

“Efecto de los Aminoácidos Neutros de Cadena Larga en el tratamiento de la Fenilcetonuria”



Universidad de Valladolid

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Nutrición Humana y Dietética

Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid

Curso 2019/2020

Autora: Lucía Herguedas Muñoz

Tutora: Dra. Yolanda Bayón Prieto

ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
AA	Aminoácidos
BBB	Barrera hematoencefálica
BH ₂	Dihidrobiopterina
BH ₄	Tetrahidroiopterina
Ca	Calcio
CGMP	Glicomacropéptido de caseína
DA	Dopamina
DHPR	Dihidrobiopterina reductasa
D-N	Dietistas-Nutricionistas
Dra.	Doctora
EIM	Errores Innatos del Metabolismo
g	Gramos
His	Histidina
Ile	Isoleucina
K _m	Constante de Michaelis-Menten
K _m (app)	Constante de Michaelis-Menten aparente de un AA
LAT1	Transportador de LNAA tipo L
LNAA	Aminoácidos Neutros de Cadena Larga
Leu	Leucina
Met	Metionina
Na	Sodio
NE	Norepinefrina
NT	Neurotransmisores
PAH	Fenilalanina hidroxilasa
Phe	Fenilalanina
PKU	Fenilcetonuria
RDA	Cantidad Diaria Recomendada
RDI	Ingesta Diaria Recomendada
Thr	Treonina
Trp	Triptófano
Tyr	Tirosina
Val	Valina
5-HT	Serotonina
3-MT	3-Metoxitiramina
5-HIAA	Ácido 5-hidroindolacético

RESUMEN:

La PKU es un trastorno metabólico autosómico recesivo que se caracteriza por la acumulación de fenilcetonas en la orina como resultado de deficiencia de PAH produciendo hiperfenilalaninemia, que ocasiona neurotoxicidad. Hasta la actualidad, el principal tratamiento descrito ha sido la dieta restringida en Phe, aunque los últimos estudios ponen en duda su beneficio neurocognitivo y muestran una baja adherencia de los pacientes a la misma.

La presente revisión se ha efectuado con el objetivo de estudiar la suplementación con LNAA como posible tratamiento de la enfermedad. Los LNAA compiten con Phe por el transportador LAT1 en la BBB del cerebro. La Phe plasmática es mucho más alta que otros LNAA, por lo que puede desplazar fácilmente el transporte de otros AA y cruzar a la sangre mediante la BBB produciendo neurotoxicidad. El fin de la suplementación es bloquear el transporte de Phe en el cerebro, y así mejorar la función conductual y neuropsicológica.

Los resultados indican el papel relevante de la BBB en el transporte de LNAA; esta vía bloquea la entrada de Phe en el cerebro, reduciendo las concentraciones de Phe cerebrales y aumentando las de LNAA, especialmente los precursores de los NT Tyr y Trp.

La suplementación con LNAA sería efectiva a corto plazo, aunque habría que realizar más estudios para determinar la composición y la dosis de los suplementos a administrar en un periodo más largo de tiempo, ya que no muestra diferencias respecto a la dieta tradicional restringida en Phe.

PALABRAS CLAVE:

Fenilcetonuria (PKU), aminoácidos neutros de cadena Larga (LNAA), fenilalanina (Phe), suplementación.

ABSTRACT:

PKU is an autosomal recessive metabolic disorder characterized by the accumulation of phenylketones in the urine as a result of PAH deficiency. This produces hyperphenylalaninemia, which causes neurotoxicity. To date, the main treatment described has been a Phe-restricted diet, although recent studies question its neurocognitive benefit and show a low adherence of patients to it.

The present review has been carried out with the aim of studying LNAA supplementation as a possible treatment of the PKU. LNAAs compete with Phe for the LAT1 transporter in the BBB of the brain. Plasma Phe is much higher than other LNAAs, so it can easily displace the transport of other AAs and cross into the blood via the BBB producing neurotoxicity. The purpose of supplementation is to block the transport of Phe in the brain, thereby improving behavioral and neuropsychological functions.

The results indicate the relevant role of the BBB in the transport of LNAA; this pathway blocks the entry of Phe into the brain, reducing brain Phe concentrations and increasing those of LNAA, especially the precursors of NT Tyr and Trp.

Supplementation with LNAA would be effective in the short term, although more studies would have to be carried out to determine the composition and dose of the supplements that should be administered over a longer period of time, since there is no differences between this approach and the traditional diet restricted in Phe.

KEY WORDS:

Phenylketonuria (PKU), large neutral amino acid (LNAA), phenylalanine (Phe), supplementation.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	7
Alteración en el metabolismo de los AA.....	7
La Fenilcetonuria	8
Metabolismo de la Phe	8
Genética de la PKU	9
Clasificación de la PKU.....	10
Clínica y diagnóstico de la PKU	10
Tratamiento dietético de la PKU	11
Manejo inicial	12
Manejo posterior	13
Aminoácidos Neutros de Cadena Larga	15
Relación de la PKU y los LNAA	15
Suplementación con LNAA	17
2. JUSTIFICACIÓN	19
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO	19
4. METODOLOGÍA	19
5. RESULTADOS OBTENIDOS	20
Suplementación con LNAA como tratamiento de la PKU.....	20
Suplementación con LNAA y reducción de las concentraciones de Phe plasmáticas y cerebrales	22
Suplementación con LNAA y aumento de los niveles plasmáticos de Tyr	25
Suplementación con LNAA y aumento de las concentraciones de monoaminas cerebrales	26
6. DISCUSIÓN	29
7. CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXOS	39
Anexo 1: Guía de alimentos para la PKU	39
Anexo 2: Ejemplo de sustitutivo de proteínas PKU	40
Anexo 3: Requerimientos población normal	42
Anexo 4: Clasificación de los AA	43
Anexo 5: Ejemplo de cálculo de ingesta de LNAA diaria	44

1. INTRODUCCIÓN

Alteración en el metabolismo de los AA

Los **EIM** son enfermedades causadas por una mutación genética cuyo efecto es la producción de una proteína anómala, que conlleva la alteración del funcionamiento fisiológico de la célula. Pueden producir acúmulo del sustrato no metabolizado, aparición de sustancias por vías alternativas o disminución o ausencia de la formación del sustrato final (Ruiz, Sánchez-Valverde, Dalmau, & Gómez, 2007, pág. 15).

Los **AA** son un grupo heterogéneo de moléculas con características estructurales y funcionales comunes. Están formados por un grupo amino (-NH₂), un grupo carboxilo (-COOH) y un protón (H⁺) unidos a un átomo de carbono (carbono α). Son las unidades estructurales de las proteínas e intermediarios de ciertas rutas metabólicas (Feduchi, Blasco, Romero, & Yáñez, 2010, pág. 58).

Las **enfermedades del metabolismo de los AA** proceden de su catabolismo, y dan lugar a la acumulación de sustancias tóxicas que afectan al cerebro, hígado y riñón (Ruiz, Sánchez-Valverde, Dalmau, & Gómez, 2007, pág. 113).

Estas alteraciones se dividen en 10 grupos:

1. Hiperfenilalaninemias: **fenilcetonuria**
2. Tirosinemias
3. Alcaptonuria
4. Homocistinuria
5. Hiperglicemia
6. Histidinemia
7. Hiperlisinemia
8. Aciduria glutárica
9. Acidurias orgánicas de cadena ramificada
10. Enfermedades de la urea (Ramos & Pascual, 2005)

La Fenilcetonuria

La **PKU** es un trastorno metabólico autosómico recesivo, con una incidencia de 1/15.000 – 20.000 recién nacidos (Ruiz, Sánchez-Valverde, Dalmau, & Gómez, 2007, pág. 118), que se caracteriza por la acumulación de fenilcetonas en la orina como resultado de la producción deteriorada de la PAH, y que responde a una dieta con restricciones en Phe y suplemento de Tyr. El objetivo principal de la terapia de PKU es mantener las concentraciones de Phe en sangre dentro del rango de tratamiento recomendado de 120 – 360 $\mu\text{mol/L}$ (Singh, y otros, 2016) (Phyllis, 2010, pág. 119) (Ruiz, Sánchez-Valverde, Dalmau, & Gómez, 2007, pág. 118).

La PKU fue descrita por primera vez por el médico noruego Asbjörn Fölling en 1934, y tiene un lugar significativo en la historia por ser el primer error innato del metabolismo identificado a través del cribado poblacional (Phyllis, 2010, pág. 119) (Vockley, y otros, 2014, pág. 188).

Metabolismo de la Phe

La **Phe** es un AA esencial que se metaboliza a Tyr por acción de la PAH. El cofactor de esta reacción es la BH_4 , que se convierte en BH_2 por acción de la enzima DHPR. La BH_4 se sintetiza a partir de la guanosintrifosfato a partir de múltiples enzimas (**Figura 1**).

La deficiencia de PAH o de las enzimas que intervienen en la síntesis de BH_4 ocasiona **hiperfenilalaninemia**, definida por concentraciones sanguíneas superiores a **150 $\mu\text{mol/L}$ (2,5 mg/dL)** de forma persistente (Ruiz, Sánchez-Valverde, Dalmau, & Gómez, 2007, pág. 116).

1. *Déficit primario PAH*: 95% de las hiperfenilalaninemias. Está producida por mutaciones en el gen que provocan una pérdida de actividad de la enzima (González, 2014, págs. 322-323). La deficiencia de PAH ocasiona el déficit del AA que se forma a partir de la misma: la Tyr (Campistol, Cambra, Lambruschini, Vilaseca, & Frusté, 2013, pág. 8).
2. *Déficit del cofactor BH_4* : causado por un déficit de la enzima DHPR o de alguna enzima de la síntesis de la biopterina (González, 2014, pág. 322).

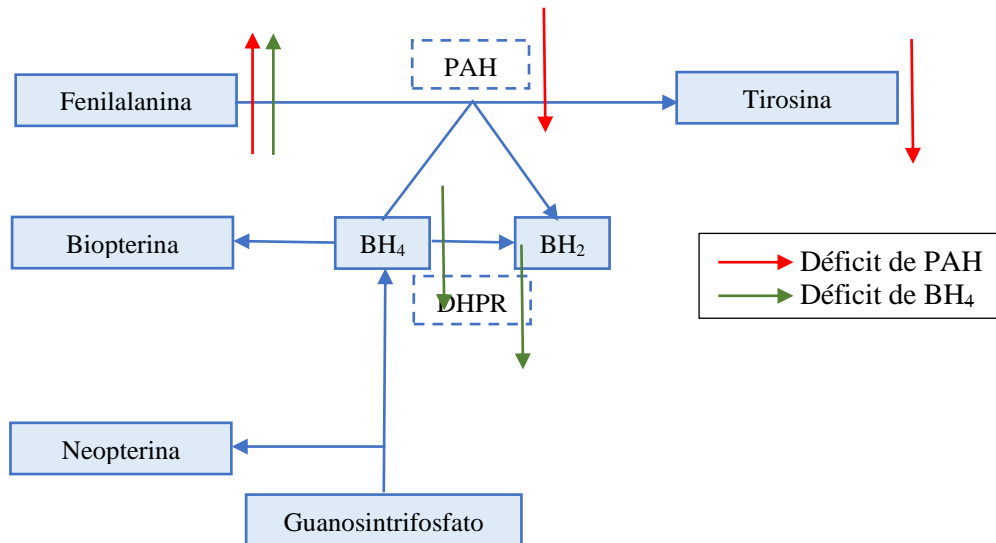


Figura 1. Metabolismo de la Phe. **PAH**: fenilalanina hidroxilasa; **BH₄**: tetrahidrobiopterina; **BH₂**: dihidrobiopterina; **DHPR**: tetrahidrobiopterin-reductasa. Adaptado de "Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo", de Ruíz, M., Sánchez, F., Dalmau, J. y Gómez, L., 2007, p.117, Madrid, España: DRUG FARMA. ()

Genética de la PKU

La PAH está codificada por un gen situado en el brazo del cromosoma 12 (Región 12q22-q24.1) (**Figura 2**), que se expresa en el hígado y en el riñón (González, 2014, pág. 322).

La PKU es de herencia autosómica recesiva, por lo que ambos padres deben portar la mutación en el gen para que se pueda manifestar la enfermedad. La probabilidad de que el niño reciba el gen alterado es de un 25% (Genética de la fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia, 2014).

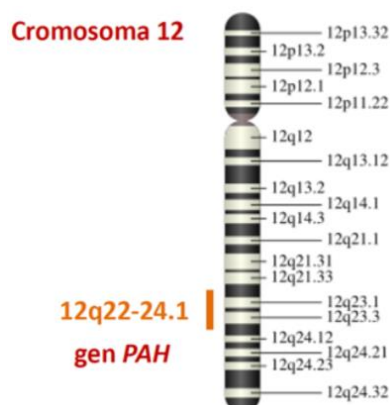


Figura 2. Localización del gen PAH dentro del cromosoma 12. **PAH**: fenilalanina hidroxilasa. Recuperado de "Genética de la fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia". 7 de octubre. 2014. Recuperado de: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/ecm/fenilcetonuria-pku/info/genetica-fenilcetonuria-hiperfenilalaninemia> ()

Se han identificado más de 500 mutaciones en el gen PAH en las personas con PKU. La mutación más frecuente en muchas poblaciones sustituye el aminoácido arginina por el aminoácido Trp en la posición 408 (Arg408Trp o R408W). En España, las mutaciones más frecuentes son IVS10-11G>A, I65T, V388M y R261Q; todas ellas reducen la actividad de PAH (Instituto Valenciano de Microbiología (IVAMI), s.f.).

Clasificación de la PKU

Las hiperfenilalaninemias se clasifican en función de las **concentraciones de Phe en el momento de diagnóstico**, y según su **tolerancia clínica** (cantidad de Phe dietética que mantiene las concentraciones sanguíneas dentro de los límites aceptables) (**Tabla 1**) (Ruiz, Sánchez-Valverde, Dalmau, & Gómez, 2007, pág. 117):

Tabla 1. Clasificación PKU

	Concentraciones plasmáticas	Tolerancia	Actividad residual de PAH
Fenilcetonuria clásica (PKU)	>1200 µmol/L (>20 mg/dL)	<350-400 mg/día	<5%
Hiperfenilalaninemia moderada	360-1200 µmol/L (6-20 mg/dL)	350-600 mg/día	10%
Hiperfenilalaninemia benigna	<360 µmol/L (<6 mg/dL)	-	10-35%

Nota. La hiperfenilalaninemia benigna no requiere restricción dietética. Adaptado de "Tratamiento dietético de las enfermedades metabólicas", de Ramos, E. y Pascual, MJ., 2007, Sistema Nacional de Salud, 29 (4), pp.85. **PHA:** fenilalanina hidroxilasa. ()

La actividad residual de la enzima PAH determinará la concentración plasmática de Phe, es decir, la cantidad acumulada en sangre debido a su limitación para transformarse en Tyr (Campistol, Cambra, Lambruschini, Vilaseca, & Frusté, 2013, pág. 19).

Clínica y diagnóstico de la PKU

Un recién nacido no diagnosticado evoluciona favorablemente hasta los 6-8 meses de edad, momento en el que inicia un cuadro de retraso psicomotor que se intensifica y evoluciona a conductas psicóticas, tendencias destructivas, automutilaciones, etc. (**Tabla 2**). Si una vez diagnosticados abandonan la dieta, a partir de los 4-6 años se producen alteraciones del sueño o de la psicomotricidad, aunque la clínica no es tan grave.

Los signos y síntomas de PKU varían de leves a graves. La forma más grave es la PKU clásica. Los recién nacidos que la padecen, sin tratamiento, desarrollan una discapacidad intelectual permanente. Las formas menos graves de la enfermedad tienen menor riesgo de daño cerebral (Instituto Valenciano de Microbiología (IVAMI), s.f.).

Tabla 2. *Clínica de la PKU*

Hiperfenilalaninemia (PKU)	
Clínica	Retraso mental grave
	Microcefalia
	Epilepsia
	Eczema
	Hiperactividad
	Rasgos psicóticos

Nota. Adaptado de ``Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo´´, de Ruíz, M., Sánchez, F., Dalmau, J. y Gómez, L., 2007, p.118, Madrid, España: DRUG FARMA. ()

El **diagnóstico** es neonatal (Burlina A. , y otros, 2019) y se efectúa mediante la determinación de AA en sangre después de tres días de dieta libre: se halla un aumento de Phe, una disminución de la concentración de Tyr y normalidad del resto de AA. En la orina también se encuentran concentraciones elevadas de Phe. Los defectos del cofactor BH₄ se diagnostican mediante la determinación de DHPR, y en la orina, con la determinación de las concentraciones de biopterina y neopterinas (Ruiz, Sánchez-Valverde, Dalmau, & Gómez, 2007, págs. 118-119).

Tratamiento dietético de la PKU

Los requerimientos de nutrientes para individuos con deficiencia de PAH no difieren de los de la población general, excepto para Phe, Tyr y proteínas (**Tabla 3**). (Singh, y otros, 2014, pág. 124)

Todo recién nacido que, con una ingesta proteica de 2 – 3 g/kg/día, tenga unos niveles plasmáticos de Phe capaces de producir lesiones en el sistema nervioso central debe ser sometido a tratamiento dietético (Ruiz, Sánchez-Valverde, Dalmau, & Gómez, 2007, pág. 119). Los valores de Phe en sangre no deben exceder el rango seguro relacionado con la edad (120–360 µmol/L durante 1–12 años; 120–600 µmol/L durante > 13 años) (van Spronsen, y otros, 2017).

La terapia dietética con restricción de la ingesta de Phe es el pilar en el tratamiento de la deficiencia de PAH, y por tanto de la PKU (Vockley, y otros, 2014, pág. 191). Debido a que las personas con PKU no pueden catabolizar Phe a Tyr, la ingesta diaria de proteínas está limitada a la cantidad de Phe requerida para el anabolismo. Esta dieta permite mantener las concentraciones plasmáticas de Phe dentro del rango terapéutico recomendado de 120 – 360 $\mu\text{mol/L}$ durante toda la vida (Singh, y otros, 2016, pág. 75) (Ruiz, Sánchez-Valverde, Dalmau, & Gómez, 2007, pág. 120).

Tabla 3. Recomendación diaria de Phe, Tyr y proteínas en pacientes con PKU

Age	Phe (mg)	Tyr (mg)	Proteínas (g/kg/día)
0 – < 3 meses	130 – 430	1100 – 1300	2,5 – 3
3 – < 6 meses	135 – 400	1400 – 2100	2 – 3
6 – < 9 meses	145 – 370	2500 – 3000	2 – 2,5
9 – < 12 meses	135 – 330		
1 – < 4 años	200 – 320	2800 – 3500	1,5 – 2,1
4 – < 7 años	200 – 400	3200 – 4000	
7 – < 11 años	220 – 500	5200 – 6500	120-140% de RDA
11 – < 19 años	220 – 1000	5200 – 6500	para la edad
Adulto	220 – 1100	5600 – 7000	

Nota. Adaptado de “Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders”, de Phyllis, B., 2010, p.117, Canadá, Estados Unidos: Jones and Bartlett Publishers.y “Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline”, de Vockley, J. et al., 2014, Genetics in Medicine, 16(2), pp. 191. **Phe:** fenilalanina; **Tyr:** tirosina; **RDA:** ingesta diaria recomendada. La tolerancia a la Phe suele ser estable entre los 2 – 5 años, ya que los requisitos de Phe se basan en una combinación de tamaño (aumenta con la edad) y tasa de crecimiento (disminuye con la edad). ()

Manejo inicial

Para disminuir los valores plasmáticos de Phe a un rango seguro, hay que elaborar un plan dietético que inicialmente permanezca unos días sin su aporte (**Tabla 4**); después se estimarán unas cantidades de 150 mL/kg/día. Las fuentes de Phe se obtendrán de la leche materna o de la leche de fórmula.

Tabla 4. Plan dietético para reducir los niveles de Phe

Niveles iniciales de Phe, $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	Número de días sin Phe	Volumen de fórmula exenta de Phe
>2500 (41,6)	5	60 mL x 5
2000 – 2500 (33,3-41,6)	4	
1500 – 2000 (25-33,3)	3	45 mL x 5
1000 – 1500 (16,6-25)	2	
500 – 1000 (8,3-16,6)	1	30 mL x 5
360 – 500 (6-8,3)	0	

Nota. Adaptado de "Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo", de Ruíz, M., Sánchez, F., Dalmau, J. y Gómez, L., 2007, p.120, Madrid, España: DRUG FARMA. ()

Si el lactante es alimentado con leche materna se deben realizar 5 tomas diarias en las que hay que medir la cantidad de fórmula exenta de Phe y después proporcionar la lactancia materna a demanda. Sin embargo, si el niño se alimenta con leche de fórmula, inicialmente se reintroducirán 200 mg de Phe (60 – 70 mg/kg/día) de fórmula, que se irá ajustando según la tolerancia individual.

Manejo posterior

El objetivo es prevenir el retraso mental y evitar el retraso del crecimiento debido a un aporte deficiente de Phe (**Tabla 5**).

Tabla 5. Manejo posterior de los niveles plasmáticos de Phe

PACIENTES DIAGNOSTICADOS RECIENTEMENTE		
Alimentados con pecho		
Nivel plasmático de Phe	Volumen de Phe	Tipo de fórmula
<120 $\mu\text{mol/L}$ (<2 mg/dL)	< 75 mL/día	Exenta de Phe (15 mL x 5 tomas)
120-360 $\mu\text{mol/L}$ (2 – 6 mg/dL)	Sin cambios	Sin cambios
>360 $\mu\text{mol/L}$ (>6 mg/dL)	> 75 mL/día	Exenta de Phe (15 mL x 5 tomas)
Alimentados con fórmula		
Nivel plasmático de Phe	Nivel plasmático de Phe	
<60 $\mu\text{mol/L}$ (1-2 mg/dL)	>50 – 100 mg Phe/día	

60-120 $\mu\text{mol/L}$ (1-2 mg/dL)	>50 mg Phe/día
120-360 $\mu\text{mol/L}$ (2-6 mg/dL)	Sin cambios
360-600 $\mu\text{mol/L}$ (6-10 mg/dL)	<50 mg Phe/día
>600 $\mu\text{mol/L}$ (>10 mg/dL)	<50 – 100 mg Phe/día

PACIENTES CON PKU YA ESTABLECIDA

<i>Nivel plasmático de Phe</i>	<i>Nivel plasmático de Phe</i>
<60 $\mu\text{mol/L}$ (<1 mg/dL)	>50 – 100 mg Phe/día
60-120 $\mu\text{mol/L}$ (1-2 mg/dL)	>50 mg Phe/día
Phe en niveles aceptables	Sin cambios
Phe superior al rango aceptable para la edad	<25 – 50 mg Phe/día

Nota. Elaboración propia. Los pacientes con un nivel plasmático de Phe en niveles aceptables (120-360 $\mu\text{mol/L}$ (2-6 mg/dL)) no precisan cambios en la dieta.

La introducción de alimentos sólidos se inicia entre los cuatro y seis meses de edad, siguiendo la misma progresión que para la introducción de alimentos sólidos en la dieta de un lactante normal, y administrando primero los sólidos con bajo contenido en Phe (**Anexo 1**).

La cantidad de Phe que se administra en la dieta se calcula mediante cantidades específicas de alimentos con un contenido proteico moderado, como los cereales, las patatas y las verduras, por medio de un **sistema de intercambios**. De esta forma, un alimento puede intercambiarse por otro que contenga la misma cantidad de Phe. Se suelen utilizar intercambios de 50 mg de Phe, y en algunos países de 15 mg.

Dada la limitación de la ingesta de proteínas de alta calidad biológica, es necesario utilizar fórmulas comerciales compuestas por mezclas de AA exentas de Phe (**Anexo 2**). Estos sustitutos, además de adaptar su contenido en macro y micronutrientes según la edad y situación del paciente, suministran cerca del 75-85% de los requerimientos proteicos, a excepción de la Phe. Existen diferentes tipos:

- Hidrolizados de proteínas en polvo.
- AA en polvo.
- Cápsulas y tabletas de AA.
- Barras de AA.

Los requerimientos de proteínas son mayores que los recomendados para la población normal (**Anexo 3**) debido a que los suplementos proteicos disminuyen la

biodisponibilidad y evitan el catabolismo proteico. Tras su ingesta, se produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de AA seguido de una disminución más rápida, lo que conlleva una mayor pérdida de estos. Por ello, se recomienda que dichos suplementos se dividan, como mínimo, en tres tomas a lo largo del día combinados con la ingesta de proteínas naturales.

Además de estos suplementos, existen en el mercado preparados alimentarios bajos en proteínas (pan, pastas, harinas, galletas, etc.), aunque no están financiados por el Sistema Nacional de Salud (Ruiz, Sánchez-Valverde, Dalmau, & Gómez, 2007, págs. 120-125).

Aminoácidos Neutros de Cadena Larga

Los LNAA se componen de AA aromáticos (Phe, Tyr, Trp) y de cadena ramificada (Leu, Ile, Val, Met, His y Thr) (**Anexo 4**). Todos son AA esenciales, a excepción de la Tyr, que es condicionalmente esencial en PKU. Cada uno de estos AA comparten los mismos transportadores a través de la BBB y las células de la mucosa intestinal (Bernstein, Rohr, & Helm, 2015, pág. 118).

Los LNAA son transportados a través de la BBB por una familia de proteínas de transporte llamadas sistema L, que contienen LAT 1, una subunidad catalítica, y una subunidad de glicoproteína tipo II llamada 4F2hc. LAT1-4F2hc es selectivo para LNAA y esencial para el transporte en la BBB (Burlina A. , y otros, 2019, pág. 2).

Relación de la PKU y los LNAA

El tratamiento de la PKU es una dieta exenta (o con baja) cantidad de Phe; sin embargo, muchos pacientes muestran poca adherencia a la terapia. Debido a esto se están estudiando tratamientos alternativos o complementarios suplementando con LNAA de tipo L (Burlina A. , y otros, 2019, pág. 2) (Pietz, y otros, 1999, pág. 1169). Además, los pacientes con PKU tratados de forma continua con una dieta severa restringida en Phe muestran un funcionamiento ejecutivo deteriorado y son propensos a desarrollar ansiedad y síntomas depresivos (van Vliet D. , y otros, 2015, pág. 2).

La sintomatología clásica de la PKU se limita casi exclusivamente al cerebro. La vulnerabilidad de este a altas concentraciones de Phe, está relacionada con las características de transporte de Phe en la BBB (van Vliet D. , y otros, 2015, pág. 2). En la BBB, LAT1 es el sistema de transporte predominante, independiente del sodio,

responsable de la absorción cerebral de todos los LNAA tipo L, incluida la Phe, que se distribuye ampliamente en muchos tejidos humanos, incluida la placenta (Killian & Chikhale, 2001, pág. 3) (Eaton & Sooranna, 2000, pág. 558). LAT1 hace que la Phe sea transportada eficientemente a través de la BBB (Bernstein, Rohr, & Helm, 2015, pág. 118). Se ha observado una relación entre la longitud de la cadena lateral de AA y el aumento de la afinidad de LAT1 (Killian & Chikhale, 2001, pág. 3). Concentraciones de Phe constantemente elevadas en el cerebro, junto con concentraciones bajas de Tyr y Trp, son neurotóxicas y disminuyen la síntesis de proteínas afectando negativamente la función ejecutiva y el comportamiento en personas con PKU; mientras que la disponibilidad reducida del cerebro de LNAA no Phe, se ha relacionado con una síntesis de proteínas deteriorada en el cerebro (**Figura 5**). Basado en este conocimiento, una de las posibles estrategias alternativas al tratamiento dietético de la PKU es la suplementación LNAA (sin Phe), que tiene como objetivo restaurar el transporte de LNAA alterado a través del BBB sin restricción de Phe en la dieta. Los transportadores de AA son la base de la intervención con LNAA (van Vliet D. , y otros, 2015, págs. 2-3) (Bernstein, Rohr, & Helm, 2015, pág. 118).

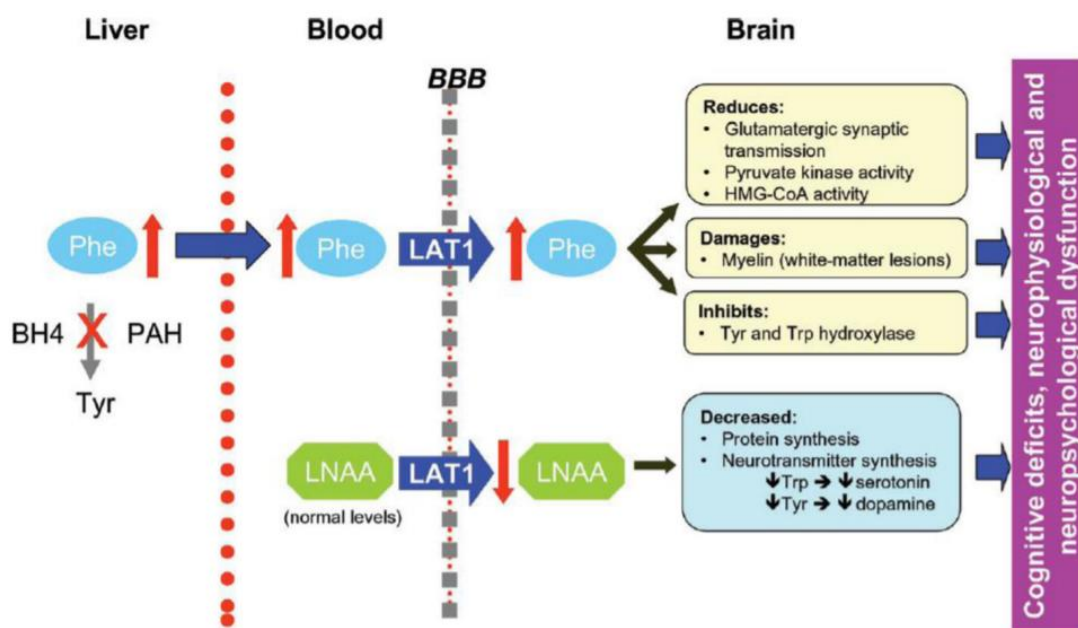


Figura 5. Fisiopatología de la PKU: Resumen de posibles mecanismos de deterioro neurocognitivo por altas concentraciones de fenilalanina. **Phe:** fenilalanina; **BBB:** barrera hematoencefálica; **LNAA:** AA neutros de cadena larga; **LAT1:** portador de AA de tipo L; **BH4:** tetrahidrobiopterina; **HMG-CoA:** 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; **Tyr:** tirosina; **Trp:** triptófano. Recuperado de "The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment", de van Wegberg, A.M.J. y otros. 2017. Recuperado de: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0685-2#Fig2> ()

El papel de los LNAA y su transporte al cerebro en pacientes con PKU fue descrito en 1953 por Christensen, quien propuso que las concentraciones altas de Phe

en sangre podían interferir con el transporte de otros LNAA en el cerebro (Burlina A. , y otros, 2019, pág. 2).

Suplementación con LNAA

Esta terapia se sugirió por primera vez como tratamiento alternativo para la PKU hace más de 40 años. El **principio básico** es inhibir completamente la captación de Phe en la BBB. Cuando tiene éxito, puede reducir el ratio de la concentración de Phe/LNAA cerebral mejorando la neuroquímica cerebral y la síntesis de proteínas cerebrales.

El **objetivo principal** es estudiar los efectos positivos de los LNAA para bloquear el transporte de Phe en el cerebro, y así mejorar la función conductual y neuropsicológica, reduciendo las concentraciones de Phe cerebrales y aumentando las de LNAA, especialmente los precursores de los NT Tyr y Trp (**Figura 6**) (Bernstein, Rohr, & Helm, 2015, págs. 118-120).

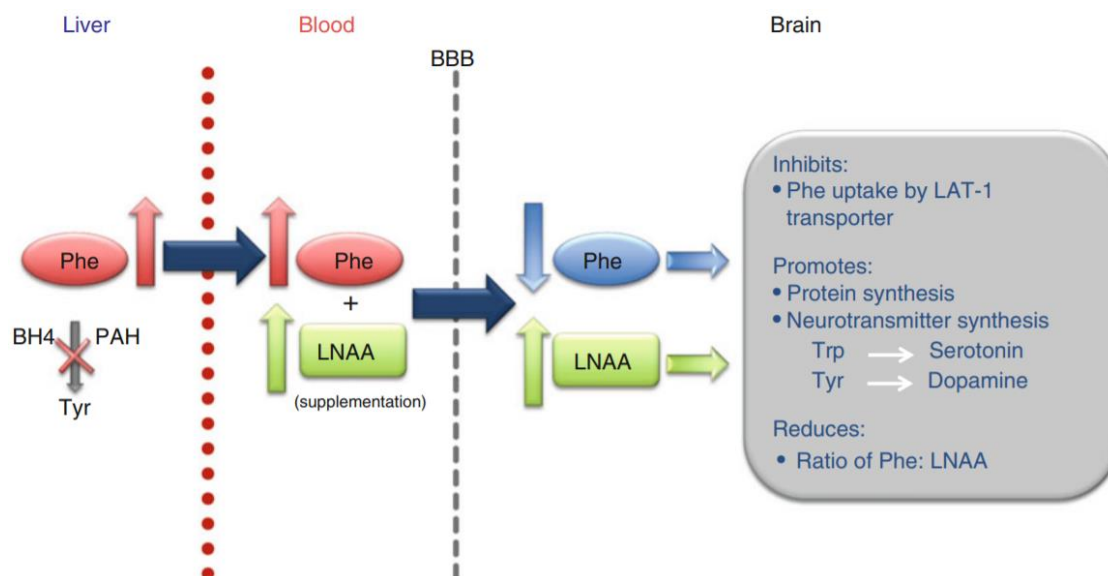


Figura 6. Suplementación con LNAA. **Phe:** fenilalanina; **BBB:** barrera hematoencefálica; **LNAA:** AA neutros de cadena larga; **BH4:** tetrahidrobiopterina; **Tyr:** tirosina; **Trp:** triptófano; **LAT1:** portador de AA de tipo L; **PAH:** fenilalanina hidroxilasa. Recuperado de "Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases", de Bernstein, L.E., Rohr, F. y Helm, J.R., 2015, p.119, Suiza: Springer International Publishing ()).

Su uso **se prescribe** en adolescentes y adultos que no tienen un tratamiento óptimo para PKU, sin embargo, está **contraindicado** en tres ocasiones:

1. Individuos que tienen un buen control metabólico.

2. Mujeres embarazadas o que estén planeando un embarazo: esta dieta no está planteada para disminuir específicamente la concentración de Phe en sangre, y esta es primordial para un resultado fetal óptimo.
3. Niños pequeños.

La dieta LNAA para PKU difiere de la estándar baja en Phe. Esta última cubre el 80% de sus requerimientos proteicos diarios con alimentos medicinales; mientras que en la dieta LNAA, los pacientes cubren el 70 – 75% de los requerimientos con alimentos proteicos formados en un 25 – 30% por LNAA. Si no es posible que los pacientes ingieran una cantidad suficiente de proteínas naturales con niveles bajos de Phe mediante la dieta, deberán usar suplementos de AA para cubrir los RDI. Los pacientes que siguen una dieta baja en proteínas con suplementos de LNAA, recibirán el 80% de sus proteínas de los LNAA y el 20% restante de las proteínas naturales de la dieta (Bernstein, Rohr, & Helm, 2015, págs. 120 - 123) (Ahring, 2010, pág. 188).

Los cálculos se deben hacer pautando una ingesta diaria de 0,8 – 1 g de proteína/kg/día. Primero se calcula el requerimiento diario de proteína y después se resta el 70 – 80% de la proteína total procedente de las fuentes alimentarias. El 20 – 30% restante de los equivalentes de proteínas deben suministrarse como LNAA (**Anexo 5**).

La **dosis de LNAA en la dieta** depende de la concentración de Phe en sangre, de la edad y de la tolerancia a los alimentos con proteínas completas. La dosis de LNAA suele oscilar entre 0,25 y 0,5 g de LNAA/kg de peso corporal. Hay incluir una dosis de LNAA en cada ingesta proteica que se realice.

Los suplementos de LNAA difieren en su contenido en AA según el transportador al que se dirigen. Algunos contienen alto contenido en Leu con el objetivo de inhibir la Phe a nivel gastrointestinal en el borde del cepillo. Otros contienen gran cantidad de Tyr y Trp para tener mayor efecto en la BBB. Su presentación es en forma de polvo, cápsulas o tabletas. Las formas en polvo pueden contener una gran variedad de vitaminas y minerales; mientras que las cápsulas o tabletas tienen que acompañarse de un suplemento diario de vitaminas y minerales. El Ca adicional con vitamina D es una consideración importante, ya que la dieta de LNAA puede carecer de estos micronutrientes (Bernstein, Rohr, & Helm, 2015, págs. 120 - 123) (Camp, y otros, 2014, pág. 97).

2. JUSTIFICACIÓN

Como se describe en la *Introducción*, prácticamente el único tratamiento dietético descrito hasta la actualidad para la PKU ha sido la dieta restringida en Phe de por vida. Sin embargo, los últimos estudios ponen en duda su beneficio neurocognitivo y muestran una baja adherencia de los pacientes a la misma. Por esta razón, vemos necesario estudiar el efecto que podría tener la suplementación con LNAA en el tratamiento dietético de la PKU.

Los Dietistas-Nutricionistas tenemos un papel muy importante en el tratamiento de esta patología; aunque la intervención se debe realizar siempre desde un equipo multidisciplinar compuesto por Médicos, D-N y otros profesionales de la salud.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO

El objetivo principal es elaborar una revisión bibliográfica con el fin de conocer los distintos efectos que produce la suplementación con LNAA en el tratamiento dietético de la PKU.

Los objetivos específicos son:

- Estudiar si la suplementación con LNAA es un posible tratamiento para la PKU.
- Determinar si la suplementación con LNAA reduce las concentraciones de Phe plasmáticas y cerebrales.
- Determinar si la suplementación con LNAA aumenta los niveles de Tyr plasmáticos.
- Estudiar si la suplementación con LNAA aumenta las concentraciones de NT cerebrales.

4. METODOLOGÍA

Para realizar esta revisión bibliográfica he utilizado 68 artículos sobre el tratamiento de la PKU con LNAA encontrados en la base de datos de PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) introduciendo las claves *phenylketonuria* y *large neutral amino acids* en Título/Resumen dentro de la búsqueda avanzada.

Para escoger los artículos, leí los resúmenes y las palabras claves de cada uno de ellos. Como las claves introducidas en PubMed eran muy concretas, no fue necesario descartar un gran número de artículos. De los 68 encontrados, descarté 21 porque se desviaban de la temática principal de la revisión. De los 47 restantes, 2 estaban repetidos, 1 incompleto y a 1 no pude tener acceso porque no estaba disponible. Finalmente realicé la revisión con 43 artículos que trataban exclusivamente sobre la suplementación con LNAA en el tratamiento de la PKU.

5. RESULTADOS OBTENIDOS

Suplementación con LNAA como tratamiento de la PKU

Desde 1953, cuando el primer paciente con PKU fue tratado con éxito, la dieta restringida en Phe ha constituido el único tratamiento dietético de la PKU. La importancia clínica de esta es indiscutible, ya que previene la discapacidad intelectual grave si se inicia poco después del nacimiento. Por el contrario, **el inicio de una dieta restringida en Phe en un periodo de la vida más tardío, no puede revertir el daño cerebral que se ha producido durante los primeros años de vida**, aunque sí ha demostrado efectos positivos sobre el comportamiento (van Vliet, y otros, 2017, pág. 20) (Hafid & Christodoulou, 2015, pág. 306). Además, numerosos estudios reflejan la baja adherencia a la dieta restringida en Phe a medida que los niños crecen (Matalon, y otros, 2003, pág. 1570).

El desarrollo y la función normales del cerebro dependen del flujo continuo de nutrientes a través de la BBB (Pietz, y otros, 1999, pág. 1174). El origen de la hipótesis que propone utilizar LNAA para reducir la Phe cerebral deriva la forma en que se produce el transporte de AA a través de la misma (Matalon, y otros, 2003, pág. 1570) (Matalon, y otros, 2007, pág. 154) (Rocha & MacDonald, 2016, pág. 160) (Concolino, y otros, 2017, pág. 51) (van Spronsen F. J., 2010, pág. 511) (Arnold, Andersen, & Lawrence Avins, 1976, pág. 684) (Möller, y otros, 1997, págs. 332-335). El transporte de LNAA en el cerebro está mediado por una proteína transportadora que tiene la K_m más baja para la Phe. La K_m para cada LNAA viene dada por la siguiente ecuación:

$$K_m (app) = K_m (1 + \sum [aa]/K_m^{aa})$$

La $K_m (app)$ se desvía de la K_m absoluta en presencia de un AA competidor. La ecuación de K_m predice si la concentración plasmática de un LNAA es mucho menor que su valor de K_m absoluta. Si es así, ese AA no competirá eficazmente por la proteína transportadora. En PKU, la Phe plasmática es mucho más alta que otros LNAA, por lo

que la Phe puede desplazar fácilmente el transporte de otros AA y cruzar a la sangre mediante la BBB produciendo neurotoxicidad. El objetivo de la suplementación con LNAA es utilizar la competencia de LNAA con Phe en la proteína transportadora de la BBB para que se produzca aumento de las concentraciones de LNAA en sangre y se bloquee el transporte de Phe en el cerebro (van Spronsen, y otros, 2017, pág. 672) (van Vliet D. , y otros, 2016, pág. 1292) (Matalon, y otros, 2006, pág. 734) (Zielke, Zielke, Baab, & Collins, 2002, pág. 353) (Ahring, 2010, págs. 187-188) (Kalsner, Rohr, Strauss, Korson, & Levy, 2001, pág. 422).

Las concentraciones altas de Phe en el cerebro provocan una ralentización de la actividad eléctrica del mismo. La suplementación con LNAA podría ser una estrategia terapéutica para revertir este efecto, combinándolo con el control metabólico de la Phe; esta tiene varios objetivos de tratamiento: reducir las concentraciones de Phe en el cerebro, reducir las concentraciones de Phe en plasma, aumentar las concentraciones de NT cerebrales y aumentar las concentraciones de AA esenciales cerebrales (Douglas, Nucci, Berry, Henes, & Singh, 2019, pág. 55) (Pietz, y otros, 1999, pág. 1173) (van Spronsen, y otros, 2017, pág. 672).

Algunos autores reflejan que la administración de todos los LNAA mejora el funcionamiento neurofisiológico y neuropsicológico de los pacientes con PKU; mientras que otros describen únicamente una mejoría con la suplementación con Val, Ile y Leu (van Spronsen, y otros, 2017, pág. 672).

En el caso mujeres gestantes con PKU, se ha informado que la administración de LNAA individuales o mezclas de LNAA aumenta la síntesis de proteínas cerebrales, mejora el crecimiento cerebral fetal y tiende a normalizar el perfil de AA del cerebro fetal, aunque no previene por completo los efectos adversos de la enfermedad (Austic, Su, Strupp, & Levitsky, 1999, pág. 693). Otros autores desaconsejan su uso durante la gestación puesto que no hay evidencia suficiente para aprobar su eficacia (Camp, y otros, 2014, pág. 97 y 101).

En resumen, ante la ineficacia y la baja adherencia de la dieta exclusivamente restringida en Phe, la suplementación con LNAA podría ser un posible tratamiento para la PKU junto a un control metabólico de la Phe. Los estudios muestran evidencia de que la suplementación con LNAA bloquea la entrada de Phe en la BBB y previene las alteraciones de la actividad eléctrica cerebral causadas por una alta concentración de Phe cerebral. En el caso de la suplementación en mujeres embarazadas, los autores muestran controversia sobre su utilización.

Suplementación con LNAA y reducción de las concentraciones de Phe plasmáticas y cerebrales

La PKU es causada por la deficiencia de la enzima PAH. Como resultado, se produce un aumento en la concentración de Phe plasmática, incapacitándola para convertirse en Tyr. Los LNAA compiten con Phe por el transportador en el tracto gastrointestinal y la BBB, evitando la hiperfenilalaninemia, y, en consecuencia, el deterioro cognitivo (Concolino, y otros, 2017, pág. 51).

Concolino observó una disminución de la Phe plasmática después de 4 semanas de tratamiento administrando 0,5 g/kg/día de un nuevo alimento médico (PreLNAA), con concentraciones altas de LNAA fortificado con vitaminas (Concolino, y otros, 2017, págs. 52-53). Otros autores también reflejaron una disminución de la Phe plasmática después de la administración de LNAA junto a BH₄ en las 4 fases de un estudio de 4 una semanas de duración (Fase 1: LNAA, Fase 2: Lavado, Fase 3: BH₄ y Fase 4: BH₄ + LNAA) (Yano, Moseley, Fu, & Azen, 2016, pág. 6).

Joachim Pietz detectó un aumento significativo de los valores de Phe plasmáticos, a pesar de que los valores de Phe cerebrales se mantenían constantes, o incluso disminuían, con la suplementación de una mezcla de LNAA. Esto podría deberse al bloqueo completo de la afluencia de Phe cerebral, junto con el metabolismo cerebral de Phe y la salida de AA del cerebro (Pietz, y otros, 1999).

Hanley reflejó que la suplementación con LNAA reduce los niveles de Phe plasmáticos, aunque hay controversia sobre la disminución de la Phe cerebral (Hanley, 2007, pág. 812).

En el estudio de cohorte retrospectivo secundario de la Dra. Teresa D. Douglas, la Phe plasmática se asocia inversamente con la suma de LNAA plasmáticos, a excepción de la Val, Ile y Leu, que no presentan asociaciones significativas (Douglas, Nucci, Berry, Henes, & Singh, 2019, págs. 54-55).

El transporte de los LNAA en humanos se corresponde estrechamente con el de la rata, los valores de Km para el transporte de Phe y LNAA a los capilares de cerebros de humanos y ratas son prácticamente idénticos. Autores reflejaron que las ratas hiperfenilalaninémicas tratadas con LNAA tenían concentraciones de Phe en el cerebro significativamente reducidas en comparación con ratas no tratadas, a concentraciones de Phe en sangre similares (van Spronsen, y otros, 2017, pág. 672) (Kalsner, Rohr, Strauss, Korson, & Levy, 2001, pág. 425). Reuben Matalon registró la Phe media en sangre para ratones a los que se había administrado 0,5 g de LNAA/kg de peso/día y 1

g de LNAA/kg de peso/día. Los que recibieron 0,5 g de LNAA/kg de peso/día tuvieron una disminución del 15% en la Phe plasmática durante 48h, y los que recibieron 1 g/kg de LNAA/día, del 50%. El estudio se prolongó 6 semanas y los ratones suplementados con 0,5 g de LNAA/kg de peso/día tuvieron una disminución sostenida de Phe plasmática (Matalon, y otros, 2003, pág. 1571). Años más tarde, Matalon realizó otro estudio en ratones con PKU clásica a los que administró 6 g de pienso al día (1 g de LNAA/5 g de pienso) y obtuvo el mismo resultado: una reducción de la Phe plasmática estadísticamente significativa (**Figura 7**). También lo realizó en pacientes con PKU a los que suministró 0,5 g/kg de peso/día de LNAA(NeoPhe), obteniendo una disminución de la Phe plasmática significativa (Matalon, y otros, 2006, págs. 732-734).

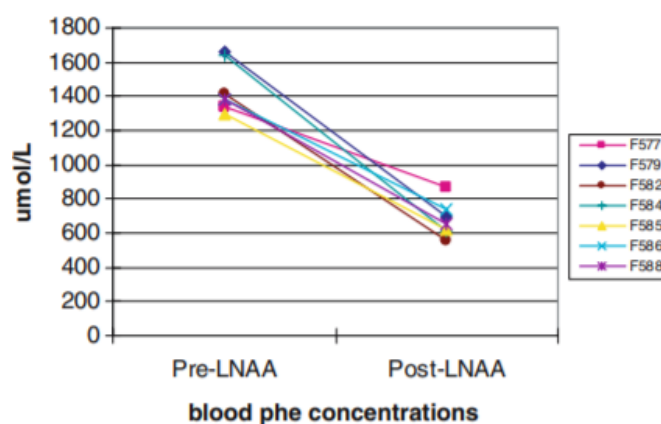


Figura 7. Concentración de Phe plasmática en ratones suplementados con LNAA. **Phe:** fenilalanina; **LNAA:** AA neutros de cadena larga. Recuperado de ``Large neutral amino acid in the treatment of phenylketonuria (PKU)´´, de Matalon, R., y otros, 2006, *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29(6), p.735. ()

Arnold administró a las ratas una mezcla de 5 LNAA (Ile, Leu, Trp, Tyr y Val) obteniendo una disminución de la Phe cerebral (Arnold, Andersen, & Lawrence Avins, 1976, pág. 686).

En otros estudios, los pacientes recibieron una dosis diaria de LNAA de 0,8 – 1 g/kg/día durante 12 meses. No se observaron cambios significativos en los niveles plasmáticos de Phe a largo plazo (Scala , y otros, 2020, pág. 1092) (Burlina A. P., y otros, 2020, págs. 5-6) (McPheeters, Lindegren, Sathe, & Reimschisel, 2012, pág. 16).

El estudio de Naz Al Hafid sobre la suplementación con LNAA refleja como en algunos casos la suplementación con LNAA reduce las concentraciones de Phe cerebral aumentando los niveles plasmáticos de Phe; mientras que en otros la suplementación con LNAA reduce los niveles de Phe plasmáticos (Hafid & Christodoulou, 2015, págs. 307-308). Esto sugiere que los LNAA no solo compiten con Phe por el transporte a través de la BBB, sino que también pueden ejercer su efecto compitiendo por Phe por el

transporte activo a través de la barrera intestinal (Hafid & Christodoulou, 2015, págs. 307-308) (van Spronsen, y otros, 2017, pág. 672).

Otros autores también afirman que la administración de LNAA sin Phe permite bloquear la absorción digestiva de Phe, y secundariamente, inhibir el paso cerebral de Phe plasmático. De esta forma, disminuiría la concentración de Phe cerebral y plasmática (**Figura 8**) (Feillet & Bonnemains, 2013, pág. 1167) (Giovannini, Verduci, Salvatici, Paci, & Riva, 2012, pág. 5) (van Spronsen & Enns, 2010, págs. S90-95) (Moats, Moseley, Koch, & Nelson, 2003, págs. 1576-1578) (Appaiah & Vasu, 2020, pág. 2) (Surtees & Blau, 2000, pág. S110) (van Spronsen, Smit, & Roch, 2001, pág. 3) (Möller, Ullrich, & Weglage, 2000, págs. S122-123) (Martyynyuk, van Spronsen, & van der Zee, 2010, pág. S101).

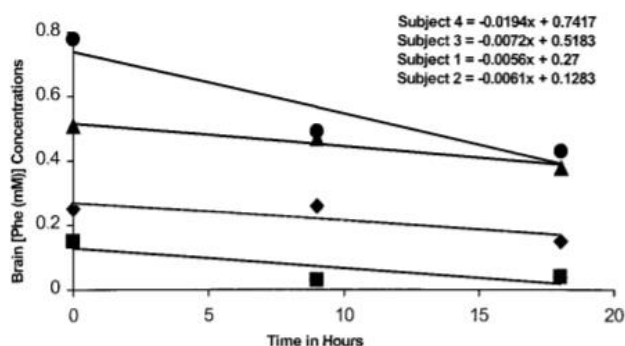


Figura 8. Concentración de Phe cerebral en suplementación con LNAA. **Phe**: fenilalanina. Recuperado de "Brain Phenylalanine Concentrations in Phenylketonuria: Research and Treatment of Adults", de Moats, R.A., y otros, 2003, Pediatrics, 112(6.2), p.1576. ()

En un ensayo de doble ciego controlado con placebo se demostró que los niveles de Phe en sangre fueron significativamente más bajos después de 1 semana de tratamiento con LNAA en 20 pacientes con PKU; sin embargo, su eficacia clínica a largo plazo aún necesita más investigación, ya que, en comparación con la dieta tradicional (mezcla de AA sin Phe), no parece proporcionar una ventaja importante (Pena, y otros, 2016, págs. 785-789) (Strisciuglio & Concolino, 2014, págs. 1010-1011).

El tratamiento con VIL (150 mg/kg de Val, 150 mg/kg de Ile y 200 mg/kg de Leu) se diseñó para inhibir el influjo de Phe en el cerebro. Pietz demostró que se produjo una disminución de aproximadamente el 20% de las concentraciones de la Phe cerebral, aunque las concentraciones plasmáticas de Phe se mantuvieron sin cambios. La reducción de la Phe cerebral puede mejorar el funcionamiento neuropsicológico (Pietz, y otros, 1999, pág. 1176) (Jordan, Brunner, Hunt, & Berry, 1985, págs. 36-37).

El CGMP es un péptido que se encuentra en el suero extraído del queso, que tiene un alto contenido de algunos LNAA, como la Thr y la Ile, aunque es bajo en varios AA esenciales y Tyr. Daly describió una disminución de los niveles plasmáticos de Phe

en los sujetos suplementados con CGMP respecto a los que referían una dieta con AA tipo L sin Phe, aunque después de 12 meses de intervención, no había diferencia en la Phe plasmática de ambos grupos. Lo mismo ocurría con Tyr y la relación Phe/Tyr (Daly, y otros, 2019, pág. 6).

En resumen, la suplementación con dosis variables de LNAA (250 – 1000 mg de LNAA/kg/día) produce una disminución de la Phe plasmática y cerebral a corto plazo, pero hay controversia sobre su efectividad en periodos de tiempo más largos. También hay controversia entre los autores en la mezcla de LNAA a administrar.

Suplementación con LNAA y aumento de los niveles plasmáticos de Tyr

La alteración del metabolismo de Phe provoca el agotamiento de Tyr. La suplementación con LNAA tiene como objetivo aumentar la concentración plasmática de la misma (Scala , y otros, 2020, pág. 2).

En el estudio de cohortes de Alessandro P. Burlina, administraron NeutrAfenil® Micro R (PIAM) a 12 pacientes adultos con PKU, que estaban siguiendo una dieta restringida en Phe desde el nacimiento, debido a la baja adherencia a esta. El suplemento se tomó tres veces al día (desayuno, comida y cena) durante 12 meses a una dosis de 1 g/kg peso corporal, sin hacer cambios en su dieta baja en Phe. Los valores de Phe disminuyeron en los primeros 6 meses del periodo de tratamiento de con LNAA (periodo de corto plazo), pero luego aumentaron en el último periodo de tiempo. Es posible que los pacientes relajaran sus restricciones dietéticas al finalizar el periodo de corto plazo (6 meses). **Los niveles de Tyr tendieron a mantener estables durante el periodo de corto plazo, y aumentaron significativamente en el 92% de los pacientes en los últimos 6 meses** (Burlina A. , y otros, 2019, págs. 4-9) (van Vliet, y otros, 2017, pág. 20). La relación media Phe/Tyr disminuyó en 10 de los 12 pacientes (83%) después del tratamiento con LNAA (Burlina A. , y otros, 2019, págs. 4-9).

En el estudio de cohorte retrospectivo secundario de la Dra. Teresa D. Douglas, la Tyr plasmática aumentó en relación con el aumento de los valores de LNAA plasmáticos. La relación Phe/Tyr disminuyó con el aumento de todas las concentraciones plasmáticas de LNAA excepto para Ile (Douglas, Nucci, Berry, Henes, & Singh, 2019, págs. 54-55).

Concolino observó una disminución de la Tyr plasmática después de 4 semanas de tratamiento administrando 0,5 g/kg/día PreLNAA). La relación Phe/Tyr también se vio disminuida (Concolino, y otros, 2017, págs. 52-53).

Scala observó que los niveles plasmáticos de Tyr aumentaron significativamente en el 90% de los pacientes suplementados durante 12 meses con LNAA (PheLNAA) a la dosis de 0,8 – 1 g/kg/día, y la relación Phe/Tyr disminuyó significativamente en el 50% de ellos pacientes (Scala , y otros, 2020, pág. 1092).

De Groot investigó la hipótesis de que el influjo deficiente de LNAA se relaciona con la reducción de la síntesis de proteínas cerebrales en pacientes con un rango de Phe plasmática entre 200 y 500 $\mu\text{mol/L}$, y observó que el transporte de Tyr desde la sangre al cerebro mostró una correlación parcial negativa con la concentración inicial de Phe, lo que indica que al aumentar las concentraciones iniciales de Phe, la afluencia de Tyr al cerebro disminuye. De esta forma, si aumentásemos el transporte de Tyr desde la sangre al cerebro, las concentraciones de Phe plasmáticas se verían disminuidas (de Groot, y otros, 2013, págs. 5-6).

En resumen, el uso de la terapia con LNAA mejora los perfiles de AA aumentando las concentraciones de Tyr y Trp plasmáticas, que son precursores de la DA y 5-HT (Giovannini, Verduci, Salvatici, Paci, & Riva, 2012, pág. 5), y disminuyendo la relación Phe/Tyr. Hay controversia sobre la dosis de LNAA a administrar y su actuación a corto/largo plazo.

Suplementación con LNAA y aumento de las concentraciones de monoaminas cerebrales

Las concentraciones plasmáticas elevadas de Phe provocan una disminución los niveles de Tyr, y, por tanto, de las concentraciones de NT cerebrales. La Tyr es precursora de la DA; además, la acumulación de Phe compite con Tyr y Trp, un precursor de la 5-HT, para cruzar la BBB. Como consecuencia, una reducción en la afluencia de LNAA al cerebro puede tener un efecto directo limitado sobre la síntesis de NT monoamínicos (van Spronsen, y otros, 2017, pág. 672) (Martynyuk, van Spronsen, & van der Zee, 2010, pág. S102) (Scala , y otros, 2020, págs. 2-3).

En pacientes adultos con PKU tratados con una dieta restringida en Phe se han informado trastornos del estado de ánimo y angustia emocional, tiempos de reacción más lentos, atención deficiente y deterioro del funcionamiento cognitivo social y de las

habilidades sociales. Estas características están en gran parte relacionadas con las deficiencias cerebrales de monoaminas. El estudio de Danique van Vliet muestra como la suplementación con LNAA (a excepción de la Phe) durante 7 semanas en ratones de entre 6,5 y 8,5 meses aumenta los niveles de las monoaminas normetanefrina, 5-HIAA y 3-MT; mientras que disminuye los de DA, NE Y 5-HT (**Figura 9**). La dieta suplementada consta de varias cantidades de L-Tyr, L-Trp, L-Val, L-Ile, L-Leu, L-Met, L-His y L-Thr, siendo, 28%, 17%, 14%, 14%, 14%, 6%, 3% y 3%, respectivamente, de la cantidad de proteína en la dieta basal. (van Vliet, y otros, 2017, pág. 22).

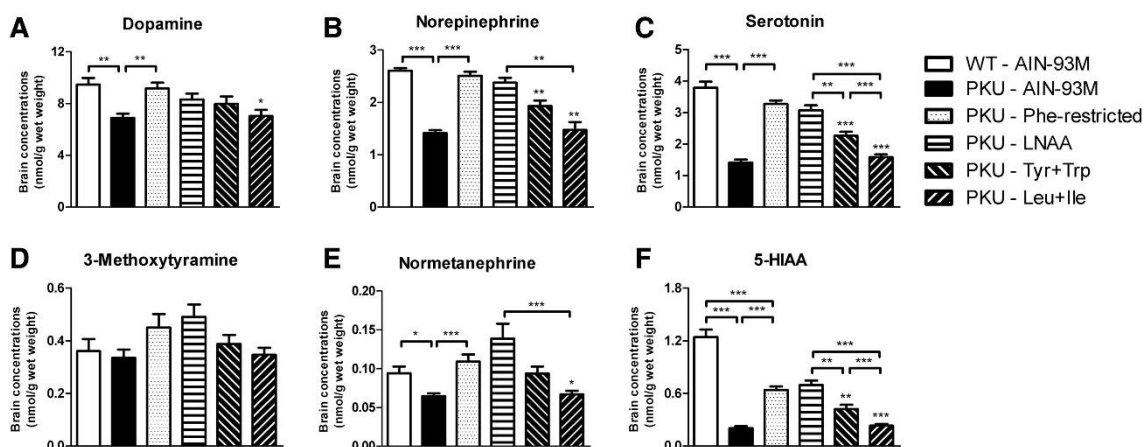


Figura 9. Concentración de monoaminas cerebrales en suplementación con LNAA y dieta restringida en Phe. **Phe:** fenilalanina; **LNAA:** AA neutros de cadena larga; **Tyr:** tirosina; **Trp:** triptófano; **Leu:** leucina; **Ile:** isoleucina. Recuperado de “Large neutral amino acid supplementation as an alternative to the phenylalanine-restricted diet in adults with phenylketonuria: evidence from adult Pah-enu2 mice”, de van Vliet, D., y otros, 2017, ELSEVIER, 53, p.22. ()

Joseph y Dyer encontraron que los niveles de DA cerebral casi se normalizaban en ratones hiperfenilalaninémicos que fueron alimentados con una dieta baja en Phe suplementada con Tyr, a pesar de que las concentraciones de Tyr en el cerebro en este momento todavía se redujeron significativamente. En otro estudio realizado en estos ratones, una dieta baja en Phe sin suplementación con Tyr no provocó la normalización de la DA cerebral. Se requiere más investigación para determinar si los niveles altos de Phe altera la mielinización necesaria para la actividad normal de la hidroxilasa de Tyr. La síntesis reducida de la propia proteína Tyr hidroxilasa es otra posibilidad de disminución de la producción de DA (Martynyuk, van Spronsen, & van der Zee, 2010, pág. S102) (Pascucci, Andolina, Ventura, Puglisi-Allegra, & Cabib, 2008, págs. 235-236).

En pacientes con PKU con una ingesta de proteínas naturales sin restricciones, se ha demostrado que la suplementación con Tyr y Trp en grandes cantidades mejora la síntesis de los NT, especialmente de DA y 5-HT (Feillet & Bonnemains, 2013, pág. 1167) (van Spronsen, y otros, 2017, pág. 672). Tyr y Trp son precursores de NT. El objetivo de la suplementación con Tyr es lograr un flujo cerebral adecuado de la misma,

mejorando así la síntesis de NT de catecolaminas; sin embargo, no se ha demostrado un beneficio neuropsicológico consistente. Una razón de la falta de beneficio podría ser no alcanzar el grado de aumento de Tyr en sangre necesario para aumentar la Tyr cerebral. El influjo cerebral de Tyr depende de la proporción plasmática de Phe/Tyr, por lo tanto, un nivel bajo de Phe y un nivel más alto de Tyr favorecen la entrada de Tyr cerebral, pudiendo mejorar así el metabolismo de NT. El aumento del nivel plasmático de un solo LNAA pueda afectar negativamente la afluencia cerebral de los LNAA restantes, como es el caso del Trp, cuya entrada se ve ligeramente reducida (Kalsner, Rohr, Strauss, Korson, & Levy, 2001, pág. 425).

En resumen, la suplementación con LNAA aumenta la síntesis de monoaminas cerebrales, especialmente aumentando las concentraciones de Tyr y Trp, que son precursores de DA y 5-HT. Sin embargo, hay controversia sobre el aumento de NT del resto de LNAA.

6. DISCUSIÓN

Desde 1953, cuando Bickel informó por primera vez la efectividad de una dieta baja en Phe en un niño con PKU, la dieta restringida en Phe ha constituido el único tratamiento dietético de la PKU (van Spronsen, y otros, 2017) (van Vliet, y otros, 2017) (van Wegberg, y otros, 2017). Sin embargo, este tratamiento dietético genera dos problemas importantes: incumplimiento después de la primera infancia y problemas neurológicos y psicosociales y mala calidad de vida (Hafid & Christodoulou, 2015) (Matalon, y otros, 2003).

La adherencia a la dieta suele ser sencilla en el período neonatal y durante la primera infancia, ya que los padres del niño controlan la dieta. Por el contrario, el cumplimiento de la dieta se vuelve cada vez más difícil a medida que los niños se acercan a la adolescencia debido a la palatabilidad de esta (Hafid & Christodoulou, 2015).

Estudios muestran que los pacientes adolescentes y adultos que no han seguido la terapia dietética, aunque intelectualmente normales, tienen mayor incidencia de ansiedad y depresión, dificultad para formar relaciones sociales estables, trastorno por déficit de atención con hiperactividad en este grupo, problemas en el funcionamiento ejecutivo, poca concentración, dolores de cabeza y alteraciones del sueño. Sin embargo, los pacientes con PKU tratados en forma temprana con una dieta restringida en Phe, y con niveles de Phe bien controlados, también muestran deterioro neurocognitivo: coeficiente intelectual medio más bajo que sus hermanos no afectados o la población normal y resultados subóptimos en el razonamiento abstracto y la resolución de problemas (Hafid & Christodoulou, 2015) (van Vliet, y otros, 2017).

Todos estos hallazgos sugieren la necesidad de desarrollar otras intervenciones dietéticas en los pacientes con PKU. Estudios han mostrado que la suplementación con LNAA a corto plazo, con un buen control metabólico de la Phe, reduce la Phe plasmática y cerebral, al competir estos con la Phe por el transportador de AA llamado LAT1 y por el transporte activo a través de la barrera intestinal (Hafid & Christodoulou, 2015) (van Spronsen, y otros, 2017) (Matalon, y otros, 2003). Sin embargo, no se han observado cambios significativos en los niveles plasmáticos de Phe a largo plazo (Scala, y otros, 2020) (Burlina A. P., y otros, 2020) (McPheeters, Lindegren, Sathe, & Reimschisel, 2012) (Daly, y otros, 2019) (Giovannini, Verduci, Salvatici, Paci, & Riva, 2012) (Strisciuglio & Concolino, 2014).

Las hiperfenilalaninemia provoca una disminución los niveles de Tyr. La suplementación con LNAA también tiene como objetivo aumentar la concentración

plasmática de la misma (Scala , y otros, 2020). Estudios han mostrado que pacientes adultos con PKU, actualmente suplementados con LNAA, y que habían seguido una dieta restringida en Phe desde el nacimiento, los niveles de Tyr plasmáticos tendieron a mantener estables durante el periodo de corto plazo, y aumentaron significativamente en el último periodo de tratamiento (Burlina A. , y otros, 2019) (van Vliet, y otros, 2017).

Los LNAA Tyr y Trp son precursores de algunas monoaminas cerebrales: la Tyr de la DA y el Trp de la 5-HT. Por lo tanto, la suplementación con LNAA puede tener un efecto directo sobre la síntesis de estos NT (Feillet & Bonnemains, 2013) (van Spronsen, y otros, 2017) (Martynyuk, van Spronsen, & van der Zee, 2010) (Scala , y otros, 2020).

Los resultados del estudio bibliográfico sugieren que la suplementación con LNAA podría ser una vía de tratamiento para la PKU, y que esta disminuye la Phe plasmática y cerebral a corto plazo, aumentando a su vez los valores de Tyr plasmáticos y los NT cerebrales. Hay controversia sobre la dosis a administrar y su uso en un periodo largo de tiempo.

7. CONCLUSIONES

Tras la lectura y análisis de numerosos estudios sobre los efectos de los LNAA en el tratamiento de la PKU, se concluyó que:

- La suplementación con LNAA podría ser un tratamiento para la PKU adicional al control metabólico de la Phe, mediante la competición de LNAA con Phe en la proteína transportadora de la BBB y en la barrera intestinal.
- La suplementación con dosis variables de LNAA (250 – 1000 mg de LNAA/kg/día) disminuye los valores de Phe plasmática y cerebral a corto plazo.
- La suplementación con LNAA aumenta los valores de Tyr plasmáticos y disminuye la relación Phe/Tyr.
- La suplementación con Tyr y Trp aumenta las concentraciones de monoaminas cerebrales, especialmente DA y 5-HT.

Hay controversia sobre la dosis de LNAA a utilizar, sobre la composición de los suplementos y sobre los efectos a corto/largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahring, K. K. (19 de marzo de 2010). Large neutral amino acids in daily practice. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(3), 187-190. Obtenido de https://www.researchgate.net/publication/42346400_Large_neutral_amino_acids_in_daily_practice
- Appaiah, P., & Vasu, P. (marzo de 2020). Improvement, cloning, and expression of an in silico designed protein enriched with large neutral amino acids in *Pichia pastoris* for possible application in phenylketonuria. *Food Biochemistry*, 44(3), 11. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31960483/>
- Arnold, E., Andersen, M. D., & Lawrence Avins, M. D. (octubre de 1976). Lowering Brain Phenylalanine Levels by Giving Other Large Neutral Amino Acids. *Archives of Neurology*, 33(10), 684-686. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/987768/>
- Austic, R. E., Su, C.-L., Strupp, B. J., & Levitsky, D. A. (4 de abril de 1999). Effects of dietary mixtures of amino acids on fetal growth and maternal and fetal amino acid pools in experimental maternal phenylketonuria. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69(4), 687-696. Obtenido de https://watermark.silverchair.com/687.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAApwwggKYBgkqhkiG9w0BBwagggKJMIChQIBADCCAn4GCSqGS1b3DQEHATAeBg1ghkgBZQMEAS4wEQQMoq-UbEZGaNfKehXFAgEQgIICT980ccnstrZPGGODyLQpm_3RO9Oc0XSrR5ilo9eMII4x3bIWg
- Bernstein, L., Rohr, F., & Helm, J. (2015). *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. Suiza: Springer International Publishing.
- Burlina, A. P., Cazzorla, C., Massa, P., Loro, C., Guerardi, D., & Burlina, A. B. (14 de julio de 2020). The Impact of a Slow-Release Large Neutral Amino Acids Supplement on Treatment Adherence in Adult Patients with Phenylketonuria. *Nutrients*, 12(7), 12. Obtenido de <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/2078/htm>
- Burlina, A., Cazzorla, C., Massa, P., Polo, G., Loro, C., Guerardi, D., & Burlina, A. (21 de octubre de 2019). Large Neutral Amino Acid Therapy Increases Tyrosine Levels in Adult Patients with Phenylketonuria: A Long-Term Study. *Nutrients*, 11(10), 1. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835503/pdf/nutrients-11-02541.pdf>
- Camp, K. M., Parisi, M. A., Acosta, P. B., Berry, G. T., Bilder, D. A., Blau, N., . . . Chang, C. S. (junio de 2014). Phenylketonuria Scientific Review Conference: State of the science and future research needs. *Molecular Genetics and Metabolism*, 112(2), 87-122. Obtenido de <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1096719214000857?token=40760E3A7134F566343BDDBDE1B67CF14710162FD6927CE485CD8586CA52DB420B0A19CCBED21E1C823CCDAB576B280F>
- Campistol, J., Cambra, F., Lambruschini, N., Vilaseca, M. A., & Frusté, M. A. (2013). *¿PKU? (3ª ed.)*. Signo Impressió Gràfica.

- Concolino, D., Mascaro, I., Moricca, M. T., Bonapace, G., Matalon, K., Trapasso, J., . . . Strisciuglio, P. (enero de 2017). Long-term treatment of phenylketonuria with a new medical food containing large neutral amino acids. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(1), 51–55. Obtenido de <https://www.nature.com/articles/ejcn2016166.pdf>
- Daly, A., Evans, S., Chahal, S., Santra, S., Pinto, A., Jackson, R., . . . MacDonald, A. (febrero de 2019). Glycomacropeptide: long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 12. Obtenido de <https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13023-019-1011-y>
- Damodaran, S. (2010). *Química de los alimentos* (3ª ed.). Zaragoza, España: ACRIBIA. Obtenido de http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/ProteinasI_7448.pdf
- de Groot, M. J., Hoeksma, M., Reijngoud, D.-J., de Valk, H. W., Paans, A. M., Sauer, P. J., & van Spronsen, F. J. (4 de septiembre de 2013). Phenylketonuria: reduced tyrosine brain influx relates to reduced cerebral protein synthesis. *ORPHANET JOURNAL OF RARE DISEASES*, 8(133), 9. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3847152/pdf/1750-1172-8-133.pdf>
- Douglas, T. D., Nucci, A. M., Berry, A. M., Henes, S. T., & Singh, R. H. (16 de septiembre de 2019). Large neutral amino acid status in association with P:T ratio and diet in adult and pediatric patients with phenylketonuria. *JIMD Reports*, 50(1), 54-55. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6850973/pdf/JMD2-50-50.pdf>
- Eaton, B. M., & Sooranna, S. R. (julio de 2000). Transport of Large Neutral Amino Acids into BeWo Cells. *PLACENTA*, 21(5-6), 558-564. Obtenido de <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0143400400905071?token=97ABDEDA9B5CCB362474CB95454B676296E685A42299D55D76E784293C9821D72101EBB39DCBA6A59618651E06F4D2F2>
- Feduchi, E., Blasco, I., Romero, C., & Yáñez, E. (2010). *Bioquímica. Conceptos esenciales* (1ª ed.). Madrid: Médica Panamericana.
- Feillet, F., & Bonnemains, C. (30 de julio de 2013). Phenylketonuria: New treatments. *Archives de Pédiatrie*, 20, 1165-1168. Obtenido de [chrome-extension://dagcmkpagjllhakfdhnbomgmjdpkdklff/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Fscience%2Farticle%2Fpii%2FS0929693X13003771%2Fpdf%3FisDTMRedir%3Dtrue](https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0143400400905071?token=97ABDEDA9B5CCB362474CB95454B676296E685A42299D55D76E784293C9821D72101EBB39DCBA6A59618651E06F4D2F2)
- Genética de la fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia*. (7 de octubre de 2014). Obtenido de Guía Metabólica: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/ecm/fenilcetonuria-pku/info/genetica-fenilcetonuria-hiperfenilalaninemia>
- Giovannini, M., Verduci, E., Salvatici, E., Paci, S., & Riva, E. (3 de febrero de 2012). Phenylketonuria: nutritional advances and challenges. *Nutrition & Metabolism*, 9(1), 7. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305125/>

- González, A. (2014). *Principios de bioquímica clínica y patología molecular* (2ª ed.). Barcelona: Elsevier.
- Hafid, N. A., & Christodoulou, J. (octubre de 2015). Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Translational Pediatrics*, 4(5), 306. Obtenido de <http://tp.amegroups.com/article/view/8125/8920>
- Hanley, W. B. (noviembre de 2007). Phenylketonuria: questioning the gospel. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 2(6), 809-816. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30290468/>
- Instituto Valenciano de Microbiología (IVAMI)*. (s.f.). Obtenido de <https://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/1727-pruebas-geneticas-fenilcetonuria-phenylketonuria-pku-gen-i-pah-i>
- Jordan, M. K., Brunner, R. L., Hunt, M. M., & Berry, H. K. (febrero de 1985). Preliminary support for the oral administration of valine, isoleucine and leucine for phenylketonuria. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 27(1), 33-39. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3979670/>
- Kalsner, L. R., Rohr, F. J., Strauss, K. A., Korson, M. S., & Levy, H. L. (septiembre de 2001). Tyrosine supplementation in phenylketonuria: Diurnal blood tyrosine levels and presumptive braininflux of tyrosine and other large neutral amino acids. *The Journal of Pediatrics*, 139(3), 421-427. Obtenido de <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0022347601246137?token=EB9820640EE8C31A03EB16A4AAE28EB9E5CBD0D9036EDFCE0397277680A28397D0C83DC798BC7CA52B4B5306D279F79C>
- Killian, D., & Chikhale, P. (15 de marzo de 2001). Predominant functional activity of the large, neutral amino acid transporter (LAT1) isoform at the cerebrovasculature. *ELSEVIER*, 306(1-2), 3. Obtenido de <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0304394001018109?token=85589483D37ECF93462A8CBF476E42CAE24164A0D2AD0E8594AE76B15D996C8DFCCDB8843DA96B06DD91AD0B161932DE>
- Martynyuk, A. E., van Spronsen, F. J., & van der Zee, E. A. (2010). Animal models of brain dysfunction in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99(1), S100-105. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719209004740?via%3Dihub>
- Matalon, R., Michals-Matalon, K., Bhatia, G., Grechanina, E., Novikov, P., McDonald, J. D., . . . Guttler, F. (diciembre de 2006). Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29(6), 732-738. Obtenido de <https://www.prekulab.com/wp-content/uploads/2019/04/4.Large-Neutral-Amino-Acids-in-the-Treatment-of-Phenylketonuria-PKU.pdf>
- Matalon, R., Michals-Matalon, K., Bhatia, G., Burlina, A. B., Burlina, A. P., Braga, C., . . . Guttler, F. (27 de febrero de 2007). Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: Effect on blood phenylalanine. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 30(2), 153-158. Obtenido de <https://www.prekulab.com/wp-content/uploads/2019/04/Double-Blind-Placebo->

Control-Trial-of-Large-Neutral-Amino-Acids-in-Treatment-of-PKU-Effect-on-Blood-Phenylalanine.pdf

- Matalon, R., Surendran, S., Matalon, K. M., Tyring, S., Quast, M., Jinga, W., . . . Szucs, S. (diciembre de 2003). Future role of large neutral amino acids in transport of phenylalanine into the brain. *PEDIATRICS*, 112(6), 1570. Obtenido de https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/112/Supplement_4/1570.full.pdf
- McPheeters, M. L., Lindegren, M. L., Sathe, N., & Reimschisel, T. (septiembre de 2012). Adjuvant Treatment for Phenylketonuria: Future Research Needs: Identification of Future Research Needs From Comparative Effectiveness Review No. 56. *Agency for Healthcare Research and Quality*, 56(12-EHC130-EF), 16. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23678512/>
- Moats, R. A., Moseley, K. D., Koch, R., & Nelson, M. D. (diciembre de 2003). Brain phenylalanine concentrations in phenylketonuria: research and treatment of adults. *Pediatrics*, 112(6.2), 1575-1579. Obtenido de https://pediatrics.aappublications.org/content/112/Supplement_4/1575.long
- Möller, H. E., Ullrich, K., & Weglage, J. (octubre de 2000). In vivo proton magnetic resonance spectroscopy in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 159(2), S121-125. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11043158/>
- Möller, H. E., Weglage, J., Wiedermann, D., Vermathen, P., Bick, U., & Ullrich, K. (19 de diciembre de 1997). Kinetics of phenylalanine transport at the human blood-brain barrier investigated in vivo. *Brain Research*, 778(2), 329-337. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9459550/>
- NUTRICIA. (2015). *PKU Anamix Junior. Nutrición para Errores Congénitos del Metabolismo*. Obtenido de <http://www.nutricia.es/productos/pku-anamix-junior/>
- Olveira, G., & Gonzalo, M. (febrero de 2007). Actualización en requerimientos. *Endocrinología y Nutrición*, 54(2), 17-29. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-actualizacion-requerimientos-nutricionales-S1575092207715231>
- Pascucci, T., Andolina, D., Ventura, R., Puglisi-Allegra, S., & Cabib, S. (27 de junio de 2008). Reduced availability of brain amines during critical phases of postnatal development in a genetic mouse model of cognitive delay. *Brain Research*, 1217, 232-238. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18502400/>
- Pena, M. J., de Almeida, M. F., van Dam, E., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Dokoupil, K., . . . Rocha, J. C. (julio de 2016). Protein substitutes for phenylketonuria in Europe: access and nutritional composition. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(7), 785-789. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117930/>
- Phyllis, B. (2010). *Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders*. Canada: Jones and Bartlett Publishers.
- Pietz, J., Kreis, R., Rupp, A., Mayatepek, E., Rating, D., Boesch, C., & Bremer, H. (abril de 1999). Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *The Journal of Clinical Investigation*, 103(8), 1169. Obtenido de <https://www.jci.org/articles/view/5017/pdf>

- Ramos, E., & Pascual, M. (2005). Tratamiento dietético de las enfermedades metabólicas. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 29(4), 84-86. Recuperado el 14 de julio de 2020, de http://www.msc.es/Diseno/informaciónProfesional/profesional_farmacia.htm
- Rocha, J. C., & MacDonald, A. (1 de diciembre de 2016). Dietary intervention in the management of. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 7, 155-163. Obtenido de https://www.dovepress.com/front_end/cr_data/cache/pdf/download_1597923913_5f3e6249d2743/PHMT-49329-dietary-intervention-in-the-management-of-phenylketonuria---_120116.pdf
- Ruiz, M., Sánchez-Valverde, F., Dalmau, J., & Gómez, L. (2007). *Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo* (2ª ed.). Madrid: DRUG FARMA. Recuperado el 14 de julio de 2020
- Scala, I., Riccio, M. P., Marino, M., Bravaccio, C., Parenti, G., & Strisciuglio, P. (15 de abril de 2020). Large Neutral AminoAcids (LNAAs) Supplementation Improves Neuropsychological Performances in Adult Patients with Phenylketonuria. *Nutrients*, 12(4), 1092. Obtenido de <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/1092/htm>
- Singh, R., Cunningham, A., Mofidi, S., Douglas, T., Frazier, D., Geary Hook, D., . . . Rohr, F. (2016). Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. *Molecular Genetics and Metabolism*, 118(2), 72-83. Obtenido de <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1096719216300506?token=EFE58E719E187625C8F9D77D32164EB5E8DF19C5B81870F4D44D3F479BDAB6DEB8675290B78628C72C3166D208B2C82C>
- Singh, R., Rohr, F., Frazier, D., Cunningham, A., Mofidi, S., Ogata, B., . . . Van Calcar, S. (febrero de 2014). Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine*, 16(2), 124. Obtenido de <https://www.nature.com/articles/gim2013179.pdf>
- Strisciuglio, P., & Concolino, D. (4 de noviembre de 2014). New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU). *Metabolites*, 4(4), 1007-1017. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25375236/>
- Surtees, R., & Blau, N. (octubre de 2000). The neurochemistry of phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, 159(2), S109-113. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11043156/>
- van Spronsen, F. J. (septiembre de 2010). Phenylketonuria: a 21st century perspective. *Nature Reviews | Endocrinology*, 6(9), 509-514. Obtenido de <https://www.nature.com/articles/nrendo.2010.125.pdf>
- van Spronsen, F. J., & Enns, G. M. (2010). Future treatment strategies in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99(1), S90-95. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719209002923?via%3Dihub>
- van Spronsen, F. J., Smit, P. G., & Roch, R. (4 de febrero de 2001). Phenylketonuria: Tyrosine beyond the phenylalanine-restricted diet. *Journal of Inherited*

- Metabolic Disease*, 24(1). Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11286377/>
- van Spronsen, F., van Wegberg, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A., . . . MacDonald, A. (9 de enero de 2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5(9), 743-756. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28082082/>
- van Vliet, D., Bruinenberg, V. M., Mazzola, P. N., van Faassen, M. H., de Blaauw, P., Pascucci, T., . . . van Spronsen, F. J. (21 de septiembre de 2016). Therapeutic brain modulation with targeted large neutral amino acid supplements in the Pah-enu2 phenylketonuria mouse model. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(5), 1292-1300. Obtenido de https://watermark.silverchair.com/ajcn135996.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAqcwggKjBgkqhkiG9w0BBwagggKUMIICkAIBADCCAokGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMDCfYdnGGfeHY6q-DAGeEQgIICWu43fpnqa9IX_1v45gutDDorOg5n8VIHg5ErNTZgO4Su
- van Vliet, D., Bruinenberg, V., Mazzola, P., van Faassen, M., de Blaauw, P., Kema, I., . . . van Spronsen, F. (1 de diciembre de 2015). Large Neutral Amino Acid Supplementation Exerts Its Effect through Three Synergistic Mechanisms: Proof of Principle in Phenylketonuria Mice. *PLOS ONE*, 10(1371), 2. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4666635/pdf/pone.0143833.pdf>
- van Vliet, D., van der Goot, E., Bruinenberg, V. M., van Faassen, M., de Blaauw, P., Kema, I. P., . . . van Spronsen, F. J. (4 de septiembre de 2017). Large neutral amino acid supplementation as an alternative to the phenylalanine-restricted diet in adults with phenylketonuria: evidence from adult Pah-enu2 mice. *ELSEVIER*, 53, 20. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286317306228>
- van Wegberg, A., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A., . . . van Spronsen, F. (12 de octubre de 2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases volume*, 12(162), 2. Obtenido de <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0685-2#Fig2>
- Vockley, J., Andersson, H., Antshel, K., Braverman, N., Burton, B., Frazier, D., . . . Berry, S. (febrero de 2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 16(2), 188. Obtenido de <https://www.nature.com/articles/gim2013157.pdf>
- Yano, S., Moseley, K., Fu, X., & Azen, C. (11 de agosto de 2016). Evaluation of Tetrahydrobiopterin Therapy with Large Neutral Amino Acid Supplementation in Phenylketonuria: Effects on Potential Peripheral Biomarkers, Melatonin and Dopamine, for Brain Monoamine Neurotransmitters. *PLOS ONE*, 11(8), 14. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981358/pdf/pone.0160892.pdf>
- Zielke, H. R., Zielke, C. L., Baab, P. J., & Collins, R. M. (abril de 2002). Large neutral amino acids auto exchange when infused by microdialysis into the rat brain: implication for maplesyrup urine disease and phenylketonuria. *Neurochemistry*

International, 40(4), 347-354. Obtenido de
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0197018601000778?token=B6EC3827B338195E3D7563B2D8194CDE05C5B926126C5F779BBFBA7629B8E535B6017325E2239C1323F3629F58ADCDBF>

ANEXOS

Anexo 1: Guía de alimentos para la PKU

Alimentos no permitidos (alto contenido de Phe)	Alimentos que contienen Phe moderadamente	Alimentos que contienen pequeñas cantidades de Phe
<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 Phe (en la composición de los alimentos y bebidas que lo contienen aparece: <i>edulcorante artificial, aspartamo o edulcorante artificial E951</i>).</p>	<p>Lácteos: leche, crema de leche, nata.</p> <p>Verduras, tubérculos y legumbres: patatas, batata, brócoli, coles de Bruselas, espinacas, espárragos, guisantes, maíz (en mazorca o dulce en lata).</p> <p>Cereales y arroz</p> <p>Frutas: aguacate, plátano, maracuyá (fruta de la pasión).</p>	<p>Frutas: la mayoría (fresca, en lata, cruda o en almíbar): manzanas, peras, naranjas, mandarinas, nectarinas, kiwis, piña, uvas, melocotones (no secos), albaricoques frescos o secos, fresas, frambuesas, cerezas, arándanos, higos (frescos, no secos), ciruelas, guayaba, melón, sandía, papaya, mango, lichis, pasas, limones, lima.</p> <p>Verduras: acelgas, achicoria, alcachofas, apio, calabacín, berenjena, berros, cebolla, col, coliflor, endibias, judías verdes, lechuga, pepino, puerros, pimiento, rábano, tomate, perejil y hierbas aromáticas.</p> <p>Cereales: maizena, tapioca, polvos de natillas (no los instantáneos).</p> <p>Grasas: mantequilla, margarina (no las que contengan leche), sebo, manteca, grasas vegetales y aceites.</p> <p>Bebidas: agua, agua mineral, soda, refrescos de limón, de frutas, de té, Coca-Cola®, café negro y zumos de frutas.</p> <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>

Nota. Adaptado de “Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo”, de Ruíz, M., Sánchez, F., Dalmau, J. y Gómez, L., 2005, p.124, Madrid, España: DRUG FARMA. Los alimentos que contienen Phe moderadamente se pueden tomar en cantidades controladas y pesadas; mientras que los que contienen pequeñas se pueden tomar en cantidades normales (nunca en exceso). ()

Anexo 2: Ejemplo de sustitutivo de proteínas PKU



PKU ANAMIX JUNIOR		
Descripción	Preparado nutricional exento de Phe, mezcla de AA esenciales y no esenciales, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, minerales, elementos traza y fibra. Sin lactosa ni gluten. Aporta 10 gramos de equivalente proteico por sobre.	
Indicaciones	Alimento dietético destinado a usos médicos especiales para el tratamiento nutricional de niños de 1 a 10 años con fenilcetonuria (PKU).	
	<i>Neutro</i>	<i>Saborizado</i>
Densidad energética	3,75 kcal/g	3,67 kcal/g
Reparto energético		
Equivalente proteico	29,95%	30,5%
Hidratos de carbono	34,1%	32,7%
Lípidos	30%	30,7%
Fibra alimentaria	6%	6,1%

Nota. Recuperado de ``PKU Anamix Junior. Nutrición para Errores Congénitos del Metabolismo'', de NUTRICIA. 2015. Recuperado de: <http://www.nutricia.es/productos/pku-anamix-junior/> ()

EFEECTO DE LOS LNA A EN EL TRATAMIENTO DE LA PKU
Lucía Herguedas Muñoz

Nutrition Information/Voedingswaarde informatie/Information Nutritionnelle/Información nutricional/ Informazioni Nutrizionali/Composição nutricional/Næringsinhold/Näringsinnehåll/Næringsinhold/ Wartość odżywcza/Διατροφικές Πληροφορίες/Nutriční informace/Výživové údaje/Tápetéct informace	Per/Pour/Por/Na/V 100 g powder/poeder/de poudre/poivo/ pó/puiver/okóny/proszku/prášku/porban	Per/Pour/Por/Na/V 36 g sachet/zakje/sobre/di bustina/saqueta/pose/páse/ brev/saszetka/φάκελο/sáček/vecko/tasakban		
Energy/Energie/Valor energético/Valore energetico/Energij/Wartość energetyczna/Ενεργεια/ Energetická hodnota/Energia	1538 kJ 367 kcal	554 kJ 132 kcal		
Fat/Vetten/Lipides/Grasas/Grassi/Lipidos/Fett/Fecti/Tuszczy/İmiry/Tuky/Zsír of which/waarvan/dont/de las cuales/di cui/dos quais/herav/varav/herat/w tym/ek των οποίων/iz toho/amelyből - Saturates/Verzadigd/Saturés/Saturadas/Saturi/Saturados/Mettet/Mättat/Kwasny nasycony/ Κορεσμένω/Νасыченé masné kyseliny/Nasyténé masné kyseliny/Telített zsírsavak	12.5 g	4.5 g		
Docosahexaenoic acid (DHA)/Docosahexaenzuur/Acide docosahexaénoïque/Acido docosahexaenoico (DHA)/Acido docosahexaenoico/ Acido docosahexaenoico/Dokosaheksaensäure/Dokosaheksaensäure/Docosahexaensäure/Kwas dokosaheksaenowy/ Εικοσάιο-εξά-ενοϊκό οξύ (DHA)/Kyselina dokosaheksaenová/Kyselina dokosaheksaenová/Dokosaheksaénsav	2.0 g	0.72 g		
Carbohydrate/Koolhydraten/Glucides/Hidratos de carbono/Carboidrati/Karbohydrat/Kolhydrat/Kulhydrat/ Weglowodany/Υδατόϋπολείψα/Sacharidy/Szénhidrát of which/waarvan/dont/de los cuales/di cui/dos quais/herav/varav/herat/w tym/ek των οποίων/iz toho/amelyből - Sugars/Suikers/Sucres/Azúcares/Zuccheri/Açúcares/Sukkerarter/Sockerarter/Cukry/Σάκχαρα/Cukrok	30.0 g	10.8 g		
Fibre/Vezels/Fibres/Fibra alimentaria/Fibra/Fiber/Kostfiber/Bionnik/İvec/Vláknina/Rost	11.2 g	4.0 g		
Protein Equivalent/Είπιτεquivalent/Equivalent protidique/Equivalente proteico/Proteine Equivalenti/Proteinekivalent/ Proteinekvalenter/Proteinekvalent/Równoważnik białka/Οοδύνομο πρoτεϊνής/Bilkoviny (ekvivalent)/ Bielkoviny (ekvivalent)/Fehérje ekvivalens	28.0 g	10.0 g		
Salt/Zout/Sel/Sal/Sale/Sól/Aloc/Sül/Sól/Só	0.77 g	0.28 g		
Amino Acids/Aminoszuren/Acides Aminés/Aminoácidos/Aminoacidi/Aminosyrer/Aminosyror/Aminokwasny/Αμινοξέα/ Aminokyseliny/Aminosavak				
L-Alanine/L-alanine/L-Alanin/L-alanina/L-Alanin/L-alanin/L-Αλοιν/Alanin L-Arginine/L-arginine/L-Arginina/L-arginina/L-Arginin/L-arginin/L-Αργινίν/Arginin L-Aspartic Acid/L-asparaginezuur/Acide L-aspartique/Acido L-aspartico/Acido aspartico/ácido L-aspartico/L-Asparaginsyre/ L-asparaginsyra/Kwas L-asparaginowy/L-Ασπαρτικό οξύ/Kyselina L-asparagová/Kyselina L-asparagová/L-asparaginsav L-Cystine/L-cystine/L-Cistina/cistina/L-Cystin/L-cystin/L-cystina/L-Κυστιν/Κυστιν/L-cystin/L-cistin L-Glutamine/L-Glutamina/L-Glutamina/L-Glutamin/L-glutamina/L-Γλουταμίν/γλυταμίν Glycine/Glicina/Glysin/Glycin/Glycina/Γλυκίνη/Glycin/Glicin L-Histidine/L-histidine/L-Histidina/L-istidina/L-histidina/L-Histidin/L-histidin/L-histidina/L-histidin/L-histidin L-Isoleucine/L-isoleucine/L-isoleucina/L-isoleucina/L-isoleucin/L-isoleucin/L-isoleucina/L-Ισολευκίνη/L-isoleucin/L-isoleucin L-Leucine/L-leucine/L-Leucina/L-leucina/L-Leucin/L-leucina/L-Λευκίνη/L-leucin/L-leucin L-Lysine/L-lysine/L-Lisina/L-lisina/L-Lysin/L-lysin/L-lyzina/L-lyzina/L-lyzin/L-lyzin L-Methionine/L-methionine/L-méthionine/L-Metionina/L-metionin/L-Metionin/L-metionin/L-Methionin/L-Mεθειονίνη/L-methionin/L-metionin L-Phenylalanine/L-phenylalanine/L-phénylalanine/L-Fenilalanina/L-fenilalanina/L-Fenylalanin/L-fenylalanin/L-fenylalanin/ L-Phenylalanin/L-fenylalanina/L-Φοινυλοαλοιν/lyl-fenylalanin/L-fenilalanin L-Proline/L-proline/L-Prolina/L-prolina/L-Prolin/L-prolin/L-Προλίν/Prolin L-Serine/L-serine/L-sérine/L-Serina/L-serina/L-Serin/L-serin/L-Σερίν/L-serin/L-serin L-Threonine/L-threonine/L-thréonine/L-Treonina/L-treonina/L-Treonin/L-treonin/L-Threonin/L-Θρεονίνη/L-threonin/L-treonin L-Tryptophan/L-tryptofaan/L-tryptophane/L-Triptofano/L-triptofano/L-triptofano/L-Tryptofan/L-Τρυπτοφάν/lyl-triptofán/L-triptofán L-Tyrosine/L-tyrosine/L-Tirosina/L-tirosina/L-Tyrosin/L-tyrosin/L-tyrozina/L-tyrozina/L-Τυροσίνη/L-tyrozin/L-tyrozin L-Valine/L-valine/L-Valina/L-valina/L-Valin/L-valin/L-valina/L-Βαλίν/Valin	4.76 g 1.74 g 0.42 g 1.90 g 3.36 g 4.59 g 0.70 g 1.40 g 2.24 g 1.85 g 0.73 g 2.24 g 1.20 g 2.52 g 0.42 g 2.66 g 1.68 g	1.71 g 0.62 g 0.15 g 0.69 g 1.21 g 1.65 g 0.25 g 0.50 g 0.81 g 0.67 g 0.26 g 0.81 g 0.43 g 0.91 g 0.15 g 0.96 g 0.60 g		
Vitamins/Vitamines/Vitamins/Vitamine/Vitaminer/Vitaminy/Broqvitec/Vitaminy/Vitaminy/Vitaminok				
Vit. A/Wit. A/Br. A/A-vitamin	420 µg RE/ER	151 µg RE/ER		
Vit. D/Wit. D/Br. D/D-vitamin	21.0 µg	7.6 µg		
Vit. E/Wit. E/Br. E/E-vitamin	8.4 mg α-TE/ET	3.0 mg α-TE/ET		
Vit. C/Wit. C/Br. C/C-vitamin	42.0 mg	15.1 mg		
Vit. K/Wit. K/Br. K/K-vitamin	14.0 µg	5.0 µg		
Thiamin/Thiamine/Tiamina/Tiamin/Θειοβίτη/Tiamin	0.73 mg	0.26 mg		
Riboflavin/Riboflavine/Riboflavina/Ryboflawina/Ριβοφλοβίν/Riboflavin	0.73 mg	0.26 mg		
Niacin/Niacine/Niacina/Niacyna/Νιοαίν/Niacin	2.0 mg	0.71 mg		
Vit. B6/Wit. B6/Br. B6/B6-vitamin	0.73 mg	0.26 mg		
Folic acid/Foliumzuur/Acide folique/Acido fólico/Acido fólico/Folsyre/Folsyra/Folinsyre/Kwas foliowy/ Φυλλικό οξύ/Kyselina listová/Folsav	210 µg	75.6 µg		
Vit. B12/Wit. B12/Br. B12/B12-vitamin	1.3 µg	0.45 µg		
Biotin/Biotine/Biotina/Biotyna/Biotin/Biotin	11.2 µg	4.0 µg		
Pantothenic acid/Pantothenzuur/Acide pantothénique/Ácido pantoténico/Acido pantotenico/Pantotensyre/Pantotensyra/ Pantothensyre/Kwas pantotenowy/Παντοθενικό Οξύ/Kyselina pantothénová/Kyselina pantoténová/Pantoténsav	4.2 mg	1.5 mg		
Minerals and trace elements/Mineralen en sporelementen/Minéraux et oligo-éléments/Minerales y elementos traza/Minerali e Oligoelementi/ Minerais e Oligoelementos/Mineraler och spårämnen/Składniki mineralne i pierwiastki śladowe/Μέταλλα και λιγυστοιχεία/ Minerální látky a stopové prvky/Minerálne látky a stopové prvky/Ásványi anyagok és nyomelemek				
Na	(13.4 mmol)	308 mg	(4.8 mmol)	111 mg
K	(12.5 mmol)	490 mg	(4.5 mmol)	176 mg
Cl	(12.6 mmol)	448 mg	(4.5 mmol)	161 mg
Ca	(26.9 mmol)	1078 mg	(9.7 mmol)	388 mg
P	(22.8 mmol PO4)	708 mg	(8.2 mmol PO4)	255 mg
Mg	(5.1 mmol)	123 mg	(1.8 mmol)	44.3 mg
Fe		10.9 mg		3.9 mg
Cu		0.62 mg		0.22 mg
Zn		5.3 mg		1.9 mg
Mn		1.0 mg		0.36 mg
I		139 µg		50.0 µg
Mo		28.0 µg		10.1 µg
Se		30.8 µg		11.1 µg
Cr		11.2 µg		4.0 µg
Others/Overige/Autres/Otros/Altri/Otros/Annet/Ovrigt/Andet/Inne/Άλλά/Iné/Iné/Egyéb				
Choline/Colina/Colin/Cholin/Cholina/Χολίνη/Cholin	224 mg		80.6 mg	
Inositol/Inositol/Inozytol/Inozitol/Inozitol	56.0 mg		20.2 mg	
L-Carnitine/L-carnitine/L-Carnitina/L-karnitin/L-karnitin/L-kamityna/L-Koρνιν/lyl-karnitin/L-karnitin	24.0 mg		8.64 mg	
Taurine/Taurina/Taurin/Tauryna/Ταυρίνη/Taurin	49.0 mg		17.64 mg	
Osmolality/Osmolaliteit/Osmolalitat/Osmolalidat/Osmolalidate/Osmolalidate/Osmolalitet/Osmolalność/ Οσμωτικότητα/Osmolalita/Osmolalita/Osmolalitás				1340 mOsmol/kg H2O

Nota. Recuperado de “PKU Anamix Junior. Nutrición para Errores Congénitos del Metabolismo”, de NUTRICIA. 2015. Recuperado de: <http://www.nutricia.es/productos/pku-anamix-junior/> ()

Anexo 3: Requerimientos población normal

Grupo de población	Edad	Hidratos de carbono (g/día)	Fibra total (g/día)	Lípidos (g/día)	Ácido linoleico (g/día)	Ácido alfa-linolénico (g/día)	Proteínas (g/día)
Lactantes	0-6 meses	60*	ND	31*	4,4*	0,5*	9,1*
	7-12 meses	95*	ND	30*	4,6*	0,5*	13,5
Niños/as	1-3 años	130	19*	ND	7*	0,7*	13
	4-8 años	130	25*	ND	10*	0,9*	19
Varones	9-13 años	130	31*	ND	12*	1,2*	34
	14-18 años	130	38*	ND	16*	1,6*	52
	19-30 años	130	38*	ND	17*	1,6*	56
	31-50 años	130	38*	ND	17*	1,6*	56
	51-70 años	130	30*	ND	14*	1,6*	56
	> 70 años	130	30*	ND	14*	1,6*	56
Mujeres	9-13 años	130	26*	ND	10*	1,0*	34
	14-18 años	130	26*	ND	11*	1,1*	46
	19-30 años	130	25*	ND	12*	1,1*	46
	31-50 años	130	25*	ND	12*	1,1*	46
	51-70 años	130	21*	ND	11*	1,1*	46
	> 70 años	130	21*	ND	11*	1,1*	46
Embarazo	14-18 años	175	28*	ND	13*	1,4*	71
	9-30 años	175	28*	ND	13*	1,4*	71
	31-50 años	175	28*	ND	13*	1,4*	71
Lactancia*	14-18 años	210	29*	ND	13*	1,3*	71
	19-30 años	210	29*	ND	13*	1,3*	71
	31-50 años	210	29*	ND	13*	1,3*	71

Nota. Recuperado de ``Actualizaciones en requerimientos nutricionales'', de Oliveira, G. y Gonzalo, M. Febrero de 2007. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-actualizacion-requerimientos-nutricionales-S1575092207715231> ()

Anexo 4: Clasificación de los AA



Nota. Recuperado de "Bioquímica. Conceptos esenciales", de Feduchi, E., Blasco, I., Romero, C.S. y Yáñez, E., 2010, p.57, Madrid, España: Médica Panamericana. ()

Anexo 5: Ejemplo de cálculo de ingesta de LNAA diaria

Box 11.3: Initiating LNAA Dietary Treatment for an Individual with PKU: Example

Calculation based on providing 0.25 g LNAA/kg body weight

1. Obtain actual body weight of patient (e.g., 60 kg).
2. Calculate grams of LNAA required each day.

$$60 \text{ kg} \times 0.25 \text{ g} = 15 \text{ g LNAA per day}^*$$

Calculation based on using a ratio of 70–80 % whole protein to 20–30 % from LNAA

1. $60 \text{ kg} \times 0.8 \text{ g protein/kg} = 48 \text{ g protein per day}$
2. 80 % of protein from whole protein = 38 g
3. 20 % of protein equivalents from LNAA = 10 g LNAA*

*Divide the total grams of LNAA by the number of meals.

Variance in amount of prescribed LNAA using different methods during initiation phase is common. Modify prescription as needed to meet goals.

Nota. Recuperado de ``Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases'', de Bernstein, L.E., Rohr, F. y Helm, J.R., 2015, p.122, Suiza: Springer International Publishing. ()