España. *Med Clin.* 2012;5(91):138-135. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.03.037>
21. Gil D, coordinador. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Alcalde C, Aldámiz-Echevarría L, Andrade F, Arranz JA, Arrieta F, Artuch R, et al. 2nd ed. Madrid: Editorial Ergon; 2018. ISBN: 978-84-16732-98-2
22. Comas F, Ventayol P. Saproterina tratamiento de la hiperfenilalaninemia, Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica: Palma de Mallorca: Hospital Universitario Son Dureta; 2009. Disponible en: www.elcomprimido.com/FARHSD/EVAL_SAPROPTERINA.doc
23. Thomasa J, Levyb H, Amatoc S, Vockleyd J, Zorie R, Dimmockf D, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab.* 2018;124(1):27-



38. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.006>
24. ASFEMA [sede web]. Madrid: Asociación de Fenilcetonúricos y OTM de Madrid; [publicado 30 ene 2012; citado 13 feb 2018]. Terapia encaminada a suplantar la actividad PAH: Fenilalanina amonio liasa (PAL) [aprox 1 pantalla]. Disponible en: <http://asfema.org/blog/index.php/terapia-encaminada-a-suplantar-la-actividad-pah-fenilalanina-amonio-liasa-pal/>
25. Hospital Sant Joan de Déu. Guía Metabólica [sede web]. Gloucester: Hospital Sant Joan de Déu [actualizada 22 nov 2017; citado 29 nov 2017]. Disponible en: <https://www.guiametabolica.org>
26. Pontificia Universidad Javeriana [sede web]. Bogotá: Marjorie Cuéllar Y, Sáenz Suárez H; [actualizado 8 may 2015; citado 1 mar 2018]. Manejo nutricional en pacientes con fenilcetonuria [aprox 12 pantallas]. Disponible en: <http://javeriana.edu.co/ieim/cartillas/fenilcetonuria.htm>
27. Jurecki ER, Cederbaum S, Kopesky J, Perry K, Rohr F, Sanchez-Valle A, et al. Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Mol Genet Metab.* 2017;3(120):190-197. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.01.001>
28. Cazzorla C, Cegolon L, Burlina AP, Celato A, Massa P, Giordano L, et al. Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with phenylketonuria. *BMC Public Health.* 2014;4(14):1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1243>
29. Serrano M, Vilaseca MA, Campistol J. Inborn errors of metabolism and sports. *Apunts Med Esport.* 2010; 45(167):185-189.
30. Gómez L, Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J, Martínez M. Manejo de las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos [libro en internet]. En: Junta Directiva de la SEGHN, coordinador. *Protocolos de la AEP.* 2nd ed. Madrid: editorial Ergon; 2010. p.365-370. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/aminoacidos.pdf>




















31. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica: tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria en 1º, 2º y 3º nivel de atención. Juárez: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2016. IMSS-554-12. ISBN 978-607-8290-91-8
32. Boletín Oficial de la Región de Murcia. Resolución del Director Gerente del SMS por la que se publica la resolución de convocatoria de ayudas, para 2018, del Servicio Murciano de Salud, a personas afectadas por errores innatos del metabolismo, nº 6 (09-01-2018)
33. Muñoz Guillen A, Dalmau Serra J. Alimentación del recién nacido sano. [libro en internet]. En: Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología, coordinador. Protocolos de la AEP. 2nd ed. Madrid; 2008. p.423-433. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5_2.pdf
34. Banta-Wright SA, Press N, Knafel KA, Steiner RD, Houck GM. Breastfeeding infants with phenylketonuria in the United States and Canada. Breastfeed Med. 2014;9(3):142-148. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/bfm.2013.0092>
35. News Medical Life Sciences [sede web]. Arizona: James Ives; 2006 [citado 3 abr 2018]. Síntomas de la PKU [[aprox 5 pantallas]. Disponible en: [https://www.news-medical.net/health/Symptoms-of-PKU-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Symptoms-of-PKU-(Spanish).aspx).
36. Armstrong FB, Bennett TP. Biomoléculas nitrogenadas: biosíntesis y catabolismo. En: Cuchillo CM, coordinador de la traducción. Bioquímica. 1st ed. Barcelona: editorial Reverté; 1982. p. 344-370. ISBN: 9788429170085












ANEXO 1. FÓRMULAS INDUSTRIALES PARA FENILCETONURIA

Tabla IV. Fórmulas especiales para la fenilcetonuria. Son fórmulas con contenido proteico, pero exentas de fenilalanina.

Producto	Edad	Presentación/ reconstitución	Características	Características nutricionales (por 100 g)				
				Energía (kcal)	Hidratos de carbono (g)	Lípidos (g)	Equivalente proteico (g)	Fibra (g)
P-AM 1 	5 meses-4 años	En polvo Bote de 500 g	Mezclar con agua o zumos al gusto	300	0	0	75	0
P-AM 2 	4-12 años	En polvo Bote de 500 g	Mezclar con agua o zumos al gusto. Difiere de P-AM 1 en la cantidad de micronutrientes	300	0	0	75	0
P-AM 3 	A partir de 13 años y adultos	En polvo Bote de 500 g	Mezclar con agua o zumos al gusto	300	0	0	77.5	0
Phenyl-Free 1 	Bebés y niños pequeños	En polvo Bote de 450 g (1 cacito raso de 4,5 g + 30 ml de agua)	Contiene DHA y ARA	500	51	26	16.2	0
Phenyl- Free 2 	Niños y adultos	En polvo Bote de 450 g (1 cacito raso de 14,4 g + 60 ml de agua)	Difiere de Phenyl-free 1 en un aumento de la cantidad de grasa y kilocalorías	410	60	8.6	22	0
Phenyl-Free 2 HP 	Niños y adultos	En polvo Bote de 450 g (1 cacito raso de 15,1 g) + 60 ml de agua)	Difiere de Phenyl- free 2 en un aumento de la fracción proteica	390	44	6.3	40	0
Xp analog 	0-1 años	En polvo Bote de 400 g (1cucharada 5 g=30 ml)	La cantidad a administrar depende del profesional sanitario, generalmente 20 g/kg	475	54	23	13	0

Xp analog LCP		0-1 años	En polvo Bote de 400 g (1cucharada 5 g=30 ml)	Complementada AGPICL, particularmente ácido DHA y ARA	475	54	23	13	0
PKU Anamix Infant		0-1 años	En polvo (15 g=100 ml)	Basado en el perfil nutricional de la leche materna	457	49.5	23	13.1	5.3
Milupa LP-Drink		Niños a partir de 1 años	En polvo (15 g=100 ml)	Como sustituto de la leche de vaca, utilizado en frío o caliente	528	45	29.9	4.5	0
Vitaflo PKU gel		6 meses-10 años (sabor neutro) 1-10 años (saborizado)	En polvo Sobre de 24 g	Sabor neutro, naranja y frambuesa	339	42.9	0.05	41.7	0
PKU express 10 y 20		A partir de 3 años	En polvo Paquete de 25 g y 34 g respectivamente + 80 ml de agua	Sabor neutro	297	13.7	0.2	60	0
PKU express 10 y 20		A partir de 3 años	En polvo Paquete de 25 g y 34 g respectivamente + 80 ml de agua	Saborizados (naranja, limón y tropical)	281	9.7	0.2	60	0
XP Maxamaid		1-8 años	En polvo 100g + 500 ml agua	Sabor neutro o naranja	309	51	0.5	25	0
Milupa PKU 2-mix		1-8 años	En polvo Sobres de 27g + 130 ml agua	Sabor vainilla	433	50.4	15.7	22.5	0
PKU anamix junior		1-10 años (neutro) o 3-10 años (saborizado)	En polvo Sobres de 36 g	Sabores neutro, vainilla, chocolate, frutas del bosque y naranja	367	30	12.5	28	11.2
ADD-INS		Niños a partir de 4 años y adultos	En polvo Sobres de 18.2 g	Sabor neutro	472	0	28	55	0

XP Maxamum		Niños a partir de 8 años, adultos y embarazadas	En polvo. Caja de 500 g o sobres de 50 g 50g + 250 ml agua	Sabor neutro o naranja	297	34	0.5	47	0
Phlexy-10 capsulas		Niños a partir de 8 años y adultos	En cápsula Bote de 200 cápsulas	Contiene una mezcla equilibrada de aminoácidos esenciales y no esenciales	Características por 20 cápsulas				
					0	0	0	8.33	0
Phlexy-10 tabletas		Niños a partir de 8 años y adultos	En tabletas Bote de 75 tabletas (12 tabletas + 240 ml de agua)	Contiene una mezcla equilibrada de aminoácidos esenciales y no esenciales	Características por 12 tabletas				
					46	0.78	0.2	10	3.6
Phlexy-10 drink mix		Niños a partir de 8 años y adultos	En polvo (Bolsitas de 20 g a diluir en una pequeña cantidad de agua)	Sabor manzana, grosellas negras, tropical y explosión de cítricos	343	44	0	41.56	0
Phlexy-vits		Desde los 11 años	En sobres Sobres de 7g	Mezclar con 20 ml de zumo de limón/naranja para formar una pasta suave y diluir con 50 ml de agua, añadiendo agua al gusto	3	0.5	0.5	0.3	0
Milupa PKU 2-shake		9-14 años	En polvo Sobre de 50 g + 100 ml de agua	Sabor fresa Contiene trazas de fenilalanina (5 mg/bolsa)	361	57.9	2	28	0
Milupa PKU 3-shake		A partir de 15 años y adultos	En polvo Sobre de 50 g + 100 ml de agua	Sabor naranja Contiene trazas de fenilalanina (5 mg/bolsa)	350	40.6	2.2	42	0
PKU synergy		A partir de 10 años y adultos	En polvo Sobres de 33 g + 100 ml de agua	Sabor lima-limón	296	10.7	1	60.6	3.7
Milupa PKU 2&3 activa		A partir de 15 años y adultos	En polvo Sobres de 50 g + 125 ml agua	Sabor tomate	366	37.5	5.3	42	0
Milupa PKU 2-shake		9-14 años	En polvo Sobre de 50 g + 100 ml de agua	Sabor chocolate Contiene trazas de fenilalanina (5mg/bolsa)	393	51.7	8.2	28	0






Producto	Edad	Presentación	Características	Características nutricionales (por 100 ml)				
				Energía (kcal)	Hidratos de carbono (g)	Lípidos (g)	Equivalente proteico (g)	Fibra (g)
PKU Anamix Junior LQ 	1-10 años	Líquido (125 ml)	Incluye DHA Sabor neutro, cereza o naranja	396	7	3.8	8	0
PKU air vitaflo 15 o 20 	A partir de 3 años	Líquido, 130 ml o 174 ml respectivamente	Sabor mango, café, cítricos, bayas y caribeño	57	1.5	0.6	11.5	0
PKU cooler vitaflo 10, 15 o 20 	A partir de 3 años	Líquido, 87, 130 o 174 ml respectivamente	Sabor neutro, naranja, frambuesa, frutos rojos	75	5.1	0.9	11.5	0
PKU Lophlex LQ 10 y 20 	Niños a partir de 4 años y adultos, incluyendo embarazadas	Líquido (62.5 y 125 ml respectivamente)	Sabor frutas del bosque, limón, tropical, naranja	92	7	0	16	0.27
Easiphen 	Niños a partir de 8 años y adultos	Líquido (250 ml)	Sabor frutas del bosque	65	6.7	2	6.7	0

DHA: Ácido Docosahexaenoico. ARA: Ácido Araquidónico. AGPICL: Ácidos Grasos de Cadena Larga

Fuente: elaborado a partir de la información aportada por los correspondientes laboratorios.



Tabla V. Fórmulas o módulos libres apteicos. Son suplementos libres de proteínas, e incluirían también los complejos vitamínicos y de minerales que deberán aportarse si la dieta no cubre las necesidades

Producto	Edad	Presentación/ reconstitución	Características	Características nutricionales (por 100 ml)				
				Energía (kcal)	Hidratos de carbono (g)	Lípidos (g)	Equivalente proteico (g)	Fibra (g)
PFD 1 	Bebés y niños pequeños	En polvo Bote de 450 g (1 cacito raso de 4,5 g + 30 ml de agua)	Nutrición enteral sin proteínas. Con ARA y DHA	530	60	32	0	0
PFD 2 	Niños y adultos	En polvo Bote de 450 g (1 cacito raso de 14,9 g + 60 ml de agua)	Nutrición enteral sin proteínas	400	88	4.8	0	0
Vitaflo, vitajoule 	Desde el nacimiento	En polvo Bote de 500 g o de 2500 g	Módulo de hidratos de carbono	380	95	0	0	0
Supracal 	Niños a partir de 3 años y adultos	Botella de 500 ml	Módulos de triglicéridos de cadena larga	Características por 100 ml				
				450	0.1	50	0	0
Aceite MCT Nutricia 	Lactantes, niños y adultos	Botella de 500 ml	Módulo de triglicéridos de cadena media	855	0	95	0	0

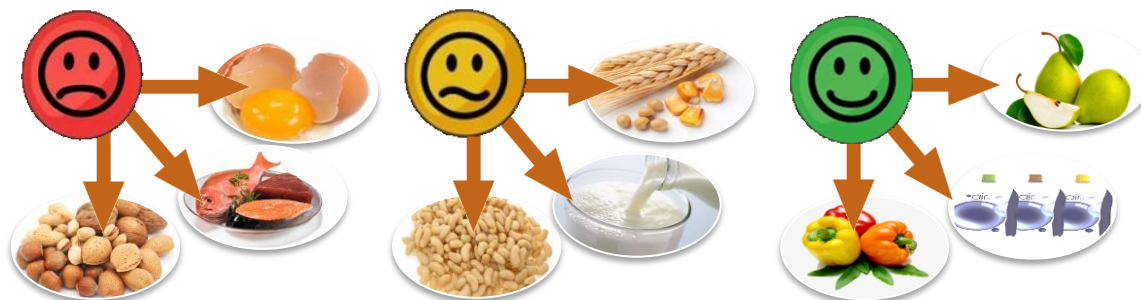
Fuente: elaborado a partir de la información aportada por los correspondientes laboratorios.

ANEXO 2. CLASIFICACIÓN DE ALIMENTOS SEGÚN CONTENIDO EN FENILALANINA

Tabla VI. Clasificación de alimentos según su contenido en fenilalanina. La clasificación permite distinguir entre los alimentos con mayor y menor o nulo contenido en fenilalanina. Bajo la tabla se encuentra un imagen que a simplifica, a modo de semáforo nutricional.

ALIMENTOS PROHIBIDOS (proteínas de alto valor biológico)	TOMAR CON PRECAUCIÓN (proteínas de medio valor biológico)	ALIMENTOS PERMITIDOS (proteínas de bajo valor biológico)
<p>Carne: de todo tipo (ternera, cordero, cerdo, jamón, beicon, pollo, pato, faisán, ganso, conejo, vísceras, salchichas, carne enlatada, carne picada y cualquier producto que contenga carne).</p> <p>Pescados: de todo tipo (frescos, congelados o enlatados), incluidos los mariscos.</p> <p>Huevos: de todo tipo.</p> <p>Quesos: todos, incluidos los de untar.</p> <p>Frutos secos</p> <p>Pan, harinas, bizcochos y galletas normales</p> <p>Soja: todos los productos hechos con soja.</p> <p>Aspartamo: edulcorante artificial que contiene fenilalanina (en la composición de los alimentos y bebidas que lo contienen aparece: "edulcorante artificial", "aspartamo" o "edulcorante artificial E951").</p>	<p>Lácteos: leche, crema de leche, nata.</p> <p>Verduras, tubérculos y legumbres: patata, batata, brócoli, col de Bruselas, espinaca, espárrago, guisante, maíz (en mazorca o dulce en lata).</p> <p>Cereales y arroz</p> <p>Frutas: aguacate, plátano, maracuyá (fruta de la pasión).</p> <div style="border: 1px dashed red; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Miscelánea: azúcar (blanco, moreno, glasé), glucosa, mermelada, miel, sirope, sirope de arce, esencias y colorantes (vainilla, menta, almendra, cochinilla). Sal, pimienta, vinagre, mostaza, salsa de menta, crema tártara, curry en polvo, hierbas y especias, bicarbonato, levadura en polvo, algodón de azúcar, caramelos de cristal.</p> <p>Productos dietéticos especiales y sucedáneos</p> </div>	<p>Frutas: la mayoría (fresca o en almíbar): manzana, pera, naranja, mandarina, nectarina, kiwi, piña, uva, melocotón (no secos), albaricoque (fresco o seco), fresa, frambuesa, cereza, arándano, higo (fresco, no seco), ciruela, guayaba, melón, sandía, papaya, mango, lichi, pasa, limón, lima.</p> <p>Verduras: acelga, achicoria, alcachofa, apio, ajo, calabacín, berenjena, berro, cebolla, col, coliflor, endibia, judías verdes, lechuga, pepino, puerro, pimienta, rábano, tomate.</p> <p>Cereales: maizena, tapioca, polvos de natillas (no los instantáneos).</p> <p>Grasas: mantequilla, margarina (sin leche), sebo, manteca, grasas vegetales y aceites.</p> <p>Bebidas: agua, soda, refrescos de limón, de frutas, de té, Coca-Cola®, café negro y zumos de frutas.</p>

← Incluye también



Fuente: elaborado a partir de Grupo de Nutrición de la SEEN. Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo. Luis Román DA, et al, editor. Madrid: Diaz de Santos; 2010. p. 263-272.



ANEXO 3. TABLA DE RACIONES Y EQUIVALENTES

Tabla VII. Alimentos permitidos en la fenilcetonuria. Se indica el peso crudo de la ración, en ocasiones también el cocido, la medida casera y características nutricionales.

	Peso neto crudo (g)	Peso cocido (g)	Medida casera	Fenilalanina (mg). (1 eq.=25 mg)	Tirosina (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
FRUTAS I				23	16	1	70
Albaricoque	50	-	1 ud	26	15	1	24
Arándano	100	-	30 uds o 1 plato de postre	26	9	1	57
Caqui	70	-	$\frac{2}{3}$ ud mediana	25	16	1	89
Cereza	120	-	1 plato de postre	29	17	1	76
Chirimoya	70	-	$\frac{3}{4}$ ud	27	0	1	52
Ciruela	180	-	1,5 ud mediana	25	14	1	83
Fresa	120	-	8 uds medianas	23	26	1	38
Guayaba	150	-	1 ud grande	9	47	4	102
Higo	120	-	4 uds pequeñas	22	38	1	89
Kiwi	60	-	$\frac{1}{2}$ ud	26	20	1	37
Mandarina	120	-	2 uds pequeñas o 1 ud grande	22	18	1	64
Mango	120	-	1 plato de postre	20	12	1	78
Manzana	200	-	1 ud grande	12	2	1	104
Melocotón	133	-	$\frac{2}{3}$ ud mediana	25	19	1	52
Melón	150	-	1 taza (picado)	23	0	1	54
Naranja	80	-	$\frac{1}{3}$ ud grande con piel/ $\frac{1}{3}$ ud mediana sin piel	25	13	1	38
Nectarina	200	-	1 ud mediana	22	14	2	88
Níspero	200	-	5 uds medianas	28	26	1	94
Papaya	200	-	1 plato de postre	18	10	1	78
Pera	220	-	1 ud grande	24	4	1	128
Piña	120	-	1 rodaja mediana	25	23	1	58
Plátano macho	50	-	$\frac{1}{2}$ ud grande con piel/ $\frac{1}{2}$ ud mediana sin piel	22	16	1	61
Sandía	150	-	1 taza (picado)	23	18	1	45
Uva	120	-	1 racimo pequeño o 12 uds medianas	23	12	1	83
VERDURAS				24	14	1	19
Acelga	20	25	$\frac{1}{2}$ hoja	28	0	0	5
Alcachofa	25	-	$\frac{2}{3}$ ud mediana	27	0	1	12
Apio	112	-	1,5 uds	23	10	1	16
Judía verde	38	28	$\frac{1}{4}$ plato pequeño llano en crudo y en cocido	25	16	1	11
Berenjena	50	-	$\frac{1}{4}$ ud pequeña	22	13	1	12
Calabacín	70	64	$\frac{1}{4}$ ud pequeña en	29	22	1	11

			crudo o 1/2 plato pequeño en cocido				
Calabaza	75	75	5 cdas	23	32	1	20
Cebolla	80	-	1 ud pequeña	24	23	1	34
Cebolleta	35	-	1/2 ud mediana	21	19	1	11
Champiñón	30	25	1,5 uds medianas en crudo	26	19	1	7
Col lombarda	112	107	3/4 plato pequeño llano en crudo y en cocido	28	22	2	35
Coliflor	38	36	1/4 plato pequeño llano en crudo y en cocido	27	16	1	10
Endivia	50	-	1 ud mediana	27	20	1	9
Escarola	50	-	1/3 plato grande llano	21	0	1	9
Jícama	160	-	1 taza	27	19	1	61
Lechuga hoja verde	40	-	4 hojas	22	13	1	6
Nabos	150	152	1 ud grande	26	20	1	42
Pepinillo en vinagre	37	-	1 ud pequeña	4	2	0	43
Pepino	150	-	1 plato mediano llano	29	17	1	23
Pimiento amarillo	75	-	1/2 ud mediana	23	16	1	20
Pimientos rojos	75	-	1/2 ud mediana	23	15	1	20
Pimientos verdes	112	-	1,5 uds pequeñas	30	20	1	22
Puerro	38	37	1/4 ud grande en crudo o 1/4 plato mediano llano en cocido	20	15	1	23
Rábano	100	-	5 uds pequeñas	23	13	1	16
Remolacha	-	50	1/4 taza	23	19	1	22
Repollo, col	50	47	2 hojas medianas	23	12	1	12
Seta	30	25	2 uds medianas en crudo	26	0	1	7
Tomate	90	-	1 ud pequeña	22	15	1	18
Zanahoria	80	80	1 ud mediana	28	0	1	33
CEREALES I				2	1	0	83
Maizena (almidón de maíz)	24	-	3 cdas	3	2	0	94
Tapioca	20	50	2 cdas	1	0	0	72
ALIMENTOS SUSTITUTOS Y SUCEDÁNEOS				18	11	1	123
Bezgluten sucedáneo de huevo	10	-	10 g=1 huevo=1 cda	1	0	0	36
Taranis, dalia líquido (sucedáneo de leche)	100	-	100 ml=1/2 brick	6	7	0	208
Taranis, dalia polvo (sucedáneo de leche)	10	-	10 g=100 ml de líquido	2	4	0	43
Taranis, sustituto de pescado	62	-	1 ud	62	53	2	223
Taranis, sustituto de queso en lonchas	20	-	1 loncha	2	2	0	49
Milupa LPD (low protein drink) (>1 año)	15	-	15 g=100 ml (formato 400 g)	15	12	1	77
Milupa LPF (low protein fruity) (>4 meses y adultos)	50	-	50 g=100 ml (formato 300 g)	35	0	1	225
CEREALES, GALLETAS ESPECIALES				3	0	0	81
Bezgluten barquillos rellenos de fresa	8	-	1 ud (formato 90 g)	0	0	0	45
Bezgluten galleta de	20	-	4 uds (formato 150 g)	3	0	0	83



mantequilla PKU							
Bezgluten galletas de miel PKU	20	-	4 uds (formato 130 g)	7	0	0	95
Bezgluten galletas PKU de canela	20	-	4 uds (formato 150 g)	3	0	0	83
Bezgluten galletitas PKU de postre mixtas (surtido de galletas)	20	-	4 uds (formato 150 g)	3	0	0	83
Bezgluten patatas fritas al punto de sal	18	-	1/4 bolsa (formato 70 g)	3	0	0	98
Bezgluten patatas fritas sabor finas hierbas	18	-	1/4 bolsa (formato 70 g)	5	0	0	97
Huber, chocolate crujiente	10	-	1/10 tableta (formato 100 g)	5	0	0	63
Huber, chocolate de vainilla	10	-	1/10 tableta (formato 100 g)	3	0	0	62
Huber, galletas saladas	35	-	1/2 bolsa (formato de 70 g)	8	0	0	91
Huber, lazos galleta chocolate y blancos	12	-	2 uds (formato 200 g)	1	0	0	63
Huber, lenguas de gato	10	-	1 ud (formato 80 g)	4	0	0	63
Huber, pastas de té	22	-	2 galletas (formato 200 g)	3	0	0	110
Loprofin aros de cereal (loops)	25	-	4 cdas o 1/4 de bol (formato de 375 g)	2	1	0	96
Loprofin corn flakes de chocolate	25	-	4 cucharas o 1/4 de bol (formato 375 g)	3	4	0	94
Milupa cereales sin gluten (>4º mes vida)	25	-	4 cucharas + 160-190 ml leche (formato 600 g)	1	0	1	95
Taranis, bizcocho sabor (limón, albaricoque, pera)	40	-	1 ud (formato 6x40 g)	2	2	0	146
Taranis, cereal plus instantaneo sabor vainilla	2	-	1 cda (formato 400 g)	0	0	0	8
Taranis, cookies con pepitas de chocolate	15	-	1 ud (formato 135g, sobres de 45 g)	2	3	0	73
PAN, CEREALES, PASTAS, HARINA ESPECIALES				6	0	0	85
Aproten, biscotes	22	-	1/2 paquete (formato 260 g, 6 paquetes)	11	0	0	91
Bezgluten pan PKU	20	-	1/4 barra (formato 240 g, 3 mini baguettes)	3	0	0	41
Bezgluten pan rallado	10	-	1 cda (formato 400 g)	4	0	0	37
Hammer mühle, bases pizza	50	-	1/3 pieza=50 g (formato 450 g)	10	0	0	170
Promin, lasaña	38	100	37,5 g=100 g en cocido (formato 200 g)	4	0	0	133
Aproten, pasta italiana y para sopa	20	52	2 cdas colmadas (en crudo) o 20 uds espaguetis	6	0	0	69
Aproten, arroz	20	57	1 cda colmada (en crudo)	6	0	0	70
Aproten, harina	20	-	1 cda colmada	4	0	0	69
GRASAS				1	0	0	91
Aceites (oliva, girasol, soja, palma...)	10	-	1 cda	0	0	0	90
Provamel bio soya	10	-	1 cda	0	0	0	63
Grasas (manteca de cacaco, grasa animal, tocino)	10	-	1 cda	0	0	0	90
Mayonesa	10	-	2 cdtas	4	0	0	121



ALIMENTOS LIBRES				1	1	0	32
Sirope de arce	7	-	1 cdta	0	0	0	18
Sirope oscuro de maíz	7	-	2 cdta	0	0	0	20
Azúcar (refinado, moreno, glass)	10	-	2 cdta o 2 terrones	0	0	0	39
Caramelos de cristal	3	-	1 ud	0	0	0	12
Queso vegano Arcturus Divina Teresa (acturus, júpiter, moon, neptune, venus)	20	-	1 loncha fina	0	0	0	57
Queso vegano Violife cheddar/mozarella flavor slices	20	-	1 loncha fina	0	0	0	57
Mermelada de fresa	15	-	1 cdta colmada	2	1	0	31
Aceitunas	20	-	6-7 uds sin hueso	6	5	0	23

Ud: unidad; Cdta: cucharadita; Eq: equivalente

Tabla VIII. Alimentos controlados en fenilcetonuria. Se indica el peso crudo de la ración, en ocasiones también el cocido, la medida casera y características nutricionales.

	Peso neto crudo (g)	Peso cocido (g)	Medida casera	Fenilalanina (mg) (2 eq. =50 mg)	Tirosina (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
LÁCTEOS				49	17	1	22
Leche de vaca desnatada UHT	30	-	1/6 vaso	50	50	1	10
Leche de vaca entera, 3.25% grasa	30	-	1/6 vaso	44	46	1	18
Leche de vaca semidesnatada, 2% grasa	30	-	1/6 vaso	49	46	1	12
Actimel natural danone	30	-	1/3 ud	54	0	1	27
Cuajada	20	-	1/6 ud	49	0	1	18
Yogurt aromatizado	25	-	1/5 ud	45	0	1	28
Yogurt natural descremado	25	-	1/5 ud	59	0	1	11
Yogurt natural entero	25	-	1/5 ud	45	0	1	15
Suero de leche líquido, ácido	200	-	1 vaso	50	0	2	48
Suero de leche líquido, endulzado	200	-	1 vaso	54	18	2	55
Requesón	5	-	1 cdta	48	0	1	5
Kéfir	25	-	3 cdas	43	43	1	16
VERDURAS, TUBÉRCULOS Y LEGUMBRES				53	33	1	24
Patata nueva cruda	69,44	62,5	2/3 ud pequeña	50	24	1	55
Batata/boniato	50	-	1/2 ud mediana	50	34	1	43
Brócoli	42,73	41,59	1/3 plato pequeño llano crudo y cocido	49	21	1	14
Col de Bruselas	50	48	6 uds en crudo o 1 guarnición	55	0	2	21
Espinaca fresca	42,01	43	1/3 plato grande llano en crudo o 1/3 plato pequeño en cocido	54	45	1	10



Espárrago blanco enlatado	100	-	4 uds finas	51	34	2	19
Espárrago verde fresco	100	-	4 uds finas	49	40	2	30
Guisante	25	26,5	$\frac{1}{2}$ plato pequeño llano en crudo y cocido	50	29	1	20
Maíz dulce amarillo, crudo	34	20,23	$\frac{1}{4}$ ud pequeña	51	42	1	29
Maíz dulce amarillo, enlatado	40	-	3 cucharas	54	44	1	38
Habas verdes, frescas	25	-	1 cuchara	57	49	1	18
Garbanzo	5	11,16	1 cda	52	24	1	18
Judías pintas, secas	5	12,16	1 cda	55	21	1	17
Altramuz	4	10	1 cda	57	54	1	15
Lenteja	4	13,6	1 cda	55	30	1	14
CEREALES II				53	20	1	45
Arroz blanco	15	42,75	$\frac{1}{2}$ cda	53	33	1	54
Arroz integral	15	42,75	$\frac{1}{2}$ cda	58	42	1	54
Corn flakes (maíz)	15	-	3 cdas colmadas	50	0	1	54
Alforfón (trigo sarraceno)	10	-	1 cda	52	24	1	34
Amaranto	10	-	1 cda	54	33	1	37
Avena	5	-	1 cda	45	29	1	19
Cebada	8	-	1 cda	56	0	1	28
Centeno	8	-	1 cda	54	27	1	27
Couscous, seco	8	-	$\frac{1}{2}$ cda	50	27	1	30
Fideos de arroz	25	-	2 cdas colmadas (en crudo) o 25 uds	46	29	1	91
Mijo	10	-	1 cda	58	34	1	38
Pasta (espaguetis, macarrones)	8	20,8	1 cda	53	19	1	30
Pasta, integral	8	20,8	1 cda	58	0	1	28
Pastas de te	3	-	3 uds pequeñas	57	0	2	143
Quinoa	8	-	$\frac{1}{2}$ cda	47	21	1	29
Triticale	8	-	1 cda	51	0	1	27
FRUTAS II				50	18	1	79
Aguacate	20	-	1 cda y 1 cda	46	10	0	32
Plátano	100	-	1 ud mediana	49	9	1	89
Coco fresco	33,4	-	$\frac{1}{3}$ taza (rallado)	56	34	1	117
FÓRMULAS LÁCTEAS COMERCIALES				22	7	0	24
Almiron Advance 1 (Nutricia, 1-6 meses)	4,5	-	1 cacito (formato de 400, 800 o 1200 g)	15	0	0	19
Almiron Advance 2 (Nutricia, 6-12 meses)	4,9	-	1 cacito (formato de 800 o 1200 g)	20	0	0	20
Almiron 3 crecimiento (Nutricia, 12-24 meses)	5	-	1 cacito (formato de 800 o 1200 g)	29	0	1	23
Leche materna madura	50	-	-	23	27	1	35

Ud: unidad; Cda: cucharadita; Eq: equivalente



ANEXO 4. PROPUESTAS DE DIETAS

Tabla IX. Necesidades nutricionales. Las necesidades nutricionales varían según el rango de edad, y son equivalentes en ambos sexos hasta los 11 años.

EDAD	NUTRIENTE			
	Fenilalanina (mg/kg) ²	Tirosina (mg/kg)	Proteína (g/kg)	Energía (kcal/kg)
0-3 meses	25-70	300-350	3-3.5	120
3-6 meses	20-45	300-350	3-3.5	120
6-9 meses	15-35	250-300	2.5-3	110
9-12 meses	10-35	250-300	2.5-3	105
	Fenilalanina (mg)	Tirosina (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
1-4 años	200-400	1.7-3	>30	1300
4-7 años	210-450	2.2-3.5	>35	1700
7-11 años	220-500	2.5-4	>40	2400
MUJERES				
11-15 años	250-750	3.4-5	>50	2200
15-19 años	230-700	3.4-5	>50	2100
>19 años	220-700	3.7-5	>50	2100
HOMBRES				
11-15 años	225-900	3.8-5.5	>55	2700
15-19 años	295-1100	4.4-6.5	>65	2800
>19 años	290-1200	4.3-6.5	>65	2900

Fuente: Instituto Mexicano del Seguro Social. Catálogo Maestro Guías de Práctica Clínica. [Online]; 2016 [consultado 24 feb 2018.] Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-554-12/ER.pdf>.

Dieta para lactantes de 0-6 meses

En condiciones normales, la AEPED (Asociación Española de Pediatría) recomienda que la leche materna sea ofrecida a demanda del niño, sin horarios estrictos y sin limitar la duración de la misma ⁽³³⁾. Normalmente la frecuencia de las tomas disminuye de 8-12 tomas diarias hasta 6-7 tomas. Si se opta por la menos recomendable leche artificial, también el volumen de las tomas y la distribución horaria depende de las necesidades de cada niño

Más concretamente, la Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo propone unas recomendaciones de cantidades de leche materna o artificial que deben aportarse, según los niveles de fenilalanina obtenidos en el diagnóstico. Si se trata de una HFA benigna, no es necesario un control dietético, pero sí un control clínico. Por el contrario, niveles superiores de fenilalanina requieren un control de la ingesta. Básicamente se resumen en ofrecer el primer lugar una cantidad controlada de fórmula sin fenilalanina y

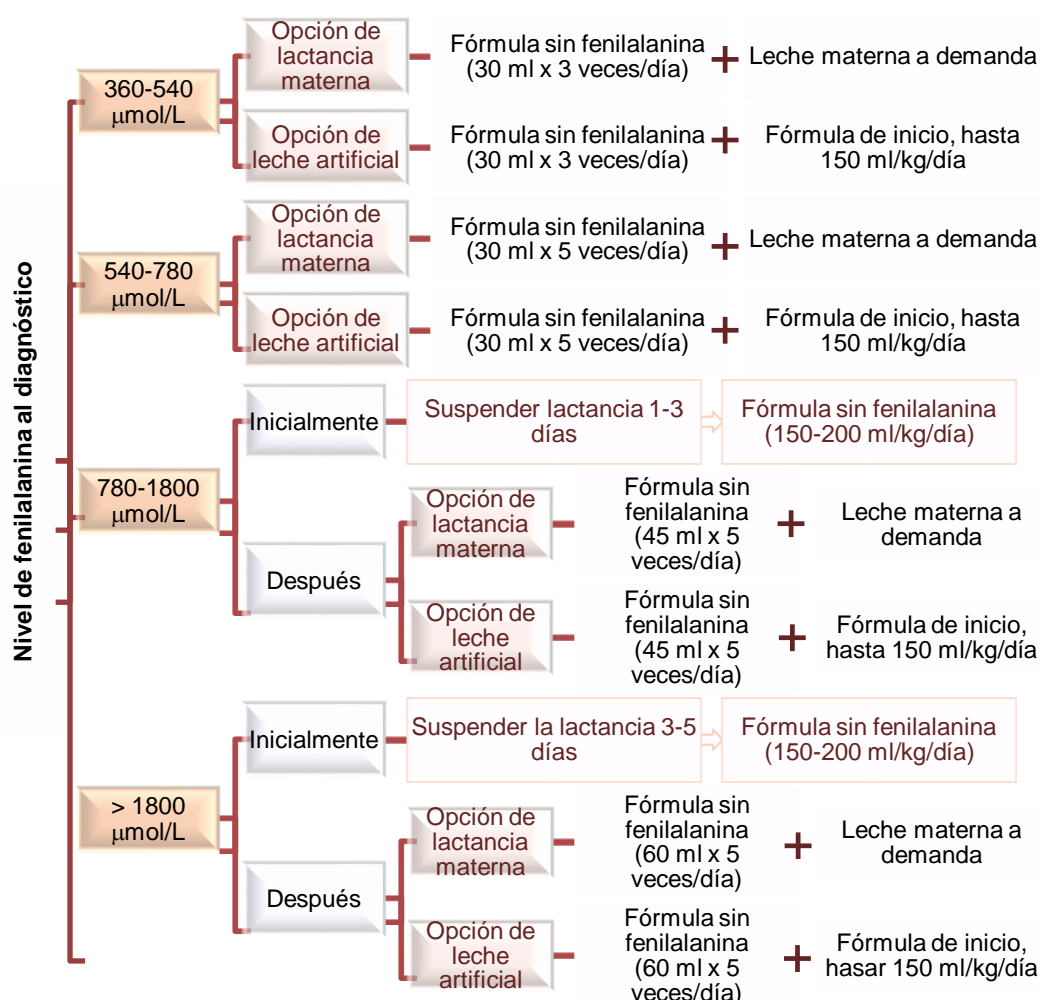
² Si hay exceso de peso, las necesidades deben de basarse en el peso ideal para la talla y edad ⁽¹⁷⁾.



después la lactancia habitual, para reducir la ingesta de esa leche que contiene el aminoácido que debemos controlar (Figura 10).

La estrategia seleccionada por el HURH también es válida para controlar la cantidad de proteína natural ingerida. En este centro se opta por ofrecer una cantidad controlada de leche materna o artificial en primer lugar, hasta una cantidad previamente definida individualmente, y las restantes necesidades energéticas se satisfacen a partir de una fórmula especial para lactantes con PKU

Figura 10. Protocolo de lactancia en fenilcetonuria. Según los niveles de fenilalanina la el tipo de lactancia seleccionado, a cada sujeto le correspondería una determinada cantidad de leche.



Fuente: Asociación de Enfermedades Raras (ACMEIM) [sede web]. Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo; 28 abr 2004 [acceso 11 mar 2018]. Dieta en la hiperfenilalaninemias-fenilcetonurias. Disponible en: www.aeracmeim.org/download/27_protocolo-pku.pdf

Como se observa, los niveles de fenilalanina definen la cantidad de leche ofrecida. En los casos más graves, es incluso necesario suspender la lactancia materna los primeros días y aportar una fórmula libre del aminoácido. Por ejemplo, PKU Anamix Infant (disponible en el Anexo 1).

Posteriormente, como como la fenilalanina es un aminoácido esencial, no debemos de aportar únicamente el preparado exento de fenilalanina, sino combinarlos con la leche materna o artificial habitual ⁽¹²⁾.

Lo mejor es optar por la leche materna, pues además de sus beneficios extra, es una fuente pobre de fenilalanina, aportando apenas 0.5 mg de fenilalanina/100 ml, o 0.9 g de proteínas/100 ml. Por ello se administra a demanda. Por su parte, las fórmulas comerciales contienen 1.2-1.9 g de proteína/100 ml, y será complicado conocer la cantidad de fenilalanina ingerida si no se controla el tiempo de lactancia y/o el volumen ⁽³⁴⁾.

Como se ha observado que la mayoría de las madres abandonan la lactancia materna en las primeras semanas de vida o cuando comienza la introducción de alimentos sólidos, ⁽³⁴⁾ habría que hacer un esfuerzo extra para mantener la lactancia natural en estos momentos clave.

Dieta para lactantes de 6-9 meses

La alimentación complementaria debe comenzar entre los 4 y los 6 meses de vida, teniendo en cuenta que no todos los lactantes podrán tomar ciertas cantidades de alimentos ricos en proteínas y necesitarán suplementación.

Peso: 8.33 kg

Dieta objetivo:

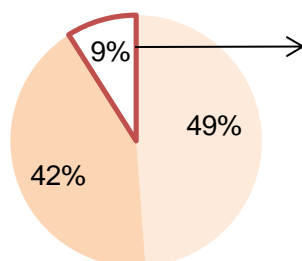
Nutriente	%	Kcal	Cantidad
Proteína	10%	88 kcal	22 g
<ul style="list-style-type: none"> • Fenilalanina • Tirosina 			<ul style="list-style-type: none"> • 125-292 mg/día • 2083-2499 mg/día
Lípidos	35%	315 kcal	35 g
Hidratos de carbono	55%	500 kcal	125 g
Total	100%	916 kcal	182 g

Grupo de alimento	Cantidad (raciones)	Fenilalanina (mg)	Tirosina (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Frutas I	1	23	16	1	70
Verduras	0,5	12	7	0	9
Grasas	0,5	1	0	0	46
Cereales	0,5	1	1	0	42
Sucedáneo de leche	30 g	0	432	4	137
Leche materna	200 ml	92	106	2	140
Verduras, tubérculos y legumbres	0,5	26	16	1	12
XP Analog	100 g	0	1440	13	475
TOTAL	-	154	2018	21	930

Dieta ejemplo:

VCT (Volumen Calórico Total): 942 kcal

■ Hidratos de carbono ■ Lípidos ■ Proteínas



- Fenilalanina: 157.06 mg
- Tirosina: 2013.85 mg
- 2.55 g proteína/kg peso

COMIDA	EQUIVALENTES, RACIONES	SUGERENCIA DE MENÚ
De	Leche materna Sucedáneo de leche Alimento médico	Leche materna (100 ml) PKU Anamix Infant (10 g) XP Analog (20 g)
Al	Leche materna Alimento médico	Leche materna (50 ml) XP Analog (10 g)
Co	Verduras, tubérculos, legumbres (0.5 rac) Verduras (0.5 rac) Grasas (0.5 rac) Sucedáneo de leche Alimento médico	PURÉ DE VERDURA: – Patata (35 g) – Zanahoria (20 g), judía verde (9.5 g) – Aceite de oliva (5 g) PKU Anamix Infant (5 g) XP Analog (25 g)
Me	Cereales (0.5 rac) Sucedáneo de leche Alimento médico	PAPILLA DE CEREALES: – Maicena (12 g) PKU Anamix Infant (5 g) XP Analog (10 g)
Ce	Fruta (1 rac) Sucedáneo de leche Alimento médico	COMPOTA DE FRUTA: – Melocotón (133 g) – Gotitas de limón PKU Anamix Infant (5 g) XP Analog (25 g)
Toma extra	Leche materna Sucedáneo de leche Alimento médico	Leche materna madura (50 ml) PKU Anamix Infant (5 g) XP Analog (10 g)

De: Desayuno; Al: Almuerzo; Co: Comida; Me: Merienda; Ce: Cena; Rac: ración



Dieta para lactantes de 9-12 meses

Poco a poco, en la dieta he decidido aumentar el volumen de leche artificial en detrimento de la materna, pues su poca cantidad proteica impide alcanzar las necesidades de macronutriente. Además, es pobre en tirosina en comparación de la fórmula artificial.

Peso: 9.41 kg

Dieta objetivo:

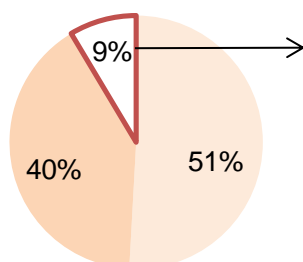
Nutriente	%	Kcal	Cantidad
Proteína	10%	96 kcal	24 g
• Fenilalanina			• 94-329 mg/día
• Tirosina			• 2353-2823 mg/día
Lípidos	35%	315 kcal	35 g
Hidratos de carbono	55%	540 kcal	135 g
Total	100%	988 kcal	194 g

Grupo de alimento	Cantidad (raciones)	Fenilalanina (mg)	Tirosina (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Frutas I	1	23	16	1	70
Verduras	2	48	27	2	38
Grasas	1	1	0	0	91
Cereales	1,5	3	2	0	125
Sucedáneo de leche	45 g	0	648	6	206
Leche materna	100 ml	46	53	1	70
Verduras, tubérculos y legumbres	1	23	14	1	19
XP Analog	105 g	0	1512	14	499
TOTAL	-	144	2272	24	1116

Dieta ejemplo:

VCT: 1100 kcal

■ Hidratos de carbono ■ Lípidos ■ Proteínas



- Fenilalanina: 145.36 mg
- Tirosina: 2264.86 mg
- 2.5 g proteína/kg peso

COMIDA	EQUIVALENTES, RACIONES	SUGERENCIA DE MENÚ
De	Cereales (0.5 rac) Leche materna Sucedáneo de leche Alimento médico	Leche materna madura (50 ml) PAPILLA DE MAIZENA: – Maicena (12 g) – PKU Anamix Infant (15 g), junto con agua suficiente XP Analog (25 g)
Al	Leche materna Sucedáneo de leche	Leche materna madura (50 ml) XP Analog (5 g)
Co	Cereales (1 rac) Verduras(1 rac) Grasas (0.5 rac) Fruta (0.5 rac) Sucedáneo de leche Alimento médico	PURÉ DE TAPIOCA: – Tapioca (20 g) – Cebolleta (17.5 g), apio (56 g) – Aceite (5 g) Melón troceado (75 g) PKU Anamix Infant (10 g) XP Analog (35 g)
Me	Fruta (0.5 rac) Sucedáneo de leche Alimento médico	COMPOTA DE FRESAS: – Fresas (60 g) Sucedáneo de leche XP Analog (5 g)
Ce	Verduras, tubérculos, legumbres (1 rac) Verduras(1 rac) Grasas (0.5 rac) Sucedáneo de leche Alimento médico	PURÉ DE CALABACÍN: – Patata (35 g) – Zanahoria (40 g), calabacín (35 g) – Aceite (5 g) PKU Anamix Infant (10 g) XP Analog (35 g)

Dieta para niños y niñas de 1-4 años

A partir de esta edad he supuesto ya el abandono de la lactancia materna, y he incluido las fórmulas artificiales. A esta dieta, podría sumarse aún la lactancia natural si se desea, y si el peso del niño es adecuado.

Peso: 13.83 kg

Dieta objetivo:

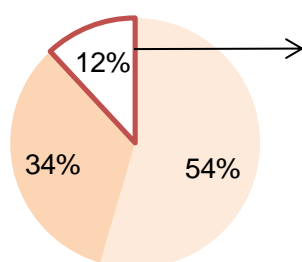
Nutriente	%	Kcal	Cantidad
Proteína	12%	156 kcal	39 g
• Fenilalanina			• 200-400 mg/día
• Tirosina			• 23.79-41.49 mg/día
Lípidos	30%	387 kcal	43 g
Hidratos de carbono	58%	752 kcal	188 g
Total	100%	1300 kcal	270 g

Grupo de alimento	Cantidad (raciones)	Fenilalanina (mg)	Tirosina (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Frutas I	3	69	49	3	209
Verduras	4	96	54	3	75
Grasas	2.5	3	0	0	228
Pan, cereales, pastas, harina especiales	3	18	0	1	255
Alimento libre de fenilalanina	1	0	0	0	33
Sucedáneo de leche	3	45	36	2	230
Sucedáneo de huevo	1	1	0	0	36
Verduras, tubérculos y legumbres	1	53	33	1	24
Phenyl-Free 2 HP	75.5 g	0	3000	30	292,5
TOTAL	-	283	3172	40	1382

Dieta ejemplo:

VCT: 1323 kcal

■ Hidratos de carbono ■ Lípidos ■ Proteínas



- Fenilalanina: 275.64 mg
- Tirosina: 3203.48 mg
- 2.85 g proteína/kg peso

COMIDA	EQUIVALENTES, RACIONES	SUGERENCIA DE MENÚ
De	Pan, masas especiales (1 rac) Grasas (0.5 rac) Sucedáneo de leche (1 rac) Alimento médico	Bezgluten pan PKU (20 g) Aceite (5 g) Milupa LPD (15 g) Phenyl-Free HP (30.2 g)
Al	Fruta (1 rac)	Fresas (120 g)
Co	Grasas (1 rac) Sucedáneo de leche (1 rac) Verduras(1.5 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (10 g) Milupa LPD (15 g) ARROZ CON ZANAHORIA COCIDA: – Aproten arroz (40 g) – Zanahoria (80 g) TOMATE ALIÑADO: – Tomate (45 g) Albaricoque (50 g) Phenyl-Free HP (15.1 g)
Me	Alimentos libres (1 rac) Alimento médico	Queso vegano moon divina teresa (20 g) Phenyl-Free HP (15.1 g)
Ce	Grasas (1 rac) Verduras (2.5 rac) Verduras, hortalizas y tubérculos (1 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (10 g) PURÉ DE VERDURAS: – Calabaza (75 g) – Puerro (38 g) – Patata (69 g) REVUELTO DE HUEVO Y CEBOLLA: – Cebolla (40 g) Plátano macho (50 g) Phenyl-Free HP (15.1 g)



Dieta para niños y niñas de 4-7 años

Peso: 21.46 kg

Dieta objetivo:

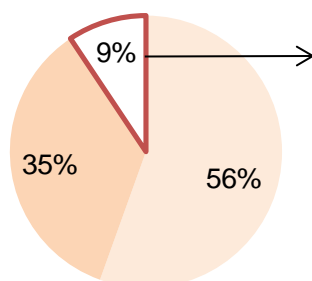
Nutriente	%	Kcal	Cantidad
Proteína	10%	168 kcal	42 g
• Fenilalanina			• 210-450 mg/día
• Tirosina			• 48.29-75.11 mg/día
Lípidos	30%	504 kcal	56 g
Hidratos de carbono	60%	1020 kcal	255 g
Total	100%	1700 kcal	353 g

Grupo de alimento	Cantidad (raciones)	Fenilalanina (mg)	Tirosina (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Frutas I	3	69	49	3	209
Verduras	5	120	68	4	94
Grasas	4	4	0	0	364
Pan, cereales, pastas, harina especiales	4	23	0	1	339
Alimento libre de fenilalanina	2	0	0	0	67
Cereales, galletas especiales	1	3	0	0	81
Sucedáneo de leche	3	45	36	2	230
Sucedáneo de huevo	1	1	0	0	36
Verduras, tubérculos y legumbres	1	53	33	1	24
Phenyl-Free 2 HP	75.5 g	0	3000	30	292,5
TOTAL	-	318	3186	42	1737

Dieta ejemplo:

VCT: 1721 kcal

■ Hidratos de carbono ■ Lípidos ■ Proteínas



- Fenilalanina: 293.52 mg
- Tirosina: 3219.95 mg
- 1.88 g proteína/kg peso

COMIDA	EQUIVALENTES, RACIONES	SUGERENCIA DE MENÚ
De	Cereales, galletas especiales (1 rac) Sucedáneo de leche (1 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Bezgluten galletas de mantequilla PKU (20 g) Milupa LPD (15 g) Sandía (150 g) Phenyl-Free HP (30.2 g)
Al	Pan, masas especiales (1 rac) Alimentos libres (1 rac)	Bezgluten pan PKU (20 g) Mermelada de fresa (15 g)
Co	Grasas (2 rac) Pan, masas especiales (2 rac) Alimentos libres (1 rac) Verduras(3 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (20 g) Bezgluten pan PKU (20 g) LASAÑA DE VERDURAS: – Prolin lasaña (75 g) – Queso vegano neptune divina teresa (20 g) – Calabacín (70 g) – Champiñón (30 g) – Tomate (45 g), pimiento rojo (37.5 g) Albaricoque (50 g) Phenyl-Free HP (15.1 g)
Me	Sucedáneo de leche (2 rac) Alimento médico	Milupa LPD (30 g) Phenyl-Free HP (15.1 g)
Ce	Grasas (2 rac) Pan, masas especiales (1 rac) Sucedáneo de huevo (1 rac) Verduras(2 rac) Verduras, hortalizas y tubérculos (1 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (20 g) Bezgluten pan PKU (20 g) TORTILLA DE PATATAS: – Bezgluten sucedáneo de huevo (10 g) – Patata (69 g) – Cebolleta (17.5) BANDERILLAS DE VERDURASHORNEADOS: – Cebolleta (17.5 g) – Champiñones (30 g) – Tomate (45 g) Fresa (120 g) Phenyl-Free HP (15.1 g)

Dieta para niños y niñas de 7-11 años

Peso: 32.90 kg

Dieta objetivo:

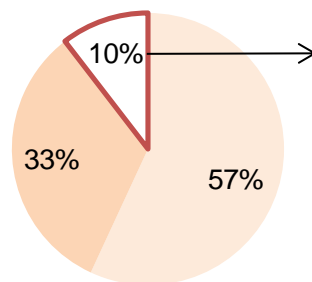
Nutriente	%	Kcal	Cantidad
Proteína	11%	264 kcal	66 g
• Fenilalanina			• 220-500 mg/día
• Tirosina			• 83.90-131.60 mg/día
Lípidos	30%	720 kcal	80 g
Hidratos de carbono	59%	1416 kcal	354 g
Total	100%	2400 kcal	500 g

Grupo de alimento	Cantidad (raciones)	Fenilalanina (mg)	Tirosina (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Frutas I	4	91	65	4	278
Verduras	6	144	81	5	113
Grasas	6	6	0	0	547
Pan, cereales, pastas, harina especiales	8	47	0	1	679
Alimento libre de fenilalanina	2	0	0	0	67
Cereales, galletas especiales	1	3	0	0	81
Sucedáneo de leche	4	60	48	3	307
Phenyl-Free 2 HP	121.2 g	0	4800	48	468
TOTAL	-	357	4995	62	2533

Dieta ejemplo:

VCT: 2387 kcal

■ Hidratos de carbono ■ Lípidos ■ Proteínas



- Fenilalanina: 395.28 mg
- Tirosina: 5081.3 mg
- 1.95 g proteína/kg peso

COMIDA	EQUIVALENTES, RACIONES	SUGERENCIA DE MENÚ
De	Cereales, galletas especiales (1 rac) Sucedáneo de leche (2 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Huber pastas de té (22 g) Milupa LPD (30 g) Arándanos (100 g) Phenyl-Free HP (30.2 g)
Al	Fruta (1 rac) Alimento médico	Mandarina (120 g) Phenyl-Free HP (30.2 g)
Co	Grasas (2.5 rac) Pan, masas especiales (5 rac) Alimentos libres (1 rac) Verduras(3 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (10 g) Mayonesa (15 g) Bezgluten pan PKU (40 g) PASTA CON VERDURAS: – Aproten pasta (60 g) – Pimiento amarillo (75 g) – Pimiento rojo (75 g) – Queso vegano acturus divina teresa (20 g) Nectarina (200 g) TROCITOS DE ESPÁRRAGOS CON MAYONESA: – Espárragos frescos (100 g) Phenyl-Free HP (15.1 g)
Me	Sucedáneo de leche (1 rac) Alimento libre (1 rac)	Milupa LPD (15 g) Azúcar (10 g)
Ce	Grasas (2.5 rac) Pan, masas especiales (4 rac) Sucedáneo de leche (1 rac) Verduras (3 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (25 g) Bezgluten pan PKU (40 g) SOPA DE ARROZ: – Aproten arroz (20 g) – Cebolla (40 g) CROQUETAS DE CHAMPIÑÓN CON VERDURASSALTEADA: – Aproten harina (20 g) – Champiñones (30 g) – Milupa LPD (15 g) – Guarnición: cebolla (40 g), calabacín (70 g), pimiento rojo (75 g) Mango (120 g) Phenyl-Free HP (30.2 g)

Dieta para mujer de 11-15 años

Peso: 48.29 kg

Dieta objetivo:

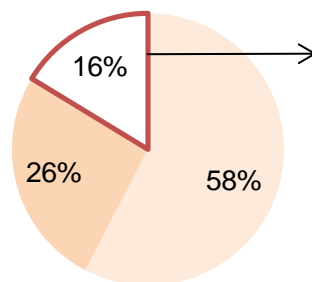
Nutriente	%	Kcal	Cantidad
Proteína	20%	440 kcal	110 g
• Fenilalanina			• 250-750 mg/día
• Tirosina			• 164.19-241.45 mg/día
Lípidos	25%	549 kcal	61 g
Hidratos de carbono	55%	1208 kcal	302 g
Total	100%	2200 kcal	473 g

Grupo de alimento	Cantidad (raciones)	Fenilalanina (mg)	Tirosina (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Frutas I	3	69	49	3	209
Verdura	7	168	95	5	132
Grasas	5	5	0	0	456
Pan, cereales, pastas, harina especiales	8	47	0	1	679
Alimento libre de fenilalanina	2	0	0	0	67
Sucedáneo de leche	4	8	16	1	171
Verduras, tubérculos y legumbres	1	53	33	1	24
XP Maxamun	34 g	0	0	20	103
Vitaflo, PKU Express	150 g	0	6300	59	446
TOTAL	-	350	6493	91	2285

Dieta ejemplo:

VCT: 2201 kcal

■ Hidratos de carbono ■ Lípidos ■ Proteínas



- Fenilalanina: 268.71 mg
- Tirosina: 6442.4 mg
- 1.86 g proteína/kg peso

COMIDA	EQUIVALENTES, RACIONES	SUGERENCIA DE MENÚ
De	Fruta (1 rac) Sucedáneo de leche (2 rac) Sucedáneo de leche Dalia (20 g) Alimentos libres (1 rac) Alimento médico	Uvas (120 g) Sucedáneo de leche Dalia (20 g) Bezgluten pan PKU (20 g) Mermelada de fresa (15 g) XP Maxamum (50g)
Al	Grasas (1 rac) Pan, masas especiales (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (10 g) Bezgluten pan PKU (20 g) Vitaflo PKU 20 (sobre 34 g)
Co	Grasas (2 rac) Verduras(2 rac) Pan, masas especiales (3 rac) Sucedáneo de huevo (2 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (2 cda) Bezgluten pan PKU (20g) SOPA DE ZANAHORIA: – Aproten pasta (20 g) – Zanahoria (40 g) – Cebolla (40 g) PIZZA VEGETAL: – Berenjena (12.5 g) – Calabacín (17.5 g) – Tomate (22.5 g) – Pimiento rojo (18.75 g) Cereza (120 g) XP Maxamum (50g)
Me	Sucedáneo de leche (2 rac) Pan, masas especiales (2 rac) Alimentos libres (1 rac)	Arroz con leche: – Sucedáneo de leche Dalia (20 g) – Aproten arroz (40 g) – Azúcar (10 g)
Ce	Grasas (2 rac) Pan, masas especiales (1 rac) Verduras, tubérculos y legumbres (1 rac) Verduras (4 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (20 g) Bezgluten pan PKU (20 g) GAZPACHO ANDALUZ: – Hammer müle bases de pizza (50 g) – Tomate (180 g) – Cebolla (20 g) – Pimiento verde (28 g) – Pepino (75 g) PATATAS A LO POBRE: – Patatas (70 g) – Pimiento rojo (37.5 g) – Pimiento verde (56 g) Uva (120 g) XP Maxamum (50 g)

Dieta para mujer de 15-19 años y > 19 años

Como la energía necesaria en esta etapa de la vida es la misma que misma que en la siguiente (2100 kcal), la dieta planteada puede servir de modelo para ambas franjas de edad. Lo único en lo que haré distinción será en el resultado de proteínas correspondientes a cada kilo de peso.

Mujer 15-19 años

Peso: 56.46 kg

Dieta objetivo:

Nutriente	%	Kcal	Cantidad
Proteína	20%	420 kcal	105 g
• Fenilalanina			• 230-700 mg/día
• Tirosina			• 191.96-282.3 mg/día
Lípidos	25%	522 kcal	58 g
Hidratos de carbono	55%	1152 kcal	288 g
Total	100%	2100 kcal	451 g

Mujer ≥19 años

Peso: 58.55 kg

Dieta objetivo:

Nutriente	%	Kcal	Cantidad
Proteína	20%	420 kcal	105 g
• Fenilalanina			• 220-700 mg/día
• Tirosina			• 219.6-292.8 mg/día
Lípidos	25%	522 kcal	58 g
Hidratos de carbono	55%	1152 kcal	288 g
Total	100%	2100 kcal	451 g

Grupo de alimento	Cantidad (raciones)	Fenilalanina (mg)	Tirosina (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Frutas I	4	91	65	4	278
Verduras	5	120	68	4	94
Grasas	6	6	0	0	547
Cereales, galletas especiales	1	3	1	0	81
Pan, cereales, pastas, harina especiales	4	23	0	1	339
Alimento libre de fenilalanina	1	0	0	0	33
Sucedáneo de leche	2	4	8	0	86
Sucedáneo de huevo	2	1	0	0	72
Verduras, tubérculos y legumbres	2	105	66	3	48
XP Maxamun	150 g	0	6300	59	446
Vitaflor, PKU Express	34 g	0	0	20	103
TOTAL	-	354	6508	91	2127

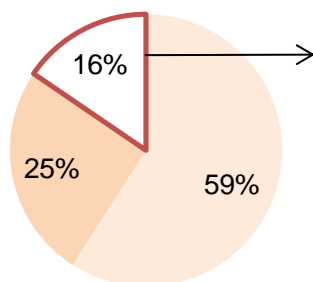


El número de kilocalorías se ajustará seleccionando las opciones más adecuadas en energía dentro de cada grupo.

Dieta ejemplo:

VCT: 2094 kcal

■ Hidratos de carbono ■ Lípidos ■ Proteínas



- Fenilalanina: 315.25 mg
- Tirosina: 6486.26 mg
- 1.61 g proteína/kg peso (15-19 años)
- 1.55 g proteína/kg peso (>19 años)

COMIDA	EQUIVALENTES, RACIONES	SUGERENCIA DE MENÚ
De	Fruta (1 rac) Sucedáneo de leche (2 rac) Cereales, galletas especiales (1 rac) Alimento médico	Cerezas (120 g) Sucedáneo de leche Dalia (20 g) Galletas de PKU canela (20 g) XP Maxamum (50g)
Al	Alimentos libres (1 rac) Grasas (1 rac) Pan, masas especiales (1 rac)	Mermelada de fresa (15g) Porvamel bio soya (10 g) Bezgluten pan PKU (20 g)
Co	Grasas (2.5 rac) Verduras(2 rac) Pan, masas especiales (3 rac) Sucedáneo de huevo (2 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (25 g) Bezgluten pan PKU (20g) MACARRONES CON SALSA DE TOMATE Y PIMIENTOS: – pimiento verde (112 g) – tomate (90 g) – aproten, pasta italiana (60g) REVUELTO DE CEBOLLA FRITA – cebolla (80 g) – loporfin sustituto de huevo (20g) XP Maxamum (50g)
Me	Fruta (1 rac) Alimento médico	Fresas (120 g) Vitaflo PKU 20 (sobre 34 g)
Ce	Grasas (2.5 rac) Pan, masas especiales (1 rac) Verduras, tubérculos y legumbres (2 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Mayonesa (25 g) Bezgluten pan PKU (20 g) ENSALADILLA RUSA: – patata nueva (112g) – zanahoria (80 g) – pimiento rojo (75 g) Nectarina (200 g) XP Maxamum (50 g)

Dieta para hombre de 11-15 años

Peso: 49.65 kg

Dieta objetivo:

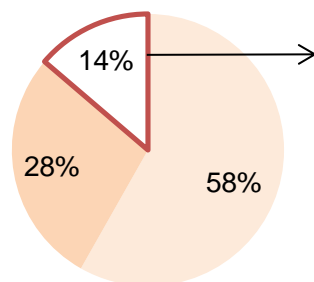
Nutriente	%	Kcal	Cantidad
Proteína	15%	404 kcal	101 g
• Fenilalanina			• 225-700 mg/día
• Tirosina			• 188.67-272.58 mg/día
Lípidos	25%	675 kcal	75 g
Hidratos de carbono	60%	1620 kcal	405 g
Total	100%	2700 kcal	581 g

Grupo de alimento	Cantidad (raciones)	Fenilalanina (mg)	Tirosina (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Frutas I	4	91	65	4	278
Verduras	6	144	81	5	113
Grasas	6	6	0	0	547
Cereales, galletas especiales	1	3	0	0	81
Pan, cereales, pastas, harina especiales	11	65	0	2	933
Alimento libre de fenilalanina	3	1	0	0	100
Sucedáneo de leche	4	8	16	1	171
Verduras, tubérculos y legumbres	3	158	98	4	72
XP Maxamun	150 g	0	6300	59	446
Vitaflo, PKU Express	34 g	0	0	20	103
TOTAL	-	475	6561	95	2844

Dieta ejemplo:

VCT: 2720 kcal

■ Hidratos de carbono ■ Lípidos ■ Proteínas



- Fenilalanina: 447.26 mg
- Tirosina: 6512.36mg
- 1.88 g proteína/kg peso

COMIDA	EQUIVALENTES, RACIONES	SUGERENCIA DE MENÚ
De	Sucedáneo de leche (2 rac) Alimento libre (1 rac) Cereales, galletas especiales (1 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Taranis, Dalia polvo (sucedáneo de leche) (20 g) Azúcar (10 g) Huber pastas de té (22 g) Uva (120 g) XP Mamamum (50g)
Al	Grasas (1 rac) Pan, masas especiales (1 rac)	Aceite de oliva (10 g) Aproten biscotes (22 g)
Co	Grasas (2.5 rac) Pan, masas especiales (6 rac) Verduras(3 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (25 g) Bezgluten pan PKU (60 g) PAELLA DE VERDURAS: – Aproten arroz (60 g) – Alcachofa (25 g) – Judía verde (38 g) – Pimiento rojo (75 g) TOMATES ASADOS: – Tomate (90 g) XP Mamamum (50g) Manzana asada: manzana (200 g)
Me	Sucedáneo de leche (2 rac) Alimento libre (1 rac) Alimento médico	Taranis, Dalia polvo (sucedáneo de leche) (20 g) Azúcar (10 g) Vitaflo PKU Express (34 g)
Ce	Grasa (2.5 rac) Pan, masas especiales (4 rac) Verduras, tubérculos y legumbres (3 rac) Alimentos libres (1 rac) Verduras (3 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (25 g) Bezgluten pan PKU (60 g) ZANAHORIAS ESTOFADAS CON PATATAS: – Patata (69 g) – Zanahoria (80 g) – Cebolla (40 g) HAMBURGUESA DE VERDURAS: – Guisante (25 g) – Patata (69 g) – Aproten harina (20 g) – Cebolla (40 g) – Queso vegano júpiter divina teresa (20 g) Cereza (120 g) XP Mamamum (50g)

Dieta para hombre de 15-19 años

Peso: 65.49 kg

Dieta objetivo:

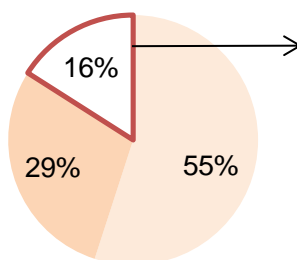
Nutriente	%	Kcal	Cantidad
Proteína	15%	420 kcal	105 g
• Fenilalanina			• 295-1100 mg/día
• Tirosina			• 288.16-425.69 mg/día
Lípidos	25%	693 kcal	77 g
Hidratos de carbono	60%	1680 kcal	420 g
Total	100%	2800 kcal	602 g

Grupo de alimento	Cantidad (raciones)	Fenilalanina (mg)	Tirosina (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Frutas I	91	65	4	278	91
Verduras	7	168	95	5	132
Grasas	6	7	0	0	638
Cereales, galletas especiales	2	6	1	0	163
Pan, cereales, pastas, harina especiales	8	47	0	1	679
Alimento libre de fenilalanina	3	5	2	0	92
Sucedáneo de leche	4	8	16	1	171
Sustituto de huevo	2	1	0	0	72
Verduras, tubérculos y legumbres	2	105	66	3	48
XP Maxamun	200 g	0	8400	78	594
Vitaflor, PKU Express	34 g	0	0	20	103
TOTAL	-	438	8645	113	2969

Dieta ejemplo:

VCT: 2796 kcal

■ Hidratos de carbono ■ Lípidos ■ Proteínas



- Fenilalanina: 380.27mg
- Tirosina: 8610.2 mg
- 1.73 g proteína/kg peso

COMIDA	EQUIVALENTES, RACIONES	SUGERENCIA DE MENÚ
De	Sucedáneo de leche (2 rac) Fruta (2 rac) Cereales, galletas especiales (2 rac) Alimento médico	Taranis, Dalia polvo (sucedáneo de leche) (20 g) MACEDONIA DE FRUTAS CON CRUJIENTE DE GALLETA: – Plátano macho (50 g) – Pera (220 g) – Huber chocolate crujiente (10 g) – Bezgluten galletas PKU canela (20 g) XP Mamamum (50g)
Al	Grasas (1 rac) Pan, masas especiales (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (10 g) Aproten biscotes (22 g) Vitaflo PKU Express (34 g)
Co	Grasas (2.5 rac) Pan, masas especiales (3 rac) Alimentos libres (2 rac) Sucedáneo de huevo (1 rac) Verduras (2 rac) Verduras, tubérculos y legumbres (2 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (25 g) Bezgluten pan PKU (60 g) MATE Y MOZARELLA: – Queso vegano violife mozzarella (40 g) – Tomate (90 g) REVUELTO DE PATATA Y CHAMPIÑONES: – Patatas (140 g) – Champiñones (30 g) – Bezgluten sucedáneo de huevo (10 g) Nectarina (200 g)
Me	Sucedáneo de leche (2 rac) Alimento médico	Taranis, Dalia polvo (sucedáneo de leche) (20 g) XP Maxamum (50 g)
Ce	Grasas (2.5 rac) Pan, masas especiales (5 rac) Alimentos libres (1 rac) Verduras (5 rac) Sucedáneo de huevo (1 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (25 g) Bezgluten pan PKU (60 g) ENSALADA VARIADA: – Aceitunas (20 g) – Lechuga de hoja verde (40 g) – Pepinillo en vinagre (37 g) CREPES DE VERDURA: – Aproten harina (20 g) – Bezgluten sucedáneo de huevo (10 g) – Berenjena (50 g) – Calabacín (35 g), cebolla (40 g) – Pimiento verde (56 g), pimiento rojo (37.5 g) Mango (120 g) XP Mamamum (50g)

Dieta para hombre ≥ 19 años

Peso: 68.19 kg

Dieta objetivo:

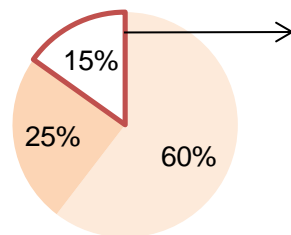
Nutriente	%	Kcal	Cantidad
Proteína	15%	432 kcal	108 g
• Fenilalanina			• 290-1200 mg/día
• Tirosina			• 296.63-443.24 mg/día
Lípidos	25%	720 kcal	80 g
Hidratos de carbono	60%	1740 kcal	435 g
Total	100%	2900 kcal	623 g

Grupo de alimento	Cantidad (raciones)	Fenilalanina (mg)	Tirosina (mg)	Proteína (g)	Energía (kcal)
Frutas I	5	114	81	5	348
Verduras	6	144	81	5	113
Grasas	6	6	0	0	547
Cereales, galletas especiales	2	4	1	0	122
Pan, cereales, pastas, harina especiales	10	59	0	2	848
Alimento libre de fenilalanina	3	1	0	0	100
Sucedáneo de leche	4	8	16	1	171
Sustituto de queso en lonchas	1	2	2	0	49
Verduras, tubérculos y legumbres	1	53	33	1	24
XP Maxamun	200 g	0	8400	78	594
Vitaflor, PKU Express	34 g	0	0	20	103
TOTAL	-	391	8615	113	3019

Dieta ejemplo:

VCT: 2909 kcal

■ Hidratos de carbono ■ Lípidos ■ Proteínas



- Fenilalanina: 332.29 mg
- Tirosina: 8570 mg
- 1.62 g proteína/kg peso

COMIDA	EQUIVALENTES, RACIONES	SUGERENCIA DE MENÚ
De	Fruta (1 rac) Alimentos libres (1 rac) Sucedáneo de leche (2 rac) Cereales, galletas especiales (1.5 rac) Alimento médico	Pera (220 g) Azúcar (10 g) Taranis, Dalia polvo (sucedáneo de leche) (20 g) Bezgluten galletas PKU canela (30 g) XP Mamamum (50g)
Al	Fruta (1 rac) Alimentos libres (1 rac) Pan, masas especiales (1 rac) Alimento médico	Cereza (120g) Mermelada de fresa (15 g) Bezgluten pan PKU (20 g) Vitaflo PKU Express (34 g)
Co	Grasas (3 rac) Pan, masas especiales (4 rac) Verduras(1 rac) Verduras, tubérculos y legumbres (1 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (30 g) Bezgluten pan PKU (60 g) ARROZ CON VERDURITAS: – Aprotein arroz (60 g) – Cebolla (40 g), zanahoria (40 g) – Guisante (25 g) Manzana (200 g) XP Mamamum (50g)
Me	Fruta (1 rac) Sucedáneo de leche (2 rac) Alimentos libres (1 rac) Alimento médico	Mandarina (120 g) Taranis, Dalia polvo (sucedáneo de leche) (20 g) Azúcar (10g) XP Maxamum (50 g)
Ce	Grasas (3 rac) Pan, masas especiales (3 rac) Cereales (1 rac) Verduras (5) Alimentos libres (1 rac) Fruta (1 rac) Alimento médico	Aceite de oliva (30 g) Bezgluten pan PKU (60 g) SOPA DE TAPIOCA Y VERDURAS: – Tapioca (20 g) – Puerro (19 g), zanahoria (40 g) BERENJENA RELLENA GRATINADA: – Berenjena (100 g) – Calabacín (35 g), cebolla (40 g), tomate (45 g), pimiento rojo (37.5 g) – Queso vegano arcturus Divina Teresa (20 g) Uvas (120 g) XP Mamamum (50g)