



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Grado en Nutrición Humana y Dietética

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso 2023-2024

Revisión del estado actual de la nutrición en
fenilcetonuria y propuesta de intervención nutricional

AUTOR:

Miguel Rodríguez González

TUTORA:

María del Mar Infante Sanz

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutora María del Mar Infante Sanz por brindarme la oportunidad de trabajar con ella en la realización de este trabajo. Para mí ha sido un placer aprender de ella y un honor recibir sus consejos y enriquecerme con su experiencia acerca del tema en cuestión.

RESUMEN

La fenilcetonuria (PKU) es uno de los trastornos congénitos más comunes que presenta herencia autosómica recesiva, en el cual, la acumulación en exceso del aminoácido fenilalanina puede causar severos daños cognitivos provocando también trastornos del comportamiento. Su diagnóstico, mediante el cribado neonatal y tratamiento tempranos son fundamentales para que la función cognitiva del paciente se mantenga dentro de los rangos normales. Junto con la restricción dietética como parte fundamental del tratamiento dietético, surgen una serie de sustitutos proteicos los cuales han demostrado beneficios prometedores mediante diversas investigaciones en su uso en pacientes con PKU. Esta revisión presenta una recopilación de los distintos sustitutos proteicos, así como de productos especiales empleados en la enfermedad y propone una intervención nutricional a través de los datos recogidos.

Palabras clave: Fenilcetonuria, fenilalanina, glicomacropéptido, aminoácidos neutros de cadena larga, alimentos especiales bajos en proteínas

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is one of the most common congenital disorders, characterized by autosomal recessive inheritance, where excessive accumulation of the amino acid phenylalanine can cause severe cognitive damage, leading to behavioral disorders. Diagnosis through neonatal screening and early treatment are crucial for maintaining the patient's cognitive function within normal ranges. Along with dietary restriction as a fundamental part of the treatment, a series of protein substitutes have emerged, showing promising benefits through various studies in their use for patients with PKU. This review presents a compilation of different protein substitutes, as well as special products used in the disease, and proposes a nutritional intervention based on the collected data.

Key words: Phenylketonuria, phenylalanine, glycomacropéptide, large neutral amino acids, special low-protein foods

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. DEFINICIÓN	1
1.2. CLASIFICACIÓN.....	2
1.3. DIAGNÓSTICO	2
1.4. CLÍNICA.....	3
1.5. TRATAMIENTO	5
2. JUSTIFICACIÓN. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
4. DESARROLLO DEL TEMA	9
4.1. MEZCLAS DE AMINOÁCIDOS Y AMINOÁCIDOS LARGOS NEUTROS	9
4.1.1. Estudios Seleccionados:	10
4.2. GLICOMACROPÉPTIDO.....	12
4.2.1. Estudios Seleccionados:	13
4.3. ALIMENTOS ESPECIALES BAJOS EN PROTEÍNAS.....	17
4.3.1. Estudios Seleccionados:	18
4.4. INTERACCIÓN CON OTROS NUTRIENTES	21
4.4.1. LÍPIDOS	21
4.4.2. HIDRATOS DE CARBONO	23
4.4.3. FIBRA	24
4.4.4. VITAMINAS Y MINERALES	24
5. PROPUESTA DE INTERVENCIÓN NUTRICIONAL	25
6. DISCUSIÓN	29
7. CONCLUSIONES.....	30
8. BIBLIOGRAFÍA.....	31
ÍNDICE DE TABLAS.....	34
ÍNDICE DE FIGURAS.....	34
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	35

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN

Las hiperfenilalanemias son un tipo de enfermedades causadas por la acumulación en exceso del aminoácido fenilalanina (Phe) en la sangre. Existen distintas formas de esta enfermedad en función de su gravedad, siendo la más grave, la conocida como fenilcetonuria clásica (PKU).

La fenilcetonuria (PKU) es uno de los trastornos congénitos más comunes causados por un error en el metabolismo de los aminoácidos, ya que, en la mayoría de los casos, se debe a mutaciones originadas en el gen fenilalanina hidroxilasa (PAH), ocasionando defectos en la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) (1). Se trata de una enfermedad genética que presenta herencia autosómica recesiva debida a mutaciones en el gen PAH, ocasionando un mal funcionamiento del mismo y por consiguiente un aumento de los niveles de Phe en el organismo (2,3).

El gen PAH, codifica para la enzima denominada fenilalanina hidroxilasa, que a su vez es la responsable, con la ayuda de un cofactor principal denominado tetrahidrobiopterina (BH4), de transformar a la Phe en tirosina (Tyr) (Figura 1), otro aminoácido que desarrolla en el organismo una serie de funciones específicas tales como: precursor de neurotransmisores, del pigmento conocido como melanina y de diferentes tipos de hormonas como la tiroxina. En caso de que la Phe no sea convertida a Tyr, se producirá un aumento significativo de los niveles de Phe, tanto en sangre como en algunos tejidos del organismo y, por el contrario, se origina un déficit de Tyr asociado a una producción insuficiente de neurotransmisores como dopamina, adrenalina y noradrenalina como se mencionó anteriormente, empeorando la transmisión de señales al cerebro (1,4).

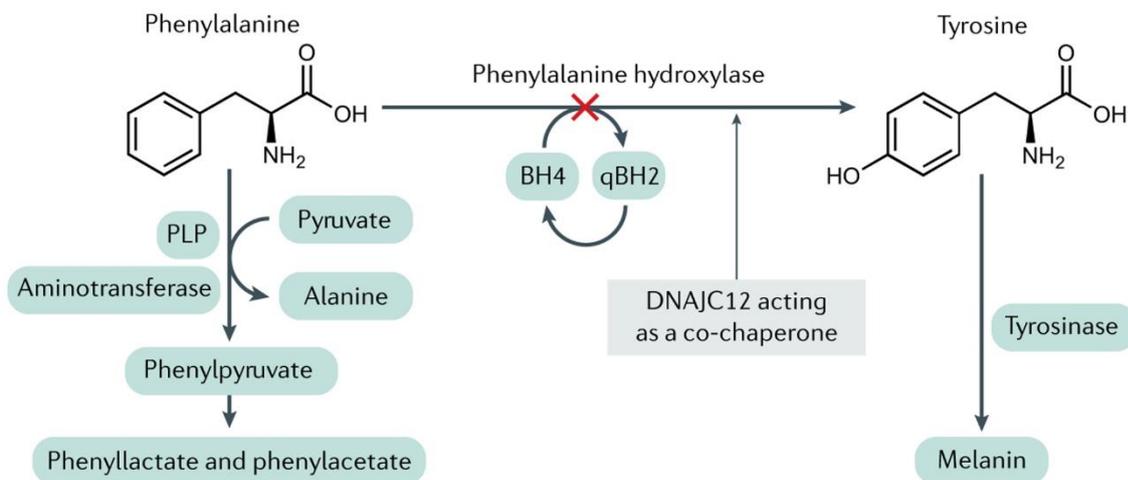


Figura 1: Metabolismo de la fenilalanina. Fuente van Spronsen et al. (5).

En el caso del triptófano (Trp), al igual que la Tyr, es un aminoácido esencial que mediante la producción de determinados neurotransmisores regula el estado de ánimo, entre otras funciones. La Tyr es precursora de las catecolaminas dopamina, adrenalina y noradrenalina, y el triptófano (Trp) es precursor de serotonina. Es por ello que al acumularse la Phe, que comparte el sitio de entrada a la barrera hematoencefálica con la Tyr y el Trp, una de las principales consecuencias será el déficit de estos neurotransmisores generando una mala regulación del estado anímico.

Además, hay que considerar que la dopamina y la noradrenalina, en teoría, están involucradas en la función motora, el estado de ánimo, la excitación, la atención y la ansiedad (6).

1.2 CLASIFICACIÓN

Las hiperfenilalanemias se clasifican atendiendo a sus niveles detectados al diagnóstico, los cuales van a determinar la cantidad de Phe tolerada por ese individuo:

- Hiperfenilalanemia (HFA): 120-360 $\mu\text{mol/L}$ (2-6 mg/dL)
- Fenilcetonuria (PKU): >360 $\mu\text{mol/L}$ (6-10 mg/dL)
 - Leve: 360-600 $\mu\text{mol/L}$ (6-10 mg/dL)
 - Moderada: 600-1200 $\mu\text{mol/L}$ (10-20 mg/dL)
 - Grave: >1200 $\mu\text{mol/L}$ (>20 mg/dL)

Una vez clasificadas en tres grandes grupos, tanto la PKU clásica como la leve/moderada requieren de un tratamiento dietético basado en la restricción proteica y en la suplementación con mezclas de aminoácidos libres de Phe, con el objetivo de mantener los niveles de Phe en dentro de los rangos establecidos por las directrices europeas (7). Dichos rangos están definidos por las directrices europeas y favorecen el control en sangre de la Phe y se diferencian para la población infantil, y para la edad adulta, prestando especial atención al período de gestación en mujeres embarazadas. En gran parte de los países europeos, la finalidad del tratamiento, es que los niveles de Phe en sangre no sobrepasen las siguientes cantidades: 10 mg/dl (600 $\mu\text{mol/L}$) para la población adulta y 6 mg/dl (360 $\mu\text{mol/L}$) para la población infantil y en la etapa de gestación, donde es necesario un control más riguroso. Teniendo en cuenta los límites inferiores, se recomienda no sobrepasar los rangos anteriores determinados en función del tipo de población, siempre y cuando estos se mantengan por encima de 2 mg/dl (120 $\mu\text{mol/L}$) en sangre, concentración fijada para asegurar el correcto desarrollo neuronal y crecimiento de los niños, así como la reparación de los distintos tejidos tanto en población adulta como infantil, siendo la Phe un aminoácido que juega un papel clave en la síntesis proteica (1,3). Para que se produzca este desarrollo neuronal, es fundamental que se genere Tyr a partir de Phe, logrando que la Phe no se acumule en el cerebro ocasionando daño neuronal.

Para aquellos que presenten hiperfenilalanemia sin fenilcetonuria, no es necesario que el tratamiento dietético sea tan restrictivo como en los casos anteriores (8).

1.3 DIAGNÓSTICO

La principal prueba de diagnóstico, se lleva a cabo en los recién nacidos y es la denominada prueba del talón. El examen se basa en extraer una gota de sangre de un recién nacido sano mediante una punción en el talón. Aunque el momento exacto de la punción varía según los países o regiones, el momento adecuado se determina entre 24 y 72 horas después del nacimiento (5).



Figura 2: Prueba del talón en recién nacido. Fuente Diario de Burgos (9).

El método exacto consiste en pinchar el lado exterior o interior del talón de un bebé y se gotea sangre sobre una tarjeta de papel de filtro (tarjeta Guthrie) de modo que los círculos marcados en la tarjeta queden completamente saturados (Figura 2). Posteriormente, se procede a llevar a cabo la fase analítica en la cual, mediante distintas metodologías de laboratorio, se evalúan las concentraciones de Phe del recién nacido. En un primer lugar, en la década de los 60, surgió la prueba de Guthrie, conocida como ensayo de inhibición bacteriana, en la cual las gotas de sangre se colocan en placas de agar que contienen una cepa de *Bacillus subtilis*. El agar contiene β -2-tienilalanina un análogo de Phe que inhibe el crecimiento bacteriano. Entonces, cuando hay altas concentraciones de Phe en la sangre, se inhibe el transporte del análogo del interior de la bacteria y se produce un crecimiento bacteriano fácilmente detectable (5,10).

Este ensayo resulta un método fácil y económico de realizar, sin embargo, se trata de un método semicuantitativo con sensibilidad limitada. Es por ello que surge un método con una mayor precisión conocido como microensayo fluorimétrico, el cual conlleva una separación cromatográfica seguida de derivatización y detección mediante fluorímetro. Estos dos métodos tan solo permiten la detección de la Phe, mientras que la espectrometría de masas en tándem, permite la medición de numerosos aminoácidos y no su resultado no se ve afectado por la ingesta proteica, evitando así falsos positivos. Por esta razón la espectrometría de masas en tándem es un método que implica un mayor coste, ya que ha proporcionado una detección más sensible (5).

La fenilcetonuria es una enfermedad crónica a la que los pacientes deben hacer frente a lo largo de toda su vida, es lo que la diferencia de otro tipo de enfermedades hereditarias también asociadas al metabolismo de aminoácidos. En el caso de la PKU, se producen complicaciones de tipo crónico con un progresivo deterioro neurológico, en vez de problemas agudos (1).

1.4 CLÍNICA

Uno de los problemas principales que presentan los pacientes con PKU no tratados, es que se produce una acumulación de la Phe y disminución en la síntesis de Tyr (Figura 1). Este exceso de Phe se ha de metabolizar produciendo otras sustancias, las cuales se acumulan generando fenilcetonas.

Los casos más graves, si no se tratan desarrollan discapacidad intelectual grave, epilepsia y problemas conductuales, psiquiátricos y de movimiento, un olor a humedad (causado por la producción de fenilacetato y fenilactato) y, en algunos pacientes, pigmentación más clara (causada por déficit de mielina) de piel, ojos y cabello, y ceguera cortical y eccema (5).

Por otra parte, por deficiencia de Tyr, no se produce mielina ni una serie de neurotransmisores (Figura 3). En el caso de la mielina, su déficit puede causar hipopigmentación y eccemas en la piel (5).

La acumulación de Phe puede dar lugar a retraso mental y crisis convulsivas por producción de fenilpiruvato, así como a rasgos psicóticos (impulsividad, ataques de agresividad y autolesiones). Todas estas situaciones se producen en virtud de la degradación de mielina que se produce.

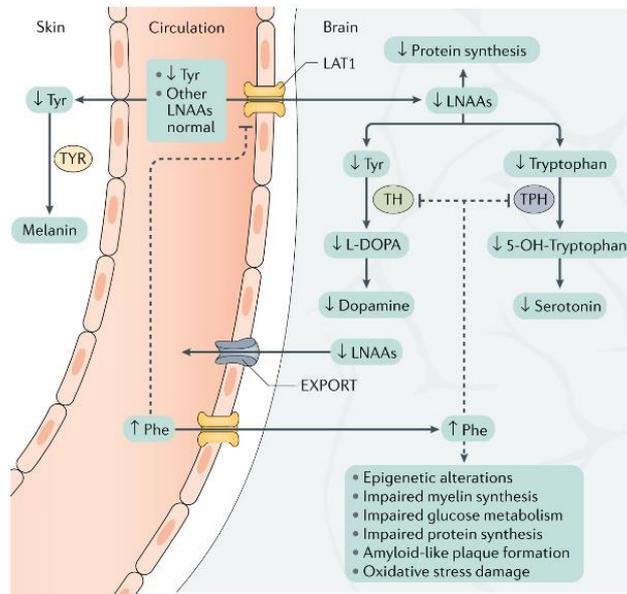


Figura 3: Manifestaciones patológicas de la PKU. Fuente van Spronsen et al. (5).

En lo que concierne a las hiperfenilalanemias maternas, es necesario mantener los niveles de Phe en un rango de 2-6 mg /dL. Estas recomendaciones se aconsejan que se mantengan 3 meses antes de la concepción y durante el primer trimestre de la gestación (8).

Un control metabólico adecuado durante la preconcepción y las primeras 10 semanas de gestación se asocia con un cociente intelectual dentro del rango normal, mientras que un control metabólico deficiente conlleva un riesgo de deterioro intelectual, disminución de las funciones ejecutivas o habilidades organizativas, atención. Trastornos del déficit, del comportamiento y del estado de ánimo (8). Cabe resaltar que la PKU materna no conlleva ningún riesgo para la madre (5).

En el tratamiento de la PKU materna influyen numerosos factores además de la restricción proteica como son: la proteína total, la ingesta insuficiente de energía, la hiperémesis gravídica (náuseas y vómitos), el bajo nivel de Tyr y la suplementación con ácido fólico. En caso de que todos estos factores sean abordados de una manera adecuada, el riesgo de los problemas fetales asociados a la PKU materna serán muy bajos o inexistentes (5).

Además del tratamiento, se requiere un seguimiento y una supervisión periódica de mayor precisión que para otros grupos de la población debido a la dificultad presente a la hora de mantener tanto los requerimientos proteicos como los niveles de Phe a causa de la multitud de cambios que se producen durante este período (5,8).

Los cambios en la tolerancia a la Phe difieren de una persona a otra y también en el mismo sujeto a lo largo de la vida, en relación a múltiples factores independientes del genotipo materno, como la edad, la tasa de crecimiento, la variación en el peso y la composición corporal, el catabolismo proteico, así como en relación con fetos afectados o no afectados por PKU (8).

Si no se llevan a cabo estas prácticas de manera adecuada, se pueden producir problemas tales como crecimiento intrauterino retardado, anomalías anatómicas o incluso aborto. Esto en el caso de la gestación, por parte del recién nacido ocurren una serie de problemas tales como retraso mental (95%), microcefalia (90%) o defectos cardíacos congénitos (17%) (8).

1.5 TRATAMIENTO

En lo que respecta al tratamiento del trastorno, la PKU clásica requiere un tratamiento necesariamente dietético ya que la Phe es un aminoácido que obtenemos directamente de la dieta y es por ello que es fundamental restringir el aporte proteico por parte de la misma. La severidad del tratamiento se establece en función de la gravedad del trastorno. La PKU clásica, por ejemplo, está asociada a una restricción extrema de proteínas de la dieta. Cuando se lleva a cabo el tratamiento de la enfermedad, hay que tener en cuenta que este varía en función de la persona y de su momento vital. De manera generalizada se recomienda un consumo de Phe exclusivamente necesario para el crecimiento y para el desarrollo normal del organismo, así como para la realización de sus funciones, siendo niveles superiores a los recomendados perjudiciales para las personas que padecen PKU. También es necesario, como hemos comentado anteriormente, individualizar el tratamiento ya que es diferente para cada persona (1,3,11). El tratamiento para la PKU está sujeto a tres grandes pilares (Figura 4):

- La restricción proteica por parte de la dieta.
- El consumo de alimentos especiales bajos en proteínas (SLPF).
- La suplementación basada en los sustitutos de proteínas: Glicomacropéptidos (GMP), mezclas de aminoácidos libres de Phe y aminoácidos neutros de cadena larga (LNAA).

Junto con el tratamiento dietético, considerando como pilar fundamental de la terapia para la PKU, también aparecen otros compuestos farmacológicos. Es el caso de la sapropterina, que se trata de una BH4 sintética administrada por vía oral.

Su empleo puede ayudar a la mejora de los síntomas neuropsiquiátricos y tener un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes, aunque, como en el resto de tratamientos, hay que tener en cuenta que ayuda a reducir el daño generado por la PKU, pero no lo reduce por completo (12). Sin embargo, solo un número de pacientes responden de manera adecuada (12). Existe también un tratamiento enzimático que radica en la administración de “Pegvaliasa” que se trata de una forma oral de derivado pegilado de la enzima bacteriana fenilalanina amoníaco liasa (PAL), la cual cataliza la Phe a amoníaco y ácido transcinámico reduciendo sus niveles plasmáticos (1,12).

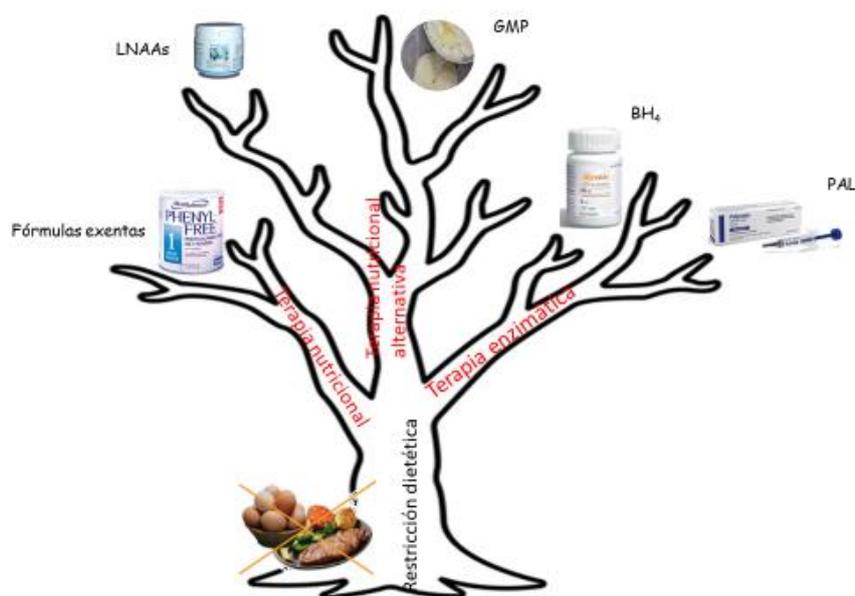


Figura 4: Tratamiento en PKU. Fuente “modificado de la elaboración propia de la tutora”.

Es importante considerar que los distintos sustitutos proteicos vayan acompañados de una suplementación de micronutrientes, ya que al establecer una restricción en una gran cantidad de alimentos es necesario compensar ese déficit (3).

Como ya hemos visto, la severidad del tratamiento se establece en función de la gravedad de la enfermedad, sin embargo, también es fundamental tener en cuenta el momento vital de la persona. En el caso de las mujeres embarazadas que presentan fenilcetonuria o de los recién nacidos, el tratamiento requiere de una mayor exigencia que en la edad adulta donde, un gran número de personas, tienden a la flexibilización del tratamiento. Tanto las mujeres embarazadas que presentan PKU como los recién nacidos a los cuales se les ha detectado de manera temprana, es necesario que sigan una dieta baja en Phe a lo largo tanto del embarazo como de los primeros años de crecimiento y desarrollo con el fin de evitar los efectos adversos que origina la enfermedad. Los bebés deben ser tratados inmediatamente después de la detección de la PKU debido a que hay que evitar que la Phe se acumule en exceso en el cerebro donde causa severos daños cognitivos y trastornos del comportamiento (1,3).

Además, es probable que una parte de la población adulta que presenta PKU, tienda a flexibilizar o abandonar por completo el tratamiento una vez superada la fase de crecimiento, ya que al contrario que en la edad infantil, el control no es tan exigente. Este abandono, en ocasiones, comienza en la adolescencia.

Las consecuencias de no seguir de manera adecuada el tratamiento son realmente perjudiciales para el organismo, siendo el principal efecto el deterioro cognitivo progresivo que se produce por el abandono de la terapia, acompañado de trastornos de la conducta de los individuos.

En lo que concierne a los objetivos del tratamiento dietético, el principal objetivo es mantener los niveles de Phe dentro de los rangos establecidos (para países europeos en este caso): población adulta 2-10 mg/dL, población infantil y durante la gestación 2-6 mg/dL. El tratamiento debe estar enfocado en que los niveles no se excedan de los rangos superiores límites citados anteriormente, aunque sí deben superar los 2 mg/dL ya que la Phe se considera un aminoácido clave en la síntesis proteica (reparación tisular en adultos y crecimiento y desarrollo en niños).

También es importante tener controlados al resto de aminoácidos, en especial la Tyr, clave en la síntesis de la hormona tiroidea y otros neurotransmisores, debido a que no se sintetiza por fallo de la enzima PAH. Además, un valor que se suele consultar en las revisiones periódicas en pacientes con PKU, es la relación Phe/Tyr.

En lo relativo al aspecto íntegramente dietético, el aporte de proteínas por parte de la dieta debe ser restringido de manera inmediata una vez se detecta la PKU. Por ello, es importante especificar que grupos de alimentos tiene una menor tolerancia por parte de los pacientes. Dentro de ellos encontramos: carnes, pescados, huevos, lácteos, legumbres y frutos secos (Figura 5). Debido a que el aporte proteico por parte de la dieta será ínfimo, es importante la suplementación con mezclas aminoácidos libres de Phe, como por ejemplo los LNAA u otros suplementos como el GMP. Además, es de vital importancia controlar el consumo del edulcorante aspartamo que se encuentra en algunos alimentos, bebidas o medicamentos. La razón para vigilarlo es que su descomposición genera Phe en el momento en el que se digiere.



Figura 5: Tratamiento restrictivo en PKU. Fuente Hospital Sant Joan De Déu Barcelona (13).

También es necesario, como en cualquier otra situación patológica que lo permita, asegurar los requerimientos de los nutrientes restantes asegurando el correcto funcionamiento del organismo.

Es importante conocer, en la medida de lo posible, aunque sea de manera aproximada, el contenido en Phe que presentan los alimentos con el fin de cumplir un correcto tratamiento. De manera generalizada, se establece que un 1 gramo de proteína natural, tanto animal como vegetal, proporciona en torno a 50 mg de Phe, tolerando aquellos pacientes con PKU una cantidad de entre 220 a 240 mg de Phe, equivalencia relativa a 4/5 g de proteína. Es por ello lo complicado que resulta realizar un tratamiento dietético basado en una dieta equilibrada, realizando este tipo de estimaciones (3).

Acerca de los sustitutos proteicos, se establece que deben representar, al menos, el 75% de los requerimientos proteicos. Con todo esto, algunas directrices sugieren que el consumo proteico de los pacientes que padecen este tipo de trastornos debe superar en un 40% al establecido por organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS) o la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), con objetivo de compensar la menor biodisponibilidad que presentan en comparación con las proteínas obtenidas por medio de fuentes naturales (3).

Es posible que, en adultos, al extrapolar las recomendaciones proteicas de las poblaciones sanas mediante el balance nitrogenado, no sea suficiente para cubrir con las necesidades del trastorno. Recientes estudios (14), han demostrado que el método más fiable es el indicador de oxidación de aminoácidos, “indicator amino acid oxidation” (IAAO), el cual establece un mayor requerimiento proteico. Esto sucede debido a que, en sujetos de mayor edad, el organismo se adapta a una ingesta inferior de proteínas consumiendo parte de la masa magra, por tanto, para que esto no suceda es posible que sea necesario aumentar el aporte, aunque esto se encuentra en investigación y hacen falta más estudios (3). En este caso, para sujetos de avanzada edad, también hay que tener en cuenta la resistencia anabólica, darles un mayor aporte de proteínas a personas que no van a poder sintetizarlas en su organismo es posible que genere un exceso que termine en diversas complicaciones.

Según estudios de la OMS, las tasas de adherencia a terapias a largo plazo en países desarrollados se encuentran en torno al 50% (15). El aumento de la edad tiene una gran relación con una reducción progresiva del control metabólico. Además, la concentración de Phe máxima aumenta con la edad.

2. JUSTIFICACIÓN. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Realizar una revisión bibliográfica sobre la etiopatogenia de las hiperfenilalanemias centrándonos en la intervención dietética en estos pacientes.

Objetivos específicos:

- Revisar los tratamientos disponibles para pacientes con fenilcetonuria hasta la fecha
- Demostrar la importancia y eficacia de los tratamientos dietéticos y flexibilización de la dieta en adultos
- Proponer una intervención nutricional para pacientes que presenten fenilcetonuria

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de una revisión narrativa la cual se ejecutó de la siguiente manera:

- Formulación de la pregunta de la revisión en base a las consideraciones del estudio: "Revisión del estado actual de la nutrición en fenilcetonuria".
- Identificación y búsqueda de los estudios (estrategia de búsqueda): en este caso se planteó una estrategia de búsqueda en PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), MedlinePlus (<https://medlineplus.gov/spanish/>) y Dialnet (<https://dialnet.unirioja.es/>).
- Estrategia de búsqueda: se llevó a cabo mediante uso de palabras clave entrecomilladas ("..."), utilizadas juntas o por separado y acompañadas del operador AND, el cual permite establecer relaciones entre conceptos. En lo que respecta a la búsqueda avanzada, tenemos en cuenta:
 - Los límites de tiempo: artículos publicados en los últimos 20 años
 - Idioma de las publicaciones: inglés
 - Tipos de artículos seleccionados: estudios longitudinales, ensayos clínicos y revisiones narrativas
- Análisis y presentación en forma de revisión narrativa de los resultados obtenidos de todos los estudios en distintos apartados.
- Al inicio de cada apartado se establecen los estudios seleccionados para el mismo, indicando el tipo de estudio y las palabras clave empleadas en su búsqueda entre comillas.
- Se consideraron como aptos todos aquellos estudios que manifestaran la importancia de aspectos relacionados con la nutrición en pacientes que presentaran PKU.
- Al final de cada apartado se presenta una tabla resumen con los estudios seleccionados.

4. DESARROLLO DEL TEMA

4.1 MEZCLAS DE AMINOÁCIDOS Y AMINOÁCIDOS LARGOS NEUTROS

Las palabras clave para llevar a cabo la búsqueda de información fueron: “Phenylketonuria”, “Fenilcetonuria” (PKU) AND “Large neutral amino acids”, “Aminoácidos largos neutros” (LNAA) o “Amino acid mixtures”, “Mezclas de aminoácidos” (AAM).

Se seleccionaron 4 estudios: 2 estudios observacionales, 1 ensayo aleatorizado simple ciego y cruzado y 1 ensayo clínico.

En lo que respecta a las mezclas de aminoácidos libres de Phe, su principal función es actuar como sustituto proteico en aquellos pacientes que padecen PKU y siguen una dieta restrictiva en proteínas. Se caracterizan por su mal sabor y en numerosas ocasiones van acompañadas nutrientes que no son posibles obtener por medio de la dieta con el propósito de compensar ese déficit.

Existen tres factores claves que dificultan la adherencia al consumo de mezclas de aminoácidos: el impacto de su uso en el contexto social, la frecuencia de consumo (4/5 veces al día) y su palatabilidad (2). Para contrarrestar el uso de estas mezclas de aminoácidos, se han propuesto nuevos sustitutos como son el GMP, los LNAA o los tratamientos farmacológicos.

Mediante las AAM libres de Phe, los niveles plasmáticos alcanzan unos niveles máximos más altos y más rápido que con los aminoácidos (AA) obtenidos de proteínas intactas, sin embargo, también descienden de manera más rápida. Esto se da debido a que la absorción rápida está relacionada con una oxidación mayor de AA, niveles de nitrógeno ureico más elevados y una menor acumulación de las proteínas en comparación con aquellas proteínas que llevan a cabo un proceso de digestión lento. Es por ello que el valor biológico de estas AAM es inferior a los AA derivados de proteínas intactas y por ello, se recomienda, para enfermedades del tipo de la PKU un consumo de hasta el 150 % de las cantidades recomendadas de estas mezclas de AA (16). Por esta razón, sería interesante prolongar el tiempo de absorción en las AAM consumidas, ya que modificaría su cinética y sería favorable para el organismo.

El papel de los LNAA está relacionado con el sitio de transporte de la Phe, ya que se encuentran al mismo nivel, compitiendo por el transporte a través de la barrera hematoencefálica, y es por ello que la suplementación con LNAA favorece la reducción en las concentraciones de Phe en el cerebro. Por tanto, se reduce la Phe y aumentas las concentraciones de los aminoácidos esenciales en el cerebro lo cual es beneficioso para el aumento de las concentraciones de neurotransmisores. Así, su tratamiento puede ser la suplementación en solitario o bien la misma suplementación acompañada de una dieta restrictiva o baja en Phe (2).

Es de gran importancia que los sustitutos de proteínas vayan acompañados de una suplementación tanto en vitaminas como en minerales encaminados a lograr un adecuado crecimiento y desarrollo del organismo, así como un correcto funcionamiento del mismo debido al déficit provocado por la falta de consumo de otros alimentos con un alto contenido en proteínas, originado por este trastorno (17).

Por consiguiente, podemos resumir las principales funciones de los LNAA en: rebajar las concentraciones de Phe en sangre, aumentar las concentraciones de aminoácidos esenciales en el cerebro e incrementar las concentraciones de neurotransmisores (Figura 3). La suplementación por

medio de LNAA puede ser sola o acompañada de una dieta baja en Phe, en función del tipo de hiperfenilalanemia que padezca el paciente (2).

4.1.1 Estudios Seleccionados:

En 2019, en Italia, Burlina et al. publicaron un estudio cuyo objetivo era evaluar la Phe y la Tyr en sangre en adultos con PKU clásica suplementada con LNAA combinada con una dieta baja en Phe. Se trata de una cohorte realizada en humanos en la cual se seleccionaron 12 sujetos (tabla 1).

En cuanto a los resultados, el perfil nutricional de “large neutral amino acids-medical foods” (aminoácidos neutros de cadena larga-alimentos medicinales) (LNAA-MF) se mantuvo constante y la ingesta de Tyr fue mayor que en los “amino acid mixtures-medical foods” (mezclas de aminoácidos-alimentos medicinales) (AAM-MF), sin identificar diferencias significativas en otros componentes. Ni el peso ni el índice de masa corporal (IMC) fueron significativamente diferentes.

La adherencia a LNAA fue muy buena y con ello, los niveles medios de Phe fueron similares (aunque hubo un ligero aumento en el 75% de los sujetos), sin embargo, los niveles de Tyr aumentaron significativamente en 11/12 pacientes (92%). Además, la relación Phe/Tyr también disminuyó significativamente en 10/12 pacientes (83%).

En cuanto a los valores de Phe, destaca que a los 6 meses disminuyeron significativamente pero luego a los 12 volvieron a aumentar. Esto es posible que se deba a un régimen dietético más estricto en la fase inicial del tratamiento acompañada de una posterior flexibilización de la dieta por parte de los pacientes adultos. Por el contrario, la Tyr al mantenerse estable, sugiere que los LNAA son interesantes para el consumo de pacientes que padecen PKU.

Las limitaciones del estudio se basan en la inexistencia de seguimiento de la dieta de los pacientes, el pequeño número de sujetos que participaron en el estudio y la falta de estandarización de las muestras de sangre obtenidas.

Como conclusión, se debe considerar los LNAA en una dieta baja en proteínas para pacientes con PKU que rechacen mezclas de aminoácidos ya que mostró dos ventajas: aumento de Tyr y mejor adherencia al tratamiento. Con ello, se necesitan más investigaciones de mayor duración (2).

4.1.1.1 Adherencia al tratamiento con LNAA

El estudio concretado por Burlina et al. en 2020, tuvo como objetivo medir la adherencia a la medicación de una nueva fórmula de LNAA en pacientes adultos con PKU clásica. Se seleccionaron 12 sujetos, elegidos por su mala adherencia al tratamiento con mezclas de aminoácidos (MAA) durante un largo período. En esta cohorte, la adherencia se evaluó mediante la “Escala de Adherencia a la Medicación Morisky Green Levine” (MGLS) y también por medio de otros marcadores bioquímicos (tabla 1).

En los resultados, para la mayoría de pacientes los niveles de Phe fueron similares antes y después del tratamiento, mientras que los niveles de Tyr aumentaron significativamente en 11/12 (92%), por tanto, también disminuyó la relación Phe/Tyr significativamente, en este caso en 10/12 (83%). Ni el peso ni el IMC fueron significativamente diferentes. Según el cuestionario de calidad de vida: su salud mejoró, seguimiento del tratamiento más sencillo y la menor dificultad para seguir con la dieta. En cuanto a la parte emocional, no hubo ninguna modificación notable. Tras el tratamiento, los pacientes pasaron de un nivel de adherencia medio-bajo antes de los LNAA a un nivel alto.

Las limitaciones del estudio son el corto plazo de la investigación, el seguimiento dietético y los instrumentos de autoevaluación empleados en la misma, en este caso los cuestionarios y sesgos como la memoria o la educación del paciente.

Como conclusión, el estudio muestra que la adherencia debe evaluarse y ser un objetivo prioritario en el cual los LNAA pueden desempeñar un papel de gran importancia. En referencia a la primera limitación, son necesarios estudios de mayor duración (15).

4.1.1.2 Ensayos Clínicos con LNAA

En el estudio publicado por Scheinin et al. en 2020, el objetivo del estudio era determinar los efectos sobre los perfiles de AA en plasma de una AAM de liberación prolongada comparándola con una de liberación inmediata de la misma AAM, una AAM distinta y una proteína intacta natural (caseína). Así mismo, en este estudio se miden también los niveles de nitrógeno ureico en sangre, la insulina y la glucosa con el fin de ver si se modifican estas vías metabólicas. Se trata de un ensayo aleatorizado simple ciego y cruzado en el que se seleccionaron 30 sujetos y del cual, se excluyeron embarazadas, niños en período de lactancia o aquellas personas que padeciesen enfermedades que pudiesen interferir en la investigación (tabla 1).

En cuanto a los resultados, la concentración máxima (Cmax) para los AA esenciales (EAA), fue un 27% menor con el producto de prueba. La Cmax de (EAA, LNAA, AA de cadena ramificada (BCAA) Y AA totales) fue consistentemente significativamente más baja para el producto de prueba en comparación mientras que el aumento general estuvo en rango en 7h. Tras las 7h, el producto de prueba tuvo valores significativamente más altos de concentración para todas las clases de AA, pero no para los totales. El producto de prueba no altera la biodisponibilidad de la Tyr, y la Phe en sangre tuvo fluctuaciones menos prominentes con el de prueba. En lo referente a los marcadores del metabolismo, fue significativamente menor en el de prueba. Al nitrógeno ureico le sucedió exactamente lo mismo.

El objetivo de prolongar la liberación y absorción de AA es evitar una Cmax que exceda la capacidad anabólica y promueva la descomposición metabólica de los AA, manteniendo el mismo tiempo de absorción general para asegurar una síntesis sostenida. También se mantiene el nitrógeno, importante en estas enfermedades donde sus fuentes están reducidas.

Como conclusión, mostró que el producto de prueba prolonga el aumento de los AA en plasma en comparación con AAM libres de Phe, lo cual está asociado a una modulación de determinados marcadores metabólicos. Como en otros casos, son necesarios estudios de largo plazo. (16).

En 2020 Scala et al. desarrolló un ensayo clínico con el objetivo de evaluar la suplementación en 12 meses con dosis altas de LNAA sobre los niveles plasmáticos de Phe y Tyr, sobre la función ejecutiva, la vigilancia, la atención y sobre la calidad de vida percibida de los pacientes (tabla1). Fueron seleccionados 10 sujetos, y excluyendo individuos mayores de edad y aquellos con alguna enfermedad crónica concomitante. Se precisa que los sujetos continúen con su dieta habitual, sin ningún cambio en sus hábitos. Y la evaluación neuropsicológica se determinó mediante los siguientes cuestionarios y test: el "American Psychological General Well-Being Index" (PGWBI), el "Wisconsin Card Sorting Test" (WCST), el "Test of Atencional Performance" (TAP test) y el "9-Hole Peg Test" (HPG test).

Como resultados, no se observaron cambios significativos de los niveles de Phe salvo en un paciente por incumplimiento de la dieta. Los niveles de Tyr aumentaron significativamente en 9/10 pacientes y la relación de Phe/Tyr disminuyó significativamente en el 50% de los pacientes. Por lo general, la gran

mayoría de pacientes, sobre todo aquellos que presentaban una peor calidad de vida en relación con la salud (PGWBI) mejoraron tras el tratamiento, aunque la diferencia no fue significativa. En la WCST, el número de errores en porcentaje disminuyó significativamente junto con una mejora significativa del rendimiento. En la prueba TAP, la vigilancia mejoró en todos los pacientes y el tiempo para completar las tareas mejoró significativamente, además el número de errores en la prueba disminuyó significativamente. En el test HPG no se observaron diferencias significativas.

Las limitaciones del estudio son el bajo tamaño de la muestra y la falta de placebo.

Como conclusión, establece que los resultados ofrecen más evidencia acerca de la mejora cognitiva y del bienestar en pacientes con PKU que reciben una suplementación de LNAA y un control metabólico diferente. Como en estudios anteriores, se requieren más investigaciones al respecto (6).

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	LIMITACIONES	CONCLUSIONES
Burlina et al. (2019)	Estudio observacional (cohorte)	LNAA-MF ↑ los niveles de Tyr y ↓ la Phe/Tyr	-Inexistencia en el seguimiento dietético -Tamaño de muestra pequeño -Falta de estandarización en las muestras de sangre	Considerar los LNAA como parte del tratamiento por una mayor cantidad de Tyr y adherencia al tratamiento
Burlina et al. (2020)	Estudio observacional (cohorte)	LNAA ↑ los niveles de Tyr y ↓ la Phe/Tyr. Mejoró la adherencia y el bienestar	-Corto período de investigación - basada en cuestionarios -Inexistencia en el seguimiento dietético	La suplementación con LNAA mejoró adherencia.
Scheinin et al. (2020)	Ensayo aleatorizado simple ciego y cruzado	El producto de prueba ↓ la Cmax de los AA, a lo largo del tiempo ↑	-Corto período de investigación	Producto de prueba prolongó la concentración de los AA en plasma
Scala et al. (2020)	Ensayo clínico	LNAA ↑ los niveles de Tyr y ↓ la Phe/Tyr. Mejoró la calidad de vida y el rendimiento cognitivo	-Tamaño de muestra pequeño -Falta de placebo	Existe mejora cognitiva y del bienestar de los pacientes con la suplementación de LNAA

Tabla 1. Comparativa de estudios en AAM y LNAA. Fuente “elaboración propia”.

4.2 GLICOMACROPÉPTIDO

Las palabras clave para llevar a cabo la búsqueda de la información fueron: “Phenylketonuria” “Fenilcetonuria” (PKU) AND “Glycomacropeptide” “Glicomacropéptido” (GMP).

Se seleccionaron 6 estudios: 2 estudios longitudinales, 2 revisiones narrativas, 1 ensayo cruzado controlado aleatorizado y 1 ensayo clínico aleatorizado.

Se trata de un péptido bioactivo derivado de la leche que se libera de la K-caseína en la digestión enzimática, ya sea fisiológicamente o en el proceso de elaboración del queso (18). Básicamente consiste en un péptido que contiene pequeñas cantidades de Phe y una mayor cantidad de LNAA,

faltándole también algunos otros aminoácidos esenciales, por lo tanto, su aminograma no se considera “completo”, siendo una buena opción para el tratamiento nutricional (19).

En cuanto a la estructura, se trata de un péptido que se obtiene por la hidrolización del enlace peptídico, en determinado punto, de la K-caseína por acción de la quimosina en el proceso de la elaboración del queso o, por el contrario, a través de la pepsina en el proceso de digestión. Se trata de un péptido pobre en AA aromáticos y rico en BCAA. Existen unas 11 variantes de la K-caseína y a su vez, el GMP presenta dos tipos de modificaciones las cuales van a influir en sus propiedades, que son la glicosilación y la fosforilación (18).

En lo que difiere de otros productos sintéticos, es el que presenta determinadas propiedades funcionales que pueden ser de provecho para el organismo (beneficios para la salud humana), y que también puede ser considerado como ingrediente de determinados productos alimenticios, ya que en algunas investigaciones se ha demostrado una mejor adherencia a aquellos productos formados mediante GMP y no por mezclas de aminoácidos, los cuales se caracterizaban por su mal sabor. Además, la dependencia de una proteína semisintética o sintética puede suponer un riesgo a la hora de alcanzar la masa ósea máxima y la correcta geometría ósea (17).

En pacientes que padecen una PKU clásica, resulta un proceso complicado la obtención de proteínas de alto valor biológico y los sustitutos constituyen la principal fuente de nitrógeno obligatorio, la esencial para mantener un buen control metabólico y una adecuado crecimiento óptimo y masa corporal magra. El GMP actúa como prebiótico y presenta propiedades antiinflamatorias y nutraceúticas.

Tres aspectos claves del GMP son que: mejora la retención proteica, la concentración de Phe en el organismo y la palatabilidad de la dieta baja en Phe (20).

4.2.1 Estudios Seleccionados:

4.2.1.1 Efectos del GMP en el aprovechamiento proteico

El estudio de Daly et al., publicado en 2021, establece que es posible que el GMP pueda retener el nitrógeno de manera que se mejore la masa corporal magra y el crecimiento potencial en niños con PKU (tabla2). Se trata de un estudio longitudinal prospectivo de 3 años realizado en niños que padecen PKU, en el cual se comparó la ingesta de dos fuentes de proteínas diferentes (AA y GMP) y su impacto en el crecimiento y la composición corporal. Se observó una tendencia en el grupo que sólo tomaba GMP hacia una mejora en lo referido a un mejor crecimiento longitudinal, reducción de masa grasa y porcentaje de grasa corporal y mejora de masa corporal magra. Esta adecuada tendencia puede deberse a su bioactividad, en parte a los AA de cadena ramificada que favorecen el recambio proteico y a su efecto sobre el metabolismo de la insulina y el glucagón, aunque se desconoce su control sobre la resistencia a la insulina en este estudio y por tanto no existe una evidencia concluyente de que mejore la resistencia a la insulina. En caso de que sí, mejoraría el crecimiento. Sin embargo, el estudio sugiere más investigaciones (21).

En una revisión sistemática y metaanálisis publicado por Peña et al., en 2018, (Tabla 2) comenta que el uso del GMP podría estar potenciado cuando se combina con AA, ofreciendo un producto más completo (22).

La revisión realizada por Córdoba-Dávalos et al. en 2019, tiene como objetivo recoger todo tipo de actividades biológicas beneficiosas para la salud de las GMP de origen bovino, incluyendo las

actividades antibacterianas, prebióticas, remineralizantes, inhibidoras de la secreción gástrica, moduladoras de la secreción y metabolismo de las hormonas gástricas, antitumorales e inmunomoduladoras, prestando especial atención en los mecanismos de acción y señalización celulares (Tabla 2).

Acercas de sus diferentes actividades biológicas comentadas, la mayoría de los estudios son in vitro y en animales, aunque también hay alguno in vivo y en personas, en todos ellos queda demostrada la actividad biológica beneficiosa para cada caso necesitan un mayor número de investigaciones.

Como conclusión, el estudio recomienda realizar más investigaciones acerca del tema, pero que los resultados obtenidos en ensayos con animales son prometedores. Además, el GMP, por parte de los mecanismos de acción y las vías de señalización, se informó que su efecto es diferente en función de si se encuentra intacto o ha sido parcialmente proteolizado por las enzimas digestivas una vez es administrado por vía oral. Por lo tanto, averiguar cómo actúa a nivel fisiológico, celular y molecular, ayudará a acelerar el desarrollo de diversas investigaciones en humanos y facilitará su incorporación en alimentos funcionales y suplementos (18).

4.2.1.2 Ensayos Clínicos con GMP

En 2016, M. Ney et al. realizaron un ensayo cruzado controlado aleatorizado en humanos. Dicho estudio establece que estudios preclínicos en el modelo de ratón con PKU, determinan que el GMP suplementado con AA limitantes favorece el crecimiento y reduce las concentraciones de Phe, mejora el estado óseo (20) y atenúa el estrés metabólico en comparación con una dieta basada en AA. Su objetivo se basa en comparar la eficacia y seguridad de una dieta baja en Phe junto con AA-MF o "glycomacropéptide-medical foods", glicomacropéptido-alimentos medicinales (GMP-MF) lo cual proporciona la misma cantidad de equivalentes de proteína (Tabla 2).

En el estudio se incluyeron sujetos mayores de 12 años, con concentraciones de Phe superiores a 600 $\mu\text{mol/L}$ y una dieta que tuviese más del 50 % de las necesidades proteicas provenientes de AA-MF, y, por tanto, con capacidad de consumir también GMP-MF. Se excluyeron las embarazadas y aquellos sujetos que presentasen preocupaciones que pudiesen interferir en el protocolo de la investigación. Se seleccionaron 30 sujetos (20 con PKU clásica y 10 con PKU variante) y se realizaron 4 revisiones periódicas.

En cuanto a los resultados, los sujetos mantuvieron un peso estable durante todo el estudio. Los sujetos con PKU clásica tendían a consumir menos proteínas de alimentos que los de la variante, y el GMP-MF aportaba más energía que AA-MF. Los GMP-MF usaron más alimentos médicos y la dieta fue más aceptable con GMP-MF. Con GMP se demuestra una mejora del rendimiento cognitivo y de los síntomas gastrointestinales. En cuanto al examen físico y químico no fue significativamente distinto. En la evaluación neuropsicológica, no hubo diferencias significativas en AA y GMP. La ingesta dietética de Phe no aumentó significativamente con los aa, pero sí lo hizo con los GMP. A pesar de una ingesta mayor de Tyr con AA-MF, los valores en plasma se mantuvieron similares. Destacar que se produjo un aumento significativo de treonina (Thr) con GMP-MF. En ambos casos no hubo diferencias en las concentraciones de aminoácidos.

Se comprobó que los GMP-MF mostraron una mejor aceptabilidad en cuanto a sabor, conveniencia y reducción del efecto gastrointestinal (esto último posiblemente gracias a su efecto prebiótico). La Tyr, aunque su ingesta fue mayor para AA-MF, no se observó un aumento, quizás debido a que su biodisponibilidad es menor en AA-MF.

Se dio además un adecuado cumplimiento dietético y se produjo una mayor ingesta de Phe, pero sin aumento significativo. Esto puede deberse a un aumento de la tolerancia, y que como ya vimos, los aa se encuentran en competición con la Phe por los sitios de transporte por lo que puede influir en este caso.

Además, existe una mejor retención de proteínas en GMP-MF. En cuanto a la concentración de albúmina fue superior en GMP-MF, lo cual mejora la síntesis proteica y reduce la inflamación. También contribuye a la retención de proteínas el aporte de la valina, y una mayor Thr puede mejorar la tolerancia a la Phe, ya que otros estudios muestran una reducción significativa de Phe al suplementar con determinada cantidad de Thr.

La investigación se encuentra fortalecida por el tipo y las evidencias de cumplimiento dietético y de secuencia significativa. Por parte de las limitaciones, encontramos que el número de sujetos es escaso, así como la duración del estudio.

Como conclusión, según este y otros estudios realizados acerca del tema en cuestión, el GMP-MF ha demostrado que puede ser considerada como una opción segura y aceptable por la población, aunque se precisan investigaciones adicionales al respecto (19).

4.2.1.3 Efectos del GMP en parámetros óseos

En el estudio de Solverson et al. publicado en 2012, se realizó un examen ex vivo de parámetros óseos debido a la aparición de una nueva complicación crónica en adultos que padecen PKU a temprana edad, y es la fragilidad esquelética (Tabla 2). Se desconoce si dicha fragilidad ósea se encuentra directamente relacionada al genotipo de la PKU o simplemente es derivada de su tratamiento dietético. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado en ratones que tiene como objetivo del estudio, se resume en caracterizar el impacto del genotipo de PKU y la fuente de proteína de la dieta en el rendimiento biomecánico óseo.

El estudio está fortalecido por métodos de exploración sólidos y un fondo genético uniforme. Las limitaciones son la dieta, que se lleva a cabo a las 3 semanas del destete al contrario que, en humanos, que es en la primera y la prueba de flexión de 3 puntos ya que puede producir roturas.

En conclusión, en ratones, una suplementación con AA acentúa la fragilidad esquelética limitando el crecimiento del hueso radial, lo cual se ve frenado por una dieta suplementada con GMP. También se demuestra que la fragilidad esquelética es considerada una característica intrínseca de los ratones que padecen PKU. Como en la gran mayoría de estudios, en los de este tipo en especial, se requiere de un mayor número de investigaciones, principalmente en humanos, y de mayor duración (20).

Daly et al. desarrolló un estudio longitudinal prospectivo de 3 años de duración en niños, publicado en 2021, en el cual, el objetivo del estudio era comparar la densidad, la masa y la geometría ósea en niños que padecen PKU y que toman suplementos de AA y GMP, tanto por separado como en combinación. Para ello se seleccionaron 48 sujetos, 19 suplementados con LAA y 29 con GMP.

Los aminoácidos se encuentran formando parte de los componentes estructurales del hueso, así como de los de crecimiento y mantenimiento del tejido. Por su parte, la proteína tiene un efecto positivo en el hueso, contando con que el hueso está compuesto por una matriz proteica, constituida en su mayor parte por colágeno. El GMP en animales, como ya vimos en otros estudios, se encuentra asociado a una mejora de masa ósea (20). Se realizaron 4 revisiones periódicas y se utilizaron pruebas

bioquímicas, marcadores óseos, absorciometría central de rayos X de energía dual (DXA) y tomografía computarizada periférica cuantitativa (pQCT) en el desarrollo del estudio.

En los resultados, no hubo diferencias significativas en DMO medida por DXA, por pQCT tampoco las hubo excepto para la densidad cortical que si entre GMP100 y AA. Los marcadores bioquímicos (calcio, fosfato, magnesio, vitamina D y hormona paratiroidea) se encontraban en rango y sin diferencias significativas. La excreción renal de calcio fue normal (relación calcio/creatinina en orina), lo cual puede deberse a que el calcio almacenado en los huesos se excreta para contrarrestar el pH ácido el cual está provocado por los sustitutos de proteínas en exceso. Por parte de las concentraciones de Phe en sangre se encontraban en rangos normales.

Una de las conclusiones, es que no hay cambios en el metabolismo óseo atribuidos al tipo de sustituto proteico. Otros estudios, si demuestran un beneficio óseo en otros grupos que emplean GMP, aunque exista contradicción (21), cosa que si se ha demostrado en modelos de ratón.

Las limitaciones del estudio es que eran pocos sujetos, la edad de los seleccionados, la inexistencia de un grupo control y el corto período de seguimiento del estudio que imposibilita establecer unas conclusiones más veraces.

Como conclusión final, se establece que la remodelación ósea está activa en niños con PKU y que la suplementación, tanto de AA como con GMP favorece el crecimiento normal óseo. Al igual que en otros estudios, son necesarias más investigaciones al respecto debido a la gran cantidad de contradicciones entre los distintos estudios que se centran en el tema (17).

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	LIMITACIONES	CONCLUSIONES
Daly et al. (2021)	Estudio longitudinal prospectivo	GMP se asoció a una mejora corporal (↓masa grasa como ↑masa magra)	-Corto período de investigación	El GMP, debido a su bioactividad, podría mejorar la composición corporal favoreciendo el recambio proteico
Peña et al. (2018)	Revisión sistemática y metaanálisis	En cuanto a la Phe, sin diferencias entre AAM y GMP+ AA	-Corto período de investigación	Posible potenciación de GMP en combinación con AA
Córdoba-Dávalos et al. (2019)	Revisión narrativa	Demuestra evidencia de actividades biológicas beneficiosas en animales, de gran importancia la estructura del péptido en relación con sus funciones	-Corto período de investigación -Estudio en animales	Los ensayos con animales son prometedores y se sugiere averiguar cómo actúa a nivel fisiológico, celular y molecular para facilitar los estudios en humanos ya que presenta actividades biológicas beneficiosas
M. Ney et al. (2016)	Ensayo cruzado controlado aleatorizado	GMP-MF ↑rendimiento cognitivo y ↓síntomas gastrointestinales. Se dio un ↑de Thr y mejoró la síntesis proteica y ↓la inflamación	-Tamaño de la muestra pequeño -Corto período de investigación	El GMP es una opción segura y aceptable para su uso
Solverson et al. (2012)	Ensayo clínico aleatorizado	Ratones una suplementación con AA limitaba el crecimiento del hueso radial, algo que no sucedía con GMP	-Corto período de investigación -Estudio en animales -La introducción de la dieta -La prueba de flexión de 3 puntos puede provocar roturas	En ratones, la suplementación con AA acentúa la fragilidad esquelética, la cual es mejorada con GMP
Daly et al. (2021)	Estudio longitudinal prospectivo	No se encontraron diferencias en DMO, excepto para uno de los productos (GMP100) ni en el resto de marcadores bioquímicos	-Tamaño de la muestra pequeño -Corto período de investigación -La edad de los sujetos	La remodelación ósea está activa en niños con PKU, suplementados tanto con AA como con GMP, no existen cambio atribuidos al tipo de sustituto proteico

Tabla 2. Comparativa de estudios en GMP. Fuente “elaboración propia”.

4.3 ALIMENTOS ESPECIALES BAJOS EN PROTEÍNAS

Las palabras clave para llevar a cabo la búsqueda de la información fueron: “Phenylketonuria” “Fenilcetonuria” (PKU) AND “Protein substitutes” “Sustitutos proteicos” o “Amino acids” “Aminoácidos” (AA) o “Special Low Protein Foods” “Alimentos Especiales Bajos en Proteínas” (SLPF)

Se seleccionaron 4 estudios: 1 estudio longitudinal y 3 estudios analíticos.

Se denominan “Special Low Protein Foods” (SLPF), que son alimentos especiales bajos en proteínas y están regulados legislativamente por la Unión Europea (UE) para alimentos para fines médicos especiales (FSMP). Se definen como alimentos especializados para el tratamiento dietético de pacientes con una afección médica que no pueden lograr una ingesta nutricional adecuada a partir de los alimentos habituales (“soluciones nutricionales basadas en evidencia para afecciones relacionadas

con trastornos”). Los FSMP deben ser empleados únicamente bajo supervisión médica o profesional de la salud, y deben estar etiquetados adecuadamente. En cuanto a la regulación de estos productos, tanto la Comisión Europea (organización encargada de su legislación) como diferentes países, como en el caso Reino Unido, reclaman un mayor control acerca del etiquetado y de la composición de los SLPF (23).

La función de los SLPF se basa en la sustitución de alimentos básicos como la leche, el pan y la pasta, ayudando así a optimizar el crecimiento, proporcionando energía para prevenir el catabolismo y evitando el consecuente aumento de Phe en sangre, por lo que su ingesta es necesaria (24). En consecuencia, ayudan a mantener el anabolismo y mejorar la variedad de la dieta (25).

Uno de los principales problemas de los SLPF es que su uso no está disponible en todos los países y que solo unas pocas empresas especializadas los fabrican. En algunos países, como Reino Unido, su uso está controlado, de manera que existe una regulación acerca de las unidades máximas que los médicos pueden proporcionar y algunas autoridades médicas se han negado o han limitado su prescripción, en algunos casos, por peticiones de productos innecesarios desde su punto de vista.

Con respecto a sus principales características, encontramos que priorizan el sabor y las propiedades estéticas por encima de la composición nutricional, la cual se basa principalmente en hidratos de carbono y grasas. Sin embargo, es muy complicado producir unos SLPF de alta calidad a partir de almidones alimentarios aislados con unas adecuadas propiedades organolépticas, textura y sabor. Actualmente su variedad y disponibilidad ha mejorado, aunque siguen sin estar a la altura de los alimentos habituales y existen datos limitados acerca de la contribución nutricional de los SLPF a una dieta restringida en Phe (24).

Los SLPF son una parte íntegra del tratamiento aportando energía de hasta el 50% de la ingesta en muchas ocasiones, ayudando al mantenimiento del control metabólico (23).

4.3.1 Estudios Seleccionados:

El estudio longitudinal prospectivo de 3 años de duración de Daly et al. publicado en 2020 tuvo como objetivo evaluar la contribución de los SLPF a la ingesta de energía y macronutrientes en un grupo de niños bien controlados con PKU que únicamente recibían tratamiento dietético (tabla 3). El objetivo secundario fue examinar los patrones dietéticos de los niños cuando empleaban los SLPF de manera habitual en su dieta. Para ello se seleccionaron 48 sujetos. En el estudio, las dosis de proteínas necesarias para cubrir los requerimientos, procedían tanto de una mezcla de AA como de GMP, o de su combinación. La ingesta dietética se evaluó mediante dos formas: registro de 3 días y cuestionarios de frecuencia de consumo.

En cuanto a los resultados, la contribución energética de los SLPF fue del 33%, de alimentos habituales del 42% y de sustitutos proteicos del 21%. La contribución de los SLPF a la ingesta media diaria de hidratos de carbono fue del 40%.

El almidón (59%) y el azúcar (40%) fueron los que más hidratos proporcionaron a la ingesta media. Los SLPF fueron los que más contribuyeron a la ingesta total de hidratos de carbono, entre los más empleados estaban el pan (17%), la pasta (13%) y sustitutos lácteos bajos en proteínas (3%). El almidón fue el ingrediente más presente en productos SLPF y el azúcar, al contrario, muy bajo. Los SLPF proporcionaron una ingesta mínima de grasas, las mayores fuentes provenían de la mantequilla y los aceites. Y en fibra, proporcionaron en torno al 50% de la ingesta media diaria de fibra.

Los niveles de Phe en sangre fueron significativamente diferentes entre los grupos a lo largo de los 3 años, aunque no hubo correlación entre la ingesta de energía de los SLPF y las concentraciones de Phe. En antropometría, la obesidad aumentó del 10% al 17% y el sobrepeso del 25% al 29% en aquellos que consumieron SLPF.

En los niños mayores de 12 años se detectaron patrones de consumo más irregulares, siendo más independientes y teniendo una menor supervisión. La ingesta general de fruta fue baja, al igual que la de vegetales, disminuyendo su consumo. Había un mayor uso de bebidas dulces en el grupo de mayor edad.

El estudio demostró como los SLPF eran una fuente esencial de energía proporcionando más del 30% en niños con PKU de edades entre 5 a 16 años. Se establece que un consumo descontrolado de estos productos puede causar obesidad. También se ha observado que la resistencia a la insulina es mayor en niños que presentan PKU, en especial si padecen sobrepeso u obesidad. Así el colesterol, el índice y la carga glucémica es mayor en sujetos que padecen de PKU, sugiriendo una asociación entre la calidad de los hidratos de carbono y el índice de glucosa en triglicéridos.

Otro problema es el almidón, en los SLPF es refinado, por tanto, refuerza lo dicho anteriormente. La fibra de los SLPF se trata de hidrocoloides.

Las limitaciones del estudio son los métodos de evaluación dietética, sugerentes de error, el cuestionario de frecuencia no presenta validación, confusiones en el etiquetado de los SLPF y que no fue posible evaluar el contenido en sal.

Como conclusión, debido a que en niños con PKU el consumo de alimentos habituales es menor, los SLPF ofrecen una mayor variedad de productos realizando una contribución importante a la ingesta energética, con patrones dietéticos consistentes a lo largo del tiempo que demuestran una dependencia a largo plazo de alimentos esenciales como son el pan, la pasta y la leche bajos en proteínas. Además, se propone que estos productos sean ilimitados para este tipo de pacientes con el fin de reducir la ansiedad que se genera en torno a la seguridad alimentario, así como establecer un correcto control metabólico, y que se mejore la calidad nutricional de los productos para asegurar un consumo beneficioso para el organismo (24).

En Reino Unido, en 2020, Wood et al. publicó un estudio en el cual el objetivo fue analizar la composición nutricional de todos los SLPF disponibles según el sistema de prescripción del Comité Asesor de Sustancias Límites (ACBS) en el Reino Unido (Tabla 3).

Como conclusiones del estudio, se estableció que los SLPF tenían un menor contenido en grasa, sin embargo, la calidad de la misma era proveniente de fuentes como el aceite de palma y aceites vegetales hidrogenados. También presentaban un mayor contenido en hidratos de carbono, la mayoría de ellos en forma de almidones aislados los cuales son más refinados y más fibra añadida, aunque se trataba de hidrocoloides. Todo ello, junto con alto contenido en azúcares y sal es posible que contribuya al desarrollo de distintas comorbilidades nutricionales que resultan perjudiciales para el organismo. Se considera necesario, una regulación más estricta de este tipo de productos con el fin de mejorar el porte nutricional de aquellos pacientes que necesitan de este tipo de productos debido al trastorno que padecen (23).

En esta investigación desarrollada por García-Arenas et al. en 2023, el objetivo fue comparar el perfil nutricional de los SLPF con el de los alimentos habituales y evaluar en qué medida la ingesta de los

SLPF determina los patrones dietéticos y los niveles plasmáticos de lípidos y glucosa en un grupo de niños con errores innatos del metabolismo (IEM) con diferentes grados de restricción proteica. Para este estudio observacional transversal se seleccionaron 250 productos y 59 sujetos, de los cuales 30 presentaban PKU (Tabla 3).

En cuanto a los resultados de los productos, el 33% de los SLPF tenían una energía significativamente diferente, 40% de diferencias significativas en cuanto a grasa y 33% en los ácidos grasos saturados (AGS). Se mostraron diferencias significativas en hidratos de carbono (67%) y azúcares (40%), siendo mayor en los SLPF. En los casos de sustitutos de carne, pescado y huevo se observaron diferencias con un mayor contenido en azúcares que en alimentos normales. En lo que respecta a la fibra, hubo 60% de los grupos con diferencias significativas en sustitutos como los nombrados anteriormente. Los sustitutos del queso, carne, pescado y huevo son los que presentan una mayor diferencia en cuanto a los macronutrientes en comparación con los alimentos regulares.

Los resultados para los niños, mostraron que la ingesta de energía se produjo a partir de los SLPF en el 29% de los casos y suplementos de aminoácidos libres de precursores (PFAA) en el 26%.

Como conclusión, es indispensable evaluar periódicamente la dieta en este tipo de trastornos, ya que un consumo superior a un 5% supone una mayor ingesta de azúcares, grasas totales y AGS que pueden ser perjudiciales (25).

Peña et al. publicaron un estudio en 2015 en el que el objetivo era identificar el número de SLPF accesibles para su uso en 8 países europeos y Turquía y evaluar las diferencias en la composición nutricional de los SLPF disponibles en un país (Portugal) (Tabla 3).

En cuanto a los resultados, en Italia existen más de doble de productos SLPF con 256 que, en otros países, desconociendo el número exacto de España, Turquía, Países Bajos y Dinamarca. Portugal tuvo el número más bajo con 73.

Acerca de los productos SLPF en Portugal, todos los productos tenían un contenido inferior a 50 mg/100 g. El contenido energético varió ampliamente entre los distintos grupos, proviniendo esta energía principalmente de los hidratos de carbono y de la grasa, y siendo los más energéticos los que tenían un mayor contenido en grasa. Destaca en el pan, con un contenido notablemente superior en cuanto a grasa en comparación con el alimento normal. Así mismo, el contenido de hidratos de carbono también fue ampliamente mayor en los productos SLPF. También toma en consideración que la información por parte de las etiquetas es confusa. Así mismo, la composición de micronutrientes fue menor en los SLPF y sólo un 10% de los productos indicaron la presencia tanto de vitaminas como de minerales.

El estudio demuestra que no hay una disponibilidad uniforme acerca de los productos SLPF. Estos productos ayudan a mejorar la adherencia a la dieta, a controlar la Phe en sangre y a respaldar el anabolismo de los aminoácidos libres y un mejor etiquetado conduce a una mejor elección de alimentos. El hecho de que los productos SLPF tengan un mayor contenido en hidratos de carbono y grasas nos sugiere la necesidad de un seguimiento cuidadoso acerca del uso de estos productos.

Como conclusión, las diferencias en cuanto a la disponibilidad de estos productos pueden contribuir en la capacidad de los pacientes a la hora de mantener un adecuado control metabólico. Por tanto, es imprescindible que la industria asegure tanto la calidad como la información en el etiquetado de los productos SLPF (26).

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	LIMITACIONES	CONCLUSIONES
Daly et al. (2020)	Estudio longitudinal prospectivo	Los SLPF tuvieron una gran contribución a la ingesta energética, provocó aumentos de peso en personas obesas y con sobrepeso	-Métodos de evaluación dietética -Cuestionario de frecuencia sin validar -Confusiones en el etiquetado de los SLPF -Falta de evaluación del contenido en sal	Los SLPF ofrecen una mayor variedad de productos, por tanto se propone eliminar las limitaciones al consumo de los productos, manteniendo cierto control en la ingesta
Wood et al. (2020)	Estudio analítico	Se evidenció un menor contenido en grasas y mayor en hidratos, pero en ambos de peor calidad nutricional, al igual que sucede con la fibra	-Corto período de investigación	Es necesario una mayor regulación de los SLPF en base a su aportación calórica y a su calidad nutricional
García-Arenas et al. (2023)	Estudio analítico	Se mostró que entre los distintos productos SLPF existían diferencias en su composición	-Corto período de investigación	Es indispensable la evaluación continua del consumo de los SLPF
Peña et al. (2015)	Estudio analítico	Mayor número de SLPF en Italia, todos con un contenido aceptable en Phe. se demuestra que no hay una disponibilidad uniforme en el resto de países de los SLPF	-Corto período de investigación -Confusiones en el etiquetado de los SLPF	Las diferencias en cuanto a la disponibilidad de estos productos pueden contribuir en la capacidad de los pacientes a la hora de mantener un adecuado control metabólico, siendo necesario un seguimiento

Tabla 3. Comparativa de estudios en SLPF. Fuente “elaboración propia”.

4.4 INTERACCIÓN CON OTROS NUTRIENTES

Las palabras clave para llevar a cabo la búsqueda de la información fueron: “Phenylketonuria” “Fenilcetonuria” (PKU) AND “Lipids” “Lípidos” o “Omega 3” o “Carbohydrates” “Carbohidratos” o “Fiber” “Fibra” o “Micronutrients” “Micronutrientes”.

Como ya hemos visto, la mayoría de pacientes que padecen de PKU están obligados a seguir un tratamiento basado en la restricción proteica de por vida. Esta situación, limita su consumo de ciertos alimentos, en especial de origen animal, que nos aportan una serie de nutrientes indispensables para el correcto funcionamiento del organismo. Entonces, al no tener ese aporte por parte de la dieta, es probable que ocurra un déficit, a no ser que se empleen una serie de mecanismos compensatorios basados en la suplementación.

4.4.1 LÍPIDOS

Con respecto a los lípidos, hay que tener en cuenta que se trata de un grupo de alimentos que, por lo general, suelen tener un bajo contenido en proteínas y que, por tanto, para su consumo, no es necesaria su medición.

Dentro de este grupo nos encontramos con alimentos como los aceites vegetales, la mantequilla o la margarina. En aquellos que presentan un contenido inferior a 0,5 g proteínas/100 g o menos de 25 mg Phe/100 g, no suele ser necesario un control exhaustivo, mientras que, en aquellos que, si lo sobrepasan, como puede ser el caso de la margarina o la mantequilla, sí que habría que tenerlos en

cuenta, aunque en la mayoría de situaciones en las que se emplean son en pequeñas cantidades y por ello, no es motivo de preocupación (3).

Acerca de los ácidos grasos omega 3, se realizó un estudio en base a la existencia de la relación entre el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y el consumo de omega 3 y omega 6. El objetivo fue analizar los cambios ateroscleróticos tempranos en pacientes con PKU en comparación con un grupo control sano, así como investigar la activación plaquetaria en estos pacientes debido a que las plaquetas desempeñan un papel importante en la aterogénesis y sus complicaciones. Para el estudio se seleccionaron 43 pacientes con PKU y 58 controles sanos.

En cuanto a los resultados, el IMC de los PKU fue significativamente mayor y el colesterol HDL significativamente menor, pero dentro de un rango normal. El resto de parámetros clínicos no presentaron diferencias. Además, el cumplimiento de la dieta se comprobó mediante la medición de los niveles de Phe y Tyr en sangre. Los marcadores sustitutos del grosor de la íntima-media carotídea (CIMT) y el índice de rigidez β no fueron significativamente diferentes. La expresión superficial de las glicoproteínas de la membrana plaquetaria dependientes de la activación no mejoró en los pacientes con PKU. Tampoco hubo una diferencia significativa en el nivel de ácidos grasos omega 3 y omega 6 en las membranas de los glóbulos rojos.

A pesar de que los pacientes que padecen PKU no consumen pescado, no se encontraron cambios ateroscleróticos tempranos entre ambos grupos, ni una mayor activación plaquetaria.

Como conclusión, el estudio establece que la dieta no produce cambios ateroscleróticos tempranos ni mayor agregación plaquetaria, lo cual podría sugerir que los pacientes con PKU compensan la falta de ingesta de pescado con el consumo de aceites vegetales. Sin embargo, se deben realizar más estudios y de mayor duración con el fin proporcionar una mayor información acerca del tema (27).

En aquellas situaciones en las cuales los humanos presentan una baja ingesta de PUFA, como ocurre en pacientes que presentan PKU, las personas dependen de la síntesis endógena a partir de precursores como son el ácido linoleico (LN) y α -linolénico (LNA) para generar ácido araquidónico y ácido docosahexanoico respectivamente (28).

Una posible causa de la variedad en cuanto a la información relativa a la concentración de ácidos grasos presente en el organismo es el método de análisis. No es lo mismo analizar la concentración de ácidos grasos plasmáticos que son un indicador del corto plazo, que observar los ácidos grasos presentes en los eritrocitos que reflejan una ingesta del largo plazo. En este punto puede encontrarse la discrepancia en cuanto a los distintos resultados.

El objetivo del siguiente estudio fue investigar si la dieta adaptada a sujetos que padecen PKU proporciona cantidades adecuadas de LN, LNA, ácido araquidónico (ARA) y ácido docosahexanoico (DHA). Se trata de un estudio observacional de casos y controles en el cual se seleccionaron 21 niños casos y 23 sujetos controles.

En los resultados, los casos tuvieron una ingesta significativamente menor de proteínas y significativamente mayor de grasas poliinsaturadas. El sustituto de proteína sin Phe aportó entorno al 20% de la energía y grasa total, así como el 80% de la proteína total. Los PKU tenían concentraciones significativamente más altas de colesterol de muy baja densidad (cVLDL) y triglicéridos y concentraciones significativamente más bajas de las sumas de ácidos grasos omega 3.

Las limitaciones del estudio son que el seguimiento en niños pequeños es complejo mediante el uso de registros dietéticos.

Como conclusión, los PKU tienen concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados más bajas en eritrocitos a pesar de presentar una mayor ingesta de ácidos grasos poliinsaturados, polyunsaturated fatty acid (PUFA) a través de la dieta. Sin embargo, estas concentraciones más bajas no suponen ningún déficit por parte de este grupo de pacientes. La razón de una mayor ingesta, pero menor presencia, se desconoce, aunque se sugiere una posible mala utilización o una incorporación alterada de los PUFA a los eritrocitos en este tipo de pacientes. Presentan una mayor ingesta de grasa debida al factor compensatorio de tener una menor ingesta proteica, sumado a que la mayoría de los SLPF están compuestos de hidratos de carbono y grasa, lo cual puede aumentar su consumo. La cantidad de grasas saturadas no fue diferente entre grupos. Por último, se aconseja vigilar que, aunque los SLPF presentan una mayor palatabilidad, esto se debe que presentan una mayor cantidad de grasas saturadas y, por tanto, en el largo plazo, quizás esta no sea la opción más saludable (28).

En otro estudio (29), se demostró que la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega 3 de cadena larga (n3LCPUFA), mejora la capacidad cognitiva y la habilidad motora en niños. También se ha encontrado una relación positiva entre la presencia de DHA en los glóbulos rojos y un rendimiento en la capacidad verbal en mujeres mayores de 12 años. La mayoría de este tipo de estudios están realizados en niños. En este caso se eligieron para la investigación 35 sujetos seguidos en un período de 12 meses.

Los niveles de DHA plasmáticos fueron significativamente más bajos y de ácido eicosapentaenoico (EPA) significativamente más altos. Esto último difiere con los anteriores realizados, sugiriendo que los metabolitos de la Phe pueden interferir en la síntesis de DHA. Si tienes niveles bajos de n3LCPUFA, la suplementación si puede ser útil, sin embargo, si presentas niveles altos de EPA, pero bajos de DHA, es posible que la suplementación no sea suficiente para normalizar dichos niveles.

Las limitaciones del estudio se basan en que el número de sujetos es limitado, es necesario medir los niveles plasmáticos en lugar de los tisulares, la influencia geográfica de la población de estudio, la definición del riesgo de deficiencia y el uso de valores de referencia de laboratorio.

Como conclusión, si se considera la suplementación, el DHA preformado puede ser la forma más apropiada de suplementación (29).

4.4.2 HIDRATOS DE CARBONO

En relación al consumo de hidratos de carbono, en pacientes con Phe se debe restringir su aporte o, por el contrario, sustituirlo por productos SLPF. Es el caso del pan, la pasta, el arroz, cereales y galletas para el desayuno y demás alimentos preparados a partir de harinas tradicionales como la de trigo. Por eso que el consumo de los SLPF no presenta ningún tipo de restricción en lo que respecta al control de los niveles de Phe en sangre, ya que estos productos presentan cantidades inferiores a 0,5 g proteínas/100 g o menores de 25 mg Phe/100 g.

Diferentes estudios (24) han demostrado que determinados sujetos que padecen PKU, son susceptibles de desarrollar resistencia a la insulina o a aumentar su peso debido que se produce una mayor ingesta de hidratos de carbono, en ocasiones de peor calidad, en favor del consumo incrementado de los productos SLPF.

Como conclusión, se recomienda un uso de hidratos de carbono procedentes de fuentes libres de Phe o con cantidades muy bajas de proteínas, así como el empleo de los SLPF con el propósito de lograr cubrir con los requerimientos energéticos individuales. Sin embargo, el uso de estos productos debe ser controlado no desde el punto de vista proteico, sino con el objetivo de no desarrollar complicaciones metabólicas a causa de un mayor aporte calórico.

4.4.3 FIBRA

Algunas investigaciones han observado que el consumo de fibra en estos pacientes que sufren PKU, se obtiene fundamentalmente de productos SLPF, en especial, del pan y de la pasta, quedando en segundo plano alimentos naturales como las patatas, las frutas y las verduras.

Considerando que en los productos SLPF la principal fuente de fibra son los hidrocoloides, es crucial dar mayor relevancia a los alimentos naturales nombrados anteriormente. Esto es así, debido a que los hidrocoloides son fibras que aportan beneficios reducidos, al contrario de lo que sucede con la fibra procedente de alimentos como la patata, las frutas o las verduras (24).

4.4.4 VITAMINAS Y MINERALES

Al igual que con otros nutrientes, en el caso de los micronutrientes ocurre una situación similar. La restricción de determinados alimentos está asociada con el riesgo en el incumplimiento de los requerimientos. Donde es posible que se produzca una mayor afectación es en la restricción del consumo de alimentos de origen animal, donde encontramos vitaminas de gran importancia como por ejemplo la vitamina B12 o la vitamina D.

El estudio publicado en 2018 por Konse et al., tiene como objetivo evaluar todos los parámetros nutricionales de pacientes con PKU con una dieta estricta baja en Phe sin la aportación de suplementos de vitaminas y minerales en comparación con un grupo control sano. Por tanto, se trata de un estudio de casos y controles en el cual se eligieron 112 casos y 36 controles.

En cuanto a los resultados, se observó que el nivel medio de vitamina B12 en los pacientes con PKU era mayor que en el grupo control sano, con una mayor deficiencia en el grupo control sano. Con respecto al ácido fólico, también fue mayor en pacientes con PKU. Se detectó deficiencia de 25-hidroxivitamina D en ambos casos con valores similares. Cabe destacar que la frecuencia de valores de Ferritina y prealbúmina por encima del rango era mayor en pacientes con PKU. Tampoco se encontraron deficiencias por parte de la vitamina A y E.

Una de las principales limitaciones del estudio es la inexistente evaluación de la ingesta de micronutrientes en el grupo que presentaba PKU.

En conclusión, el estudio determina que las fórmulas de AA sin Phe ofrecen niveles adecuados de vitaminas como la A y valores en excesos de otras como de ácido fólico, vitamina B12, vitamina E o cobre. En el caso de la vitamina D es necesario tener en cuenta la influencia geográfica de la población de estudio. Por parte de la prealbúmina, valores inferiores pueden indicar desnutrición. Así mismo, también es importante considerar que los sujetos que presentan una mayor adherencia a la dieta, presentan valores adecuados de micronutrientes, al contrario de aquellos que presentan una baja adherencia (30). En otros estudios se ha determinado que no existen diferencias significativas en la mayoría de valores sometidos a estudio, en lo referido a proteínas, vitaminas y minerales, aunque si se observó un nivel de colesterol de alta densidad (cHDL) bajo. Además, hubo una frecuencia importante al sobrepeso y obesidad (31).

5. PROPUESTA DE INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

En este apartado, veremos cómo se puede llevar a cabo una intervención nutricional en pacientes que padecen PKU. En una intervención nutricional destinada para este tipo de pacientes, el objetivo principal es mantener unos niveles adecuados de Phe. Estos niveles, para muchos de los países europeos están regulados por directrices europeas (7), aunque pueden variar en función del grado de fenilcetonuria y de la tolerancia del sujeto, teniendo en cuenta que, para determinados grupos de población, como es el caso de las mujeres durante la gestación o de menores, estas recomendaciones suelen tener un mayor grado de exigencia. Sin embargo, estos niveles no deben ser nulos o escasos, sino suficientes ya que la Phe es un aminoácido esencial para el desarrollo y el crecimiento del organismo (1,3).

Una vez cumplido el objetivo principal, debemos asegurar un correcto aporte del resto de nutrientes y aminoácidos, en especial de la Tyr, ya que este tipo de trastornos generan déficit de la misma. Por último, debemos controlar el aporte energético de la dieta debido a que numerosos estudios (24) han relacionado a los pacientes que presentan PKU con diferentes alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina, lo cual resulta de un posible efecto compensatorio derivado de la restricción de ciertos grupos de alimentos en la dieta, consumiendo otros que presentan un mayor contenido calórico.

Con la finalidad de cumplir todos estos objetivos, es necesario realizar un cálculo del aporte de Phe y proteína, así como de energía por parte de todos los alimentos y productos que el paciente emplee en su tratamiento.

5.1.1.1 Cálculo de los requerimientos proteicos

En primer lugar, es imprescindible realizar un cálculo de los requerimientos proteicos totales del paciente, los cuales se asemejan a los de la población sana establecidos por las recomendaciones de la FAO/OMS/ONU en 2007 (7), que dictaminan que, a partir de los 2 años de edad, se debe consumir cantidades sutilmente inferiores a 1 g/kg peso al día, sin superar el 20% calórico total. A su vez, aparte del cálculo de la ingesta total, también es necesario calcular el contenido de proteína natural que el paciente será capaz de consumir en base a la cantidad de Phe que el alimento contenga, la cantidad que se consuma del mismo y la tolerancia que el sujeto presente.

Estas mismas recomendaciones (FAO/OMS/ONU en 2007), también proponen aumentar en un 20% el contenido proporcionado por fórmulas de aminoácidos libres de Phe debido a que estas presentan un menor valor biológico comparados con fuentes de proteínas naturales. Otro factor a tener en cuenta es que la proteína obtenida por la dieta, en su mayoría, procede de fuentes vegetales y por tanto presenta una menor calidad y digestibilidad. Por tanto, se recomienda aumentar en un 20% la ingesta de fórmulas de aminoácidos con el fin de compensar las pérdidas por digestibilidad, sumado a otro 20% para mejorar el control de los niveles de Phe en sangre (1,7).

En resumen, al requerimiento proteico total hay que restarle el contenido de proteína que será proporcionado mediante fuentes naturales. Una vez calculada la diferencia, es necesario incrementar la cantidad en un 40%, y de ahí, obtendremos la cantidad de proteína que debe ser suministrada a partir de fórmulas de aminoácidos libres de Phe. Para que se lleven a cabo de forma idónea, estos cálculos deben efectuarse en base al peso real para la altura, a no ser que se padezca obesidad o sobrepeso, en ese caso se desarrollarían atendiendo al peso ideal para la altura. Todos estos

requerimientos se realizan tomando en consideración que las recomendaciones varían en función de los países, como es el caso de los países europeos(1,7).

5.1.1.2 Cálculo energético

Por parte del cálculo energético, nos encontramos con el resto de grupos de nutrientes, estos son los que presentan un consumo “libre” debido a que su contenido en Phe es nulo o insignificante, exceptuando algunos de ellos que veremos más adelante. Sin embargo, aunque se determine un consumo sin aparentes restricciones para estos grupos restantes de alimentos, hay que tener en cuenta su contenido calórico, proveniente de hidratos de carbono y grasas especialmente, ya que un exceso o déficit de los mismos podría resultar perjudicial. En caso de un aporte deficitario de energía, se podría aumentar el catabolismo lo cual es perjudicial para pacientes con PKU al incrementar los niveles de Phe. Así mismo, al igual que alimentos normales, dentro de este grupo también se encuentran los productos SLPF, los cuales, como ya mencionamos anteriormente, es necesario vigilar su consumo a causa de la calidad y el contenido calórico de los nutrientes que los forman.

La metodología no resulta compleja, basta con hacer la diferencia entre el cálculo energético total calculado en base a las necesidades del paciente y el cálculo de los requerimientos proteicos calculados previamente. De esta forma obtenemos la energía que el paciente puede consumir a partir de estos alimentos de “libre” consumo.

5.1.1.3 Propuesta de intervención

A continuación, vamos a establecer una serie de categorías de grupos de alimentos basadas en su contenido en Phe y su necesidad de restricción a la hora de su consumo. Para ello es necesario conocer donde se encuentra el límite a la hora de determinar si un alimento presenta un contenido aceptable o no de Phe. Estos alimentos se dividen en aconsejados o no en función de si presentan menos de 75 mg de Phe por cada 100 g de producto, ya que una cantidad inferior a la misma repercute ínfimamente en el control de la PKU (32).

Aproximadamente, de manera usual, se estima que en fuentes de proteínas de origen animal y en cereales, el contenido en Phe es de 50 mg por cada gramo de proteína, siendo esta estimación menor en frutas y verduras con un contenido aproximado de 20-40 mg por cada gramo de proteína, se trata de un contenido menor y de mayor variabilidad. Por consiguiente, y basándonos en esta estimación y en el etiquetado de muchos productos, podemos calcular el contenido total de proteína y Phe del alimento o producto que se desea consumir. Existen excepciones, como en el caso de aquellas frutas que contienen más de 75 mg de Phe por cada 100 g de producto o las patatas, que contienen menos de 75 mg/100g, sin embargo, su elevada cantidad de consumo hace que sea necesario controlarlo (1,32).

El siguiente estudio (32) nos proporciona una serie de sistemas mediante los cuales podemos calcular la ingesta de Phe. Uno de los más simples, es el semejante al intercambio de hidratos de carbono. Se emplea para conocer la cantidad de alimento que nos aporta 1 gramo de proteína. En el ejemplo de un producto con etiquetado, se realiza dividiendo 100 gramos de producto entre la cantidad de proteína que aportan esos 100g. De este modo obtenemos los gramos de alimento que nos aportan 1 gramo de proteína, y sabiendo de manera aproximada la cantidad de Phe presente en 1 gramo de alimento, podremos establecer los cálculos oportunos.

A continuación, siguiendo la metodología de cálculos formulada con anterioridad, podemos dividir los siguientes grupos de alimentos en función de su consumo basándonos en su contenido en Phe:

GRUPO	ALIMENTOS A EVITAR	ALIMENTOS DE CONSUMO CONTROLADO	ALIMENTOS DE CONSUMO “LIBRE” (MUY BAJO CONTENIDO EN PROTEÍNAS)
Carnes, pescados y huevos	Todos, incluso derivados como es el caso de la gelatina	Ninguno	Productos sustitutos realizados a partir de almidones y grasas
Lácteos y derivados	Todos (excepto los comentados en columnas posteriores)	Leches y lácteos fermentados	Mantequilla y sustitutos del queso realizados a partir de almidones y grasas
Legumbres, tubérculos y frutos secos	Legumbres * Tubérculos: caso especial Frutos secos: todos (excepto los comentados en columnas posteriores)	Legumbres ** Tubérculos *** Frutos secos: castañas	Tubérculos: almidones a base de maíz o de yuca y la tapioca
Cereales/semillas	Todos, incluso derivados con gluten y la quinoa	Maíz ‡	Sustitutos de cereales que no contengan proteína o que sean muy bajos en proteína
Grasas y aceites	Ninguno de origen vegetal, todas de origen animal	-	Todos los de origen vegetal
Frutas	Ninguna que contengan <75 mg de Phe/100 g producto	Aguacate	Todas <75 mg de Phe/100 g producto
Verduras	Ninguna <75 mg de Phe/100 g producto	Ninguna	Todas <75 mg de Phe/100 g producto
Aspartamo	Las que contengan aspartamo (refrescos)	-	Las libres de aspartamo

Tabla 4. Grupos de alimentos aconsejados y desaconsejados en pacientes que presentan PKU. Fuente (1,32).

* soja y derivados, legumbres secas (garbanzos, lentejas, alubias)

** guisantes, habas y bebidas vegetales

*** patatas según la técnica culinaria, (las fritas presentan un contenido en Phe/g de alimento superior a las cocidas)

‡ en conserva y derivados de cereales que no contengan gluten o en muy pequeña cantidad

Cabe destacar, que en el apartado de los alimentos de “libre” consumo, aunque no existan restricciones para ello, es necesario que el paciente comprenda que son alimentos de los cuales no debe abusar ya que muchos de ellos presentan un contenido calórico superior a otros grupos restringidos, como es el caso de los productos sustitutos y por tanto esto nos puede llevar a un aumento de la ingesta descontrolado, y por consiguiente, a un aumento de peso y las derivaciones que ello provoca, como por ejemplo resistencia a la insulina o complicaciones cardiovasculares (1,24).

Ya diferenciados aquellos grupos que son aconsejables o no de consumir, hay que considerar tanto los productos SLPF como los sustitutos proteicos. Los SLPF como ya hemos mencionado anteriormente se deben consumir bajo un control establecido con el fin de regular el aporte calórico de la ingesta.

Por otra parte, los sustitutos proteicos son imprescindibles a la hora de asegurar el aporte proteico calculado. Deben proporcionar una fórmula de aminoácidos equilibrada dentro lo posible, teniendo presente que las AAM exhiben una osmolaridad significativa por lo que es necesario que su consumo sea acompañado de una gran cantidad de agua y que, la Tyr actúa como hidrófobo del agua generando una capa insoluble en la parte superior de la solución, por ende, es necesario agitar la mezcla y conseguir una mezcla homogénea que facilite la absorción de la mezcla (32). Así mismo, estas mezclas deben aportar nutrientes que no han sido obtenidos por medio de la dieta en virtud de las diferentes restricciones. Los más importantes serían la vitamina B12 y D (30), presentes en alimentos de origen animal, los ácidos grasos poliinsaturados y minerales como el calcio o el hierro. Como propuesta de variante a estas mezclas, surgen el GMP que presenta una ventaja con respecto al sabor y los LNAA.

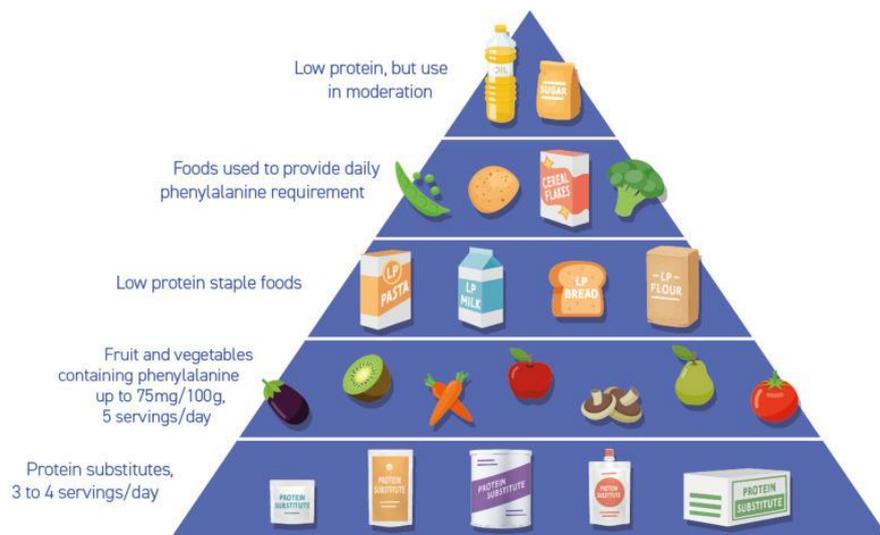


Figura 6: Pirámide alimenticia para la PKU. Fuente McDonald et al. (32).

6. DISCUSIÓN

Por parte de los LNAA, en la mayoría de estudios (2,6,16) se ha demostrado un aumento de las concentraciones de Tyr, teniendo en cuenta que los LNAA no actúan directamente sobre las concentraciones de Phe, sino que responde mediante la administración de otros AA que compiten con la Phe. También, se ha comprobado que los LNAA aumentan la adherencia al tratamiento (6,15), mejorando además el rendimiento cognitivo y la calidad de vida. Los profesionales que tratan a los pacientes con PKU deben ser conscientes del empeoramiento a la adherencia al tratamiento con el envejecimiento para poder desarrollar objetivos y estrategias que eviten esta situación.

En lo que respecta al GMP, ciertos estudios han demostrado que presenta actividades biológicas beneficiosas para la salud (18). Además, presenta una mejora en la reducción de grasa corporal y en el aumento de masa magra (21), favoreciendo el recambio y la retención de proteínas (19), así como una mejora en el rendimiento cognitivo y una reducción de problemas gastrointestinales. En cuanto al metabolismo óseo, en humanos aún no se ha demostrado un beneficio óseo de GMP en comparación con otras mezclas de AA (17).

Los SLPF constituyen un gran complemento del tratamiento dietético en la PKU ya que proporcionan una mayor variabilidad de alimentos, buscando que presenten unas cualidades organolépticas ideales (24) y permitiendo asegurar una fuente adecuada de energía con el objetivo de que el nitrógeno sea empleado de la mejor forma posible. Sin embargo, su alto contenido en hidratos de carbono, principalmente almidones refinados, y grasas saturadas hace que sea necesario un control sobre su ingesta. Así mismo, la fibra de los SLPF se trata de hidrocoloides, los cuales tiene un papel en el mantenimiento de la salud intestinal y del microbioma limitado. Por tanto, se debe aconsejar un consumo de frutas y verduras bajas en Phe con el fin de aportar una fuente de fibra beneficiosa para el organismo (23,24).

Es imprescindible que la industria asegure tanto la calidad como la información en el etiquetado de los productos SLPF, ayudando a mejorar tanto la salud como la adherencia a la dieta por parte del paciente, satisfaciendo las necesidades nutricionales individuales.

Entre las principales limitaciones al tratamiento, surgen determinadas situaciones como por ejemplo comer fuera de casa, algo que sucede con frecuencia en la población adulta, o la carga que supone para ciertas personas con PKU el hecho de seguir un tratamiento, en algunos casos, con una restricción altamente exigente. En caso de que comiencen este la flexibilización del tratamiento en la edad puberal, dará lugar a un hábito que será complicado que desaparezca (3).

Otra de las limitaciones encontradas a la hora de realizar la revisión es que la mayoría de investigaciones daban paso a futuras investigaciones acerca del tema en cuestión, siendo esencial efectuar estudios de una mayor duración al considerarse la PKU un trastorno asociado a un tratamiento de por vida.

7. CONCLUSIONES

Como resumen general de esta intervención, repasamos, por orden de importancia, los aspectos fundamentales necesarios para un correcto tratamiento:

1. Los sustitutos proteicos.
2. Los alimentos naturales de origen vegetal que obtenemos de la dieta.
3. Los productos SLPF.
4. Los alimentos naturales que nos proporcionan la proteína necesaria con un pequeño aporte de Phe.
5. Los alimentos que presentan muy baja proteína, pero debemos consumir con moderación.

En conclusión, en el tratamiento dietético de la PKU, es necesario una actuación temprana desde el momento de su detección basado en la restricción proteica por parte de la dieta junto con el empleo de los distintos sustitutos proteicos, los cuales son necesarios de suplementar con nutrientes con el propósito de compensar los déficits producidos.

Dentro de los sustitutos proteicos, tanto los LNAA como el GMP han demostrado beneficios en su empleo, sin embargo, en ambos casos es necesario que se lleven a cabo investigaciones de una mayor duración ya que, al tratarse de una enfermedad crónica, presenta un tratamiento de por vida.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. 03. Tratamiento_Luengo.indd.
2. Large Neutral Amino Acid Therapy Increases Tyrosine Levels in Adult Patients with Phenylketonuria: A Long-Term Study - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835503/>
3. Rondanelli M, Porta F, Gasparri C, Barrile GC, Cavioni A, Mansueto F, et al. A food pyramid for adult patients with phenylketonuria and a systematic review on the current evidences regarding the optimal dietary treatment of adult patients with PKU. Clin Nutr. 1 de mayo de 2023;42(5):732-63.
4. PAH gene: MedlinePlus Genetics [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/pah/>
5. Phenylketonuria - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8591558/>
6. Large Neutral Amino Acids (LNAAs) Supplementation Improves Neuropsychological Performances in Adult Patients with Phenylketonuria - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7230959/>
7. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639803/>
8. Maternal PKU: Defining phenylalanine tolerance and its variation during pregnancy, according to genetic background - PubMed [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32409273/>
9. Burgos D de. Diario de Burgos. 2023 [citado 19 de junio de 2024]. La prueba del talón ayudará a detectar 17 enfermedades. Disponible en: <https://www.diariodeburgos.es/noticia/z0848971b-c7af-13e8-b4d88bfdb231d08d/202310/la-prueba-del-talon-ayudara-a-detectar-17-enfermedades>
10. The Early History of PKU - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7570064/>
11. Fenilcetonuria [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13560/fenilcetonuria>
12. Zarabia Tenorio DA, Barba Guzman CV. Fenilcetonuria: una actualización de la teoría. Polo Conoc Rev Científico - Prof. 2022;7(7 (JULIO 2022)):633-51.
13. Guía metabólica [Internet]. 2010 [citado 20 de junio de 2024]. Medidas dietéticas. Disponible en: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/ecm/fenilcetonuria-pku-materna/info/medidas-dieteticas>
14. Dietary protein and protein substitute requirements in adults with phenylketonuria: A review of the clinical guidelines - PubMed [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33308842/>

15. Burlina AP, Cazzorla C, Massa P, Loro C, Gueraldi D, Burlina AB. The Impact of a Slow-Release Large Neutral Amino Acids Supplement on Treatment Adherence in Adult Patients with Phenylketonuria. *Nutrients* [Internet]. julio de 2020 [citado 19 de junio de 2024];12(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400920/>
16. Amino Acid Plasma Profiles from a Prolonged-Release Protein Substitute for Phenylketonuria: A Randomized, Single-Dose, Four-Way Crossover Trial in Healthy Volunteers - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352445/>
17. A Three-Year Longitudinal Study Comparing Bone Mass, Density, and Geometry Measured by DXA, pQCT, and Bone Turnover Markers in Children with PKU Taking L-Amino Acid or Glycomacropeptide Protein Substitutes - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8233747/>
18. Glycomacropeptide Bioactivity and Health: A Review Highlighting Action Mechanisms and Signaling Pathways - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6471465/>
19. Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, controlled, crossover trial - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4962165/>
20. Low Bone Strength Is a Manifestation of Phenylketonuria in Mice and Is Attenuated by a Glycomacropeptide Diet - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3445501/>
21. Growth and Body Composition in PKU Children—A Three-Year Prospective Study Comparing the Effects of L-Amino Acid to Glycomacropeptide Protein Substitutes - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8073059/>
22. The Use of Glycomacropeptide in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266274/>
23. Special Low Protein Foods in the UK: An Examination of Their Macronutrient Composition in Comparison to Regular Foods - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353443/>
24. Daly A, Evans S, Pinto A, Ashmore C, Rocha JC, MacDonald A. A 3 Year Longitudinal Prospective Review Examining the Dietary Profile and Contribution Made by Special Low Protein Foods to Energy and Macronutrient Intake in Children with Phenylketonuria. *Nutrients* [Internet]. octubre de 2020 [citado 19 de junio de 2024];12(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7602523/>
25. Effect of Special Low-Protein Foods Consumption in the Dietary Pattern and Biochemical Profile of Patients with Inborn Errors of Protein Metabolism: Application of a Database of Special Low-Protein Foods - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10421475/>
26. Special low protein foods for phenylketonuria: availability in Europe and an examination of their nutritional profile - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4688958/>

27. Htun P, Nee J, Ploeckinger U, Eder K, Geisler T, Gawaz M, et al. Fish-Free Diet in Patients with Phenylketonuria Is Not Associated with Early Atherosclerotic Changes and Enhanced Platelet Activation. PLoS ONE [Internet]. 2015 [citado 19 de junio de 2024];10(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4546235/>
28. NORMAL FATTY ACID CONCENTRATIONS IN YOUNG CHILDREN WITH PHENYLKETONURIA (PKU) - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2791413/>
29. Diet History Is a Reliable Predictor of Suboptimal Docosahexaenoic Acid Levels in Adult Patients with Phenylketonuria - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470952/>
30. Kose E, Arslan N. Vitamin/mineral and micronutrient status in patients with classical phenylketonuria. Clin Nutr. 1 de febrero de 2019;38(1):197-203.
31. Bnf de A, Ja L, Tr M, Nc S, Ihf F, Mrmg D, et al. Nutritional and metabolic parameters of children and adolescents with phenylketonuria. Clin Nutr ESPEN [Internet]. junio de 2020 [citado 19 de junio de 2024];37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359754/>
32. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines - PMC [Internet]. [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7329487/>

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparativa de estudios en AAM y LNAA.

Tabla 2. Comparativa de estudios en GMP.

Tabla 3. Comparativa de estudios en SLPF.

Tabla 4. Comparativa de estudios en interacción con otros nutrientes.

Tabla 5. Grupos de alimentos aconsejados y desaconsejados en pacientes que presentan PKU

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Metabolismo de la fenilalanina

Figura 2: Prueba del talón en recién nacido

Figura 3: Manifestaciones patológicas de la PKU

Figura 4: Tratamiento en PKU

Figura 5: Tratamiento restrictivo en PKU

Figura 6: Pirámide alimenticia para la PKU

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Phe: (Phenylalanine) Fenilalanina

PKU: (Phenylketonuria) Fenilcetonuria

PAH: Fenilalanina hidroxilada

BH4: Tetrahidrobiopterina

Tyr: Tirosina

Trp: Triptófano

HFA: Hiperfenilalanemia

μmol: Micromoles

L: Litros

mg: Miligramos

dL: Decilitros

SLPF: (Special Low Protein Food) Alimentos Especiales Bajos en Proteínas

GMP: (Glycomacrpeptide) Glicomacropéptido

LNAA: (Large Neutral Amino Acid) Aminoácidos neutros de cadena larga

PAL: Fenilalanina amoníaco liasa

OMS: Organización Mundial de la Salud

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación

IAAO: (Indicator Amino Acid Oxidation) Indicador de oxidación de aminoácidos

AA: (Amino Acid) Aminoácidos

AAM: (Amino Acid Mixture) Mezclas de aminoácidos

LNAA-MF: (Large Neutral Amino Acid-Medical Foods) Aminoácidos neutros de cadena larga- alimentos medicinales

AAM-MF: (Amino Acid Mixture-Medical Foods) Mezclas de aminoácidos-alimentos medicinales

IMC: Índice de masa corporal

MGLS: Escala de Adherencia a la Medicación Morisky Green Levine

Cmax: Concentración máxima

EAA: (Essential Amino Acid) Aminoácidos esenciales

BCAA: (Barnched- Chain Amino Acid) Aminoácidos de cadena ramificada

PGWBI: American Psychological General Well-Being Index

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

TAP test: Test of Atencional Performance

HPG test: 9-Hole Peg Test

GMP-MF: (Glycomacropeptide-Medical Foods) Glicomacropéptido-alimentos medicinales

Thr: Treonina

DMO: Densidad de masa ósea

DXA: Absorciometría central de rayos X

pQCT: Tomografía computarizada periférica cuantitativa

FSMP: (Foods for Special Medical Purposes) Alimentos para usos médicos especiales

UE: Unión Europea

IEM: Errores innatos del metabolismo

PFAA: (Precursor Free Amino Acid) Aminoácidos libres de precursores

CIMT: Grosor íntima-media carotidea

LN: Ácido linoleico

LNA: Ácido alfa linolénico

ARA: Ácido araquidónico

DHA: Ácido docosahexanoico

cVLDL: Colesterol de muy baja densidad

PUFA: (Polyunsaturated Fatty Acid) Ácidos grasos poliinsaturados

EPA: Ácido eicosapentaenoico

n3LCPUFA: Ácidos grasos poliinsaturados omega 3 de cadena larga

cHDL: Colesterol de alta densidad

ONU: Organización de las Naciones Unidas

g: Gramos