



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia  
"Dr. Dacio Crespo"

**GRADO EN ENFERMERÍA**  
Curso académico 2015-2016

**Trabajo Fin de Grado**

**Influencia de los factores  
socioeconómicos y del tratamiento  
dietético y farmacológico en la  
fenilcetonuria**

Revisión bibliográfica

Alumno: Ana Pajares Calvo

Tutora: D<sup>a</sup> Mónica Fernández Salim

Mayo, 2016

## ÍNDICE

ÍNDICE .....	2
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
Definición .....	4
Clasificación de las hiperfenilalaninemias .....	5
Criterios de diagnóstico.....	6
Detección precoz de la PKU .....	7
Cuadro clínico .....	8
Posibles causas de la aparición de PKU.....	10
Incidencia.....	10
PKU materna.....	11
Tratamientos de la PKU .....	11
JUSTIFICACIÓN .....	13
OBJETIVOS .....	14
Objetivo general: .....	14
Objetivos específicos: .....	14
MATERIAL Y MÉTODOS .....	15
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	21
Factores socioeconómicos.....	21
Tratamiento dietético.....	24
Nuevas herramientas terapéuticas.....	26
Tratamiento farmacológico .....	28
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31
ANEXOS.....	37
Anexo I.....	38
Anexo II.....	39
Anexo III.....	40
Anexo IV.....	41

## RESUMEN

La fenilcetonuria o PKU (*phenylketonury*), una enfermedad hereditaria, autosómica y recesiva, es un error del metabolismo que se caracteriza por una deficiencia en la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) que cataliza la conversión de fenilalanina (Phe) en tirosina (Tyr).

En consecuencia, la fenilalanina se acumula en la sangre, alcanzando niveles elevados y produciendo daños neurotóxicos e irreversibles para el paciente, siendo el retraso mental el más característico de esta enfermedad.

Ante esto, la detección precoz y su posterior análisis en el hospital de nacimiento son imprescindibles.

También lo es, en caso de padecer PKU, la instauración de un tratamiento dietético estricto y bajo en fenilalanina para evitar la aparición de los síntomas que la enfermedad produce.

Para la búsqueda bibliográfica se usaron las bases de datos, Scielo, Lilacs, BVS Cuba, Pubmed y Biblioteca Cochrane, durante los meses de marzo y abril. Tras la revisión de numerosos artículos se seleccionaron aquellos que cumplían los criterios de inclusión.

Los resultados destacan, en primer lugar, la clara influencia de los distintos factores socioeconómicos en el desarrollo y control de la enfermedad de los pacientes fenilcetonúricos. En segundo lugar, y atendiendo al tratamiento, se demuestra la efectividad de la dieta y de nuevas herramientas terapéuticas de actualidad. Y por último, se comentan los tratamientos farmacológicos vigentes.

Como conclusión, se plantea la necesidad de un mayor análisis, por parte de los profesionales sanitarios, de los distintos factores que influyen en el conocimiento de las medidas preventivas y el tratamiento de la fenilcetonuria.

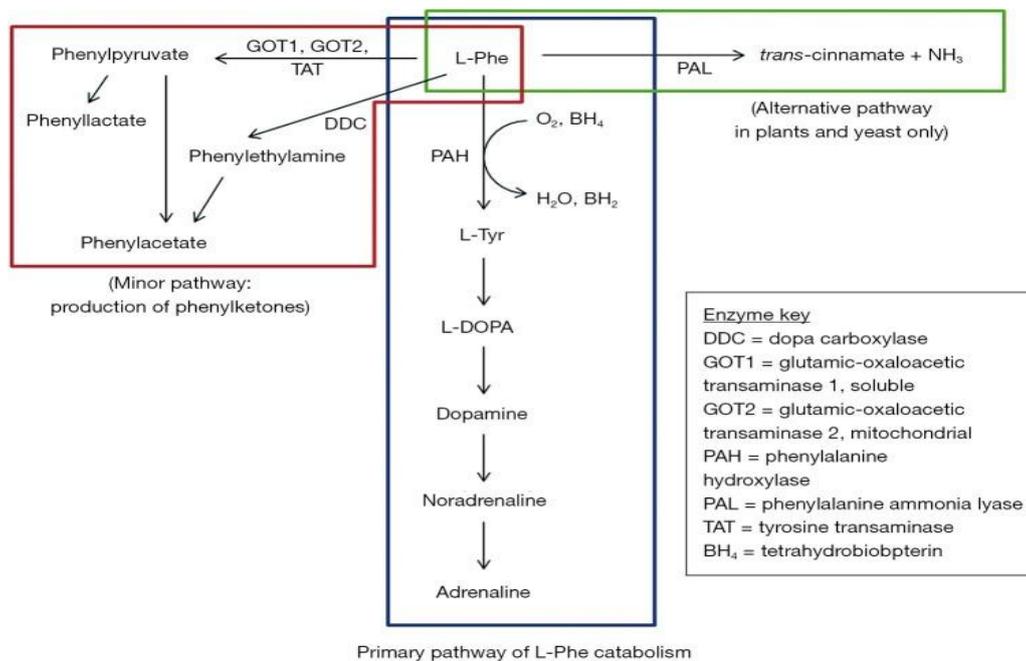
**Palabras clave:** Fenilcetonuria (PKU), fenilalanina (Phe), fenilalanina hidroxilasa (PAH), hiperfenilalaninemia (HPA).

## INTRODUCCIÓN

### Definición

La fenilcetonuria u oligofrenia fenilpirúvica <sup>1</sup> (del inglés *phenylketonuria*, PKU), descubierta en 1934 por Ivar Asbjørn Følling <sup>2</sup>, se define como una enfermedad infantil metabólica progresiva y grave que produce una encefalopatía crónica generalizada difusa y afecta al crecimiento y la densidad de las dendritas <sup>3</sup>.

La PKU es un error innato del metabolismo causado predominantemente por mutaciones en el gen de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). El resultado de las mutaciones en el gen de la enzima reduce su actividad catalítica que afecta la vía catabólica de la fenilalanina (Phe) (Figura 1) <sup>4</sup>.



**Figura 1. Vía metabólica de la fenilalanina (Phe).** La vía principal (azul) es la conversión catalítica de L-Phe a L-Tyr por la fenilalanina hidroxilasa (PAH). En la fenilcetonuria (PKU), la deficiencia de la PAH conduce a la producción de fenilcetonos por una vía alternativa (rojo). Una tercera vía (verde) se puede encontrar en las plantas y levaduras que implica la enzima <sup>4</sup>.

La PAH es una enzima hepática que requiere el cofactor tetrahidrobiopterina ( $BH_4$ ) para convertir la Phe en tirosina (Tyr) (Figura 1). Una deficiencia en la PAH o de su cofactor  $BH_4$ , da como resultado la acumulación de la Phe, una condición conocida

como la hiperfenilalaninemia (HPA), que es el principal marcador bioquímico de la PKU, y cuyos efectos tóxicos pueden causar discapacidad intelectual grave e irreversible si no se trata. Otras características clínicas asociadas con la PKU sin tratar pueden incluir comportamientos autistas, déficits motores, erupción eccematosa y convulsiones. Los deterioros en el comportamiento, así como trastornos psiquiátricos pueden hacerse aparente con la edad <sup>4</sup>.

Todas las HPA se acompañan de concentraciones deficientes de Tyr en sangre y tejidos corporales, por la sencilla razón de existir dificultad para su síntesis, de tal forma que puede ser considerado un aminoácido esencial en los pacientes con PKU. Esto es debido a que la Tyr es precursor de neurotransmisores dopamina, noradrenalina y adrenalina, (Figura 1, caja azul) <sup>5</sup>. También, si existe una deficiencia del cofactor BH<sub>4</sub>, habrá dificultades con la síntesis de neurotransmisores <sup>4</sup>.

### **Clasificación de las hiperfenilalaninemias**

Existen controversias para la clasificación de las hiperfenilalaninemias <sup>6</sup>, sin embargo algunos autores después de realizar una búsqueda sobre la terminología relacionada con la clasificación PKU llegan a la conclusión de que el criterio principal para clasificar esta enfermedad es la concentración sanguínea basal de Phe, aunque, no hay un criterio unificado para las unidades en las que se expresa la concentración de dicho aminoácido. Después de la Phe, el nivel sérico de tirosina (Tyr) y su cociente, son los criterios más frecuentemente utilizados para tipificar la enfermedad <sup>7</sup>.

Basándose en datos encontrados proponen una clasificación de los trastornos de la fenilalanina por defecto de la FAH como se muestra continuación en la Tabla I.

<b>Tabla I. Clasificación de las hiperfenilalaninemias (modificado de<sup>7</sup>)</b>		
	<b>mg/dL</b>	<b>μM</b>
<b>HFA benigna</b>	<b>2-4</b>	<b>120-240</b>
<b>HFA clínicamente significativa</b>	<b>&gt;4-10</b>	<b>&gt;240-600</b>
<b>PKU moderada</b>	<b>&gt; 10- 16,6</b>	<b>&gt;600- 1000</b>
<b>PKU clásica</b>	<b>&gt; 16,6</b>	<b>&gt; 1000</b>

La HFA benigna incluye a pacientes con niveles séricos de Phe entre 2-4mg/dL (120-240µM) sin restricción dietética es decir, que toman leche materna, sucedáneo o de soya. Debe hacerse una segunda prueba. Los pacientes con HFA leve, clínicamente significativa presentan concentraciones de Phe se encuentran entre 4-10mg/dL (240-600µM), requieren restricción de Phe, suplemento de Tyr y fórmula nutricional especial de forma permanente. Sin embargo, toleran mayor cantidad de Phe por kg de peso e inclusive, dependiendo de su evolución, podrán llegar a incluir algunos alimentos de origen animal en su dieta. En la PKU moderada se encuentran pacientes con Phe entre 10- 16,6mg/dL (600-1.000µM). Requieren restricción estricta de Phe, suplemento de Tyr y fórmula nutricional especial. Deben ser vigilados igual que los pacientes con HFA leve o HFA clínicamente significativa. Finalmente, la PKU clásica incluye a niños cuyas concentraciones de Phe son >16,6mg/dL (1.000µM), con baja tolerancia a la Phe. A estos últimos, debe medirse su concentración sérica con la misma frecuencia que los pacientes con HFA leve, clínicamente significativa. Si están enfermos o si se sospecha que tienen elevaciones de Phe, se les debe vigilar con la frecuencia necesaria <sup>7</sup>.

### **Criterios de diagnóstico**

Los criterios que se utilizan para diagnosticar una PKU clásica son <sup>2</sup>:

- Una cifra de Phe en plasma superior a 20 mg/dL.
- Nivel de Tyr normal inferior a 3 mg/dL.
- Aumento de la excreción urinaria de los metabolitos de la Phe (ácido fenilpirúvico y/o hidroxifenilacético).
- Concentración normal del cofactor BH<sub>4</sub>.

Los recién nacidos con deficiencia de PAH no muestran signos físicos de HPA excepto tendencia hacia un menor peso al nacer y menor circunferencia de la cabeza en el nacimiento <sup>8</sup>.

El diagnóstico de la deficiencia de PAH primaria se basa en la detección de un plasma elevado en la concentración de Phe y la evidencia de concentraciones de BH<sub>4</sub> normales. Los individuos con deficiencia de PAH muestran que las concentraciones plasmáticas de Phe son persistentemente más altas de 120 mol/L

(2 mg/dL). Los bebés cuyos resultados de exámenes iniciales superan el umbral de concentración de Phe son remitidos para el diagnóstico y el tratamiento definitivo <sup>8</sup>.

### **Detección precoz de la PKU**

Los inicios de la aplicación de técnicas de cribado o pesquisa neonatal comienzan en la década de los sesenta a cargo de Robert Guthrie. Pero, es en la década de los setenta cuando los países desarrollados comienzan los programas para la detección de hipotiroidismo congénito (HC) y PKU <sup>9</sup>.

El tamiz metabólico neonatal (TMN) para la detección de errores innatos del metabolismo es una medida de salud pública dirigida a identificar los trastornos con graves consecuencias en el recién nacido para reducir la morbi-mortalidad <sup>10</sup>.

Actualmente están en uso tres métodos de cribado neonatal para la PKU <sup>8</sup>:

1. Tarjeta de Guthrie es un ensayo de inhibición bacteriana, de bajo coste, sencillo y fiable.
2. Análisis fluorométrico es una prueba cuantitativa, fiable y automatizada. Aunque esta prueba da como resultados falsos positivos, éstos son menos que en el ensayo de inhibición bacteriana.
3. Espectrometría de masas en tándem, que tiene los mismos beneficios que el análisis fluorométrico. Es un método con alta especificidad y sensibilidad <sup>9</sup>, que con la misma muestra de sangre y siendo más rápido y seguro, es posible diagnosticar más de cuarenta enfermedades hereditarias, lo que permite ampliar el cribado tradicional de PKU a hipotiroidismo congénito, aminoacidopatías, acidurias orgánicas y alteraciones de la beta-oxidación mitocondrial <sup>11</sup>.

Los programas de detección precoz son capaces de identificar cerca de la totalidad de los casos, sólo en muy raras ocasiones no se detecta la enfermedad <sup>12, 13</sup>.

La importancia de esta práctica radica en que la PKU se pueden tratar precozmente y evitar de esta manera que aparezcan o empeoren los síntomas de la enfermedad.

La prueba del talón o prueba de Guthrie, forma parte del Programa de Cribado Neonatal a la que en España se someten prácticamente el 100% de los recién nacidos. Consiste en la toma de unas gotas de sangre que se pueden obtener por el método convencional de la punción del talón del bebé o por punción venosa en el dorso de la mano, a partir de las 48 horas de vida y antes de las 72 horas. Las gotas

se colocan en un papel cromatográfico absorbente y se envían a un laboratorio para su análisis <sup>11</sup>.

La prueba se lleva a cabo en el hospital/clínica de nacimiento y, en caso de repeticiones, en el Centro de Salud <sup>11,14</sup>. Los casos en los que se solicita una segunda prueba son los siguientes:

- Cuando la muestra disponible resulta insuficiente.
- En recién nacidos con peso inferior a 1500 g.
- Cuando los padres tienen una enfermedad de tiroides.

La realización de la detección neonatal permite realizar un diagnóstico oportuno y evitar el retardo mental si se administra al paciente una dieta restringida en Phe que debe iniciarse en el primer bimestre de vida <sup>11</sup>. La eliminación de la fenilalanina de la dieta mediante fórmulas libres de este aminoácido y enriquecidas con Tyr es la piedra angular en el tratamiento nutricional de los niños con PKU clásica <sup>13</sup>.

Actualmente, en España hay una falta de homogeneidad en los programas de cribado entre comunidades, con importantes variaciones de una comunidad a otra. Las enfermedades que se buscan con una misma prueba no son las mismas en todas las comunidades autónomas. Por tanto, falta por conseguir unificar en todas el mismo panel de enfermedades <sup>11</sup>.

### **Cuadro clínico**

El incremento de la Phe en sangre puede llegar a ser desde 5 a 40 veces mayor que lo normal, por lo que se producen trastornos orgánicos capaces de determinar las manifestaciones clínicas de la enfermedad <sup>1</sup>.

Los signos clásicos de la embriopatía fenilcetonúrica son en orden de frecuencia: retraso mental, microcefalia, crecimiento intrauterino retardado (CIUR) y defectos congénitos diversos, fundamentalmente cardiovasculares y en menor grado digestivos, oculares tipo catarata, sindactilia y dismorfia facial. Otras malformaciones asociadas con PKU clásica son las anomalías de la columna vertebral (cervical y sacra) <sup>15</sup>.

La deficiencia mental es la característica más importante de la PKU no tratada y este retraso mental aparece lentamente y puede pasar inadvertido durante unos meses <sup>16</sup>. En la Figura 2 (Anexo I) se puede ver un esquema que representa las causas del retraso mental y de las manifestaciones neurológicas; por lo que hay que tener en cuenta el importante papel que los diferentes nutrientes desempeñan en los procesos de crecimiento y desarrollo del ser humano, desde los primeros períodos del estadio prenatal <sup>17</sup>.

La PKU se manifiesta, por primera vez, algunas semanas después del nacimiento, cuando se inicia una elevación en el plasma de la Phe. Transcurridos seis meses se hace patente el retardo del desarrollo mental. Al año, ya existe evidencia de un retardo importante en su desarrollo. Se calcula que un paciente que no ha sido tratado ha perdido alrededor de 50 puntos del cociente intelectual (CI) al cumplir el primer año <sup>13</sup>. El pronóstico neurológico depende fundamentalmente de un diagnóstico oportuno y un tratamiento temprano permitiendo un normal crecimiento y desarrollo del paciente <sup>9</sup>.

Además de la presencia de retardo mental con grados variables de afección, se ha informado la presencia de alteraciones psicológicas y conductuales, entre las cuales se encuentra la hiperactividad, irritabilidad, trastornos del sueño, agitación psicomotriz, berrinches, ataques de rabia incontrolables, poca capacidad de atención, conducta agresiva, poca capacidad de aprendizaje, conductas psicóticas o autistas, y automutilación <sup>16</sup>.

También, los vómitos pueden constituir un síntoma precoz. Físicamente son más rubios, de piel blanca y ojos azules (ambos característica relacionadas con la disminución de la melanina), y tienen un olor desagradable, que ha sido comparado con el del moho o rancio <sup>1</sup>.

Neurológicamente, la mayor parte de los niños tienen hipertonia y reflejos tendinosos exaltados. También pueden sufrir convulsiones y alteraciones electroencefalográficas (EEG) <sup>1</sup>. Además, se han descrito casos de microcefalia posnatal y espasticidad. Entre el 25 % al 75 % de los enfermos presentan crisis epilépticas, en ocasiones se presenta como Síndrome de West <sup>9</sup>.

A pesar de las consecuencias neurológicas evidentes, es importante iniciar inmediatamente la dieta restringida en Phe para evitar que el daño neurológico progrese, ya que muchos pacientes, como los casos descritos, presentan regresión

de algunos de los síntomas, registrando mejoría clínica evidente del estado neurológico <sup>16</sup>.

Otros síntomas propios del padecimiento de la PKU son la piel seca y frecuentes erupciones. El desarrollo físico y la estatura son normales <sup>13</sup>.

### **Posibles causas de la aparición de PKU**

Cuando uno de los padres tiene el gen de PKU, pero no padece la enfermedad, se dice que es portador de la misma. Un portador tiene un alelo normal y un alelo mutado con PKU en cada célula. Si ambos padres son portadores, la probabilidad de que el gen anómalo se transmita a los hijos es de 75%, 25% de los pacientes sufre la enfermedad porque hereda los dos genes defectuosos <sup>12</sup>.

La causa del retraso mental y de las manifestaciones neurológicas está siendo estudiada <sup>1</sup>; sin embargo, se plantea que puede estar relacionada con un efecto tóxico del aumento de Phe y sus metabolitos secundarios en los líquidos corporales durante las primeras etapas de la vida <sup>16</sup>, de importancia crucial en el desarrollo del cerebro <sup>1</sup>.

Por otro lado, algunos autores refieren que la escasa biodisponibilidad de Tyr para la síntesis de proteínas y neurotransmisores en el cerebro, es la causa de la afección neurológica <sup>16</sup>.

Aunque los mecanismos patogénicos no se conocen con exactitud, dentro de las teorías existentes se plantea que los elevados niveles de Phe determinan cambios a nivel de diferentes neurotransmisores, alterando la función cerebral. Esta alteración neurometabólica sería un factor favorecedor para esta encefalopatía epileptógena, sin embargo, el mecanismo exacto sobre el daño neurológico permanece sin aclararse. Se ha sugerido como posible causa una pobre mielinización durante el desarrollo del sistema nervioso central y trastornos en la producción de neurotransmisores <sup>18</sup>.

### **Incidencia**

La PKU se ha descrito en todos los grupos étnicos y su incidencia varía ampliamente en todo el mundo siendo su valor de 1:14.000 recién nacidos vivos <sup>19</sup>.

Alguno de los ejemplos más destacados es que afecta a uno de cada 10.000 nacimientos en los países caucásicos, y presenta la incidencia más alta en el norte de Europa.

Por otra parte, Finlandia tiene la incidencia más baja de Europa con un caso por cada 100.000 nacidos vivos, mientras que Turquía tiene la mayor incidencia con uno de cada 4000 nacimientos debido a la alta consanguinidad dentro de la población <sup>4</sup>.

### **PKU materna**

El síndrome de PKU materna (MPKU) es una embriopatía que ocurre en hijos de madres fenilalaninémicas que no han recibido tratamiento dietético adecuado preconcepcional ni durante la gestación <sup>20</sup>.

El Síndrome Fetal por Hiperfenilalaninemia Materna (SFM) se debe al efecto teratogénico de la Phe en el feto durante el embarazo, aunque este aumento sólo se haya producido en las primeras semanas del embarazo. Este síndrome se caracteriza clínicamente por microcefalia desde nacimiento con o sin retraso mental, abortos de repetición, cardiopatía y malformaciones renales <sup>21</sup>.

Los fetos dependen para la hidroxilación de Phe de la función materna, ya que por inmadurez fetal esta función no se adquiere hasta la semana 26, llegando a alcanzar el doble de niveles normales de Phe <sup>21</sup> (Ver Tabla II, Anexo III).

Los niveles de Phe se consideran teratogénicos y neurotóxicos por encima de 360  $\mu\text{mol/L}$  ( $N < 120$ ) <sup>21</sup>.

Por este motivo las mujeres PKU embarazadas deberán seguir estrictamente un tratamiento dietético y/o farmacológico para mantener niveles de Phe por debajo de 180  $\mu\text{mol/L}$  y evitar las posibles complicaciones teratogénicas en el feto en el periodo preconcepcional o a más tardar antes de las 8 semanas de embarazo <sup>19</sup>.

### **Tratamientos de la PKU**

El tratamiento en la PKU es imprescindible tanto en niños o adultos con dicha enfermedad, como en mujeres embarazadas, con el fin de evitar el daño neurológico irreversible que esta produciría. Tomando como referencia el abordaje dietético, el tratamiento primario de la PKU es la restricción de proteínas de la dieta. Debido a la detección temprana mediante el cribado neonatal, el tratamiento puede iniciarse de

las primeras semanas de vida. La intervención temprana y el cumplimiento de una buena dieta son esenciales para el resultado cognitivo y para reducir el riesgo de complicaciones neurológicas y problemas de conducta en los pacientes con PKU <sup>4</sup>.

La restricción dietética de Phe sigue siendo el pilar del tratamiento para la PKU desde su introducción en 1953 por Bickely <sup>4</sup>. Para evitar cualquier daño neurológico irreversible que resulta del exceso de Phe en sangre y, en consecuencia en el cerebro en pacientes de PKU, la dietoterapia debe comenzar en el período neonatal y permanecer durante toda la vida. Los pacientes con PKU deben limitar estrictamente su ingesta de alimentos ricos en proteínas, como carnes, pescados, huevos y productos lácteos. Otras como patatas, algunos vegetales (como guisantes) se pueden comer, pero sólo en cantidades limitadas (ver Tabla III, Anexo IV). Debido a la severa restricción de la ingesta de proteínas, los pacientes con PKU deben estar suplementados con sustitutos de alimentos médicos que contiene la combinación adecuada de aminoácidos esenciales, vitaminas, minerales y nutrientes <sup>4</sup>.

Aproximadamente el 90% de la ingesta de Phe se convierte en Tyr; por lo tanto, una parte fundamental del tratamiento es la administración de suplementos de Tyr <sup>4</sup>.

En la década de 1970 se creía que la concentración elevada de Phe no tenía ningún efecto perjudicial una vez que el cerebro es totalmente desarrollado. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que la interrupción de la dieta está relacionada con una disminución en el rendimiento escolar en niños y un aumento en conductual y psicosocial problemas en adultos, por lo que la dieta se recomienda durante toda la vida a este tipo de pacientes <sup>4</sup>.

En cuanto al tratamiento farmacológico, y más concretamente en cuanto al cofactor BH<sub>4</sub> o sapropterina, en los pacientes fenilcetonúricos por deficiencia del cofactor BH<sub>4</sub> se ha demostrado una clara eficacia aumentando significativamente la tolerancia de Phe permitiendo a los pacientes relajar su dieta y en algunos casos interrumpir la dieta libre de Phe por completo <sup>4</sup>.

Sin embargo, para el 90% de los pacientes con PKU clásica, (que constituyen aproximadamente el 50-80% de los pacientes detectados por cribado neonatal), la terapia de BH<sub>4</sub> no tiene efectos beneficiosos. Por lo que este tratamiento farmacológico sería beneficioso, pero no para una clara mayoría <sup>4</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN**

Se ha escogido este tema ya que a pesar de los avances y mejoras en la determinación de los defectos congénitos en la actualidad y en que estos cobren mayor importancia (así como la formulación de hipótesis sobre la aparición del daño neurológico), hasta el momento no se sabe con exactitud cómo y cuándo ocurren las lesiones cerebrales en la PKU; por lo que esta enfermedad necesita de una mayor investigación global para poder obtener evidencias científicas que confirmen estas hipótesis.

Además, se pretende mostrar distintas informaciones sobre la posible importancia que puede tener el nivel socioeconómico en el curso de la PKU, aspecto en lo que pocos investigadores se han centrado y que puede ser muy determinante en el análisis de esta enfermedad; así como el papel de la enfermería en el abordaje de problemas derivados de la influencia de este tipo de factores.

Asimismo, y debido al desconocimiento general de la misma entre gran parte de la población, se tiene la necesidad de elaborar una revisión bibliográfica para obtener mayor documentación de la PKU y de su importancia, así como poder mostrar los posibles factores que puedan influir en el curso de la misma.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

- Realizar una revisión bibliográfica sobre los distintos factores que pueden influir en la progresión de la PKU.

### **Objetivos específicos:**

- Obtener mayor información acerca de esta enfermedad desconocida por gran parte de la población y valorar si el nivel socioeconómico de las personas afectadas por PKU influye en el control de la enfermedad.

- Detallar la importancia y eficacia del tratamiento dietético para el control de los síntomas y su necesidad o no de su mantenimiento de por vida.

- Conocer los nuevos tratamientos farmacológicos, su posible combinación con el tratamiento dietético así como su efectividad en los pacientes con PKU.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión bibliográfica entre los meses de marzo y abril de 2016 con el fin de documentarse acerca de la fenilcetonuria, los factores que pueden influir en su desarrollo, así como los distintos tratamientos existentes para la misma.

De esta forma, a continuación se muestran las distintas fuentes de información, palabras clave utilizadas, así como criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Para la realización de la búsqueda se planteó la siguiente pregunta PICO:

<b>P (Paciente o problema)</b>	<b>I (Intervención)</b>	<b>C (Intervención de comparación)</b>	<b>O (Outcomes)</b>
En pacientes que padecen la enfermedad de fenilcetonuria	Factores socioeconómicos, tratamiento dietético y tratamiento farmacológico.		Influencia en el control y evolución de la enfermedad.

### **¿Cómo influyen los factores socioeconómicos, así como el tratamiento dietético y farmacológico en el control y evolución de un paciente con fenilcetonuria?**

Para llevar a cabo esta búsqueda exhaustiva han sido utilizados los siguientes recursos específicos:

- BASES DE DATOS: Biblioteca Cochrane Plus, SciELO, Pubmed, BVS, Cuiden, Dialnet y Enfispo,IBECS, Elsevier, Medigraphic.

-BUSCADORES: Google. Google académico.

-PÁGINAS EN SALUD: Portal de salud – JCYL, Asociación Española de Pediatría, Universidad Nacional del Nordeste-Facultad de Medicina, CRE Enfermedades Raras Burgos.

Formulada la pregunta PICO y para completar los enunciados de búsqueda se ha utilizado lenguaje controlado, con los términos o descriptores, ya sean MeSH o DeCS para encontrar resultados específicos. Para unir estos términos y reducir el número de documentos disponibles sobre el tema, se usó el operador booleano

“AND”. Con estos elementos se procedió a crear diferentes combinaciones de búsqueda:

<b>MeSH</b>	<b>DeCS</b>
Fenilcetonuria	<i>Phenylkethonury</i>
Fenilcetonuria implicaciones	<i>Implications phenylkethonury</i>
Fenilcetonuria AND dieta	<i>Phenylkethonury AND diet</i>
Retraso mental AND fenilcetonuria	<i>Mental retarded AND phenylkethonury</i>
Fenilcetonuria AND tratamiento	<i>Phenylketonuria) AND treatments</i>
Nutrición AND fenilcetonuria	<i>Nutrition AND phenylkethonury</i>
Fenilcetonuria AND caso clínico	<i>Phenylkethonury AND clinical case</i>
Fenilcetonuria AND gestación	<i>Phenylkethonury AND pregnancy</i>
Sapropterina AND fenilcetonuria	<i>Sapropterin AND phenylkethonury</i>
Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa	<i>Phenylalanine hydroxylase deficiency</i>
Prueba del talón	<i>Hell prick test</i>
Fenilcetonuria AND pacientes	<i>Phenylkethonury AND patients</i>
Tamiz AND neonatal	<i>Screening AND neonatal</i>
Fenilcetonuria materna	<i>Maternal phenylkethonury</i>
Fenilcetonuria AND diagnóstico	<i>Phenylkethonury AND diagnosis</i>
Sistema nervioso central AND nutrición	<i>Central nervous system AND nutrition</i>
Fenilcetonuria AND países	<i>Phenylkethonury AND countries</i>
Fenilcetonuria AND factores socioeconómicos	<i>Phenilketonury AND Socioeconomic factors</i>
Fenilcetonuria AND nivel socioeconómico	<i>Phenylkethonury AND socioeconomic level</i>
Factores de riesgo AND fenilcetonuria	<i>Risk factors AND phenylketonury</i>
Fenilcetonuria AND aspectos demográficos	<i>Phenylkethonury AND demographic aspects</i>
Actualidades AND tratamiento en fenilcetonuria	<i>Current affairs AND phenilketonury treatment</i>
Psicología AND nutrición	<i>Psychology AND nutrition</i>
Fenilcetonuria AND respuesta de tetrahydrobiopterina	<i>Phenylketonuria AND tetrahydrobiopterin response</i>

### Criterios de inclusión

- Artículos que tratasen sobre “influencia de factores socioeconómicos o tratamiento dietético y farmacológico en PKU”.

- Estudios con humanos.
- Artículos en español, inglés o portugués.
- Artículos de 10 años de antigüedad, sin embargo en algunos casos se amplió por la relevancia de la información de los mismos.

#### Criterios de exclusión

- Artículos en otro idioma distinto al español, inglés o portugués.
- Estudios con animales.
- Artículos de más de 10 años.



#### Resultados de la búsqueda

##### GOOGLE ACADÉMICO

-“Fenilcetonuria implicaciones”- se obtuvieron 827 resultados y se escogió 1 resultado. En esta búsqueda, por la relevancia de la información del artículo, no se aplicó filtro para acotar los años.

-“Actualidades AND tratamiento en fenilcetonuria”- se obtuvieron 1370 resultados. Se aplicaron filtros (>2011) y se obtuvieron 569 de los que se escogió 1.

##### SciELO

En todas las búsquedas de SCIELO se aplicaban los filtros de texto completo y <10 años. De esta forma:

- “Fenilcetonuria AND dieta”, se encontraron 16 resultados de los que se escogió 1.
- “Retraso mental AND fenilcetonuria”, se encontraron 6 resultados de los que se escogió 1.
- “Fenilcetonuria AND caso clínico”, se encontraron 2 resultados de los que se escogió 1.
- “Fenilcetonuria AND gestación”, se obtuvieron 3 resultados y se escogió 1.
- “Fenilcetonuria AND pacientes”, se obtuvieron 12 resultados y se escogieron 2.
- “Tamiz AND neonatal”, se obtuvieron 21 resultados de los cuales se escogió 1.
- “Fenilcetonuria materna”, se obtuvieron 5 resultados y se escogió 2.
- “Fenilcetonuria AND diagnóstico”, se encontraron 36 resultados y se escogió 1.
- “Psicología AND nutrición” se obtuvieron 29 resultados y se escogió 1.
- “Fenilcetonuria AND países” se encontraron 7 resultados y se escogió 1.
- “Fenilcetonuria AND nivel socioeconómico” se obtuvieron tres artículos de los que se escogieron 2.
- “Fenilcetonuria AND aspectos demográficos” se obtuvo y se escogió 1 resultado.

Sin embargo, por la relevancia de la información, en uno de los dos artículos encontrados a partir de “Fenilcetonuria AND pacientes” no se aplicó filtro para acotar los años de antigüedad del artículo. Lo mismo ocurrió en la búsqueda de los dos artículos de “Fenilcetonuria materna”, en la búsqueda de “Fenilcetonuria AND países” así como en la de “Psicología AND nutrición”.

## PUBMED

- “Phenylketonuria AND treatments” –se obtuvieron 1006 artículos. Se aplicó filtro (free full text y <10 años) y se obtuvieron 68 de los que se escogió 1.

- “Socioeconomic factors phenilketonury” se obtuvieron 94 resultados. Se aplicaron filtros ( humans y < 10 años) y se encontraron 23, de los que se escogió 1.
- “Risk factors AND phenylketonury” con filtros (<5 años) se obtuvieron 21 resultados de los que se escogió 1.
- “Phenylketonury AND countries” se obtuvieron 167 resultados y se aplicaron filtros (free full text, humans y <10 años) y se encontraron 13 de los que se escogió 1.
- “Phenylketonuria AND tetrahydrobiopterin response”, se aplicaron filtros (humanos y <10 años) y se obtuvieron 53 resultados de los que se escogió 1.

#### BVS CUBA

- “Nutrición AND fenilcetonuria”, se encontraron 11 resultados de los que se escogió 1. En esta búsqueda no se aplicó filtro para acotar los años y se escogió por su relevancia.

#### LILACS

- “Fenilcetonuria AND tratamiento”, se obtuvieron 28 resultados y se escogió 1.
- “Fenilcetonuria materna” se obtuvieron 13 resultados de los que se escogió 1.
- “Sistema nervioso central AND nutrición” se encontraron 511 resultados. Aplicando filtro de año 2009 y texto disponible se encontraron 14 de los que se escogió 1.

#### BIBLIOTECA COCHRANE

- “Sapropterina AND fenilcetonuria” se encontró 1 resultado y se escogió 1 resultado.
- “Fenilcetonuria” se obtuvieron 4 resultados, de los que se escogió 1.

## **Análisis de los resultados**

De acuerdo con los criterios de inclusión, en la búsqueda de los artículos se ha aplicado el filtro para acotar hasta 10 años la información encontrada; sin embargo, seis de los artículos escogidos, a pesar que no cumplían dicho criterio, se han seleccionado por su relevancia.

Asimismo, además de los artículos encontrados en las distintas bases de datos anteriormente mostradas, se ha recurrido a otras páginas de salud como han sido: Asociación española de Pediatría, Portal de Salud de Castilla y León, Universidad Nacional del Nordeste o CRE Enfermedades Raras Burgos, de las que se han extraído cuatro del total de los artículos. También se recurrió a revistas como *Genetics in Medicine* de la que se extrajo otro artículo.

De esta manera, a partir de las anteriores bases de datos añadiendo, se extraen los 28 artículos que cumplen los criterios de inclusión, que junto con los cinco anteriormente mencionados, suman un total de 33 y son los que se utilizan para la realización de la revisión bibliográfica.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Factores socioeconómicos

Se ha demostrado que los factores socioeconómicos que afectan a los pacientes con PKU tienen una indudable influencia sobre el desarrollo y evolución de la misma. A primera vista, no parece un tema preocupante, pero se ha observado exactamente lo contrario, pues estos factores influyen en el acceso y cumplimiento de los distintos tratamientos indicados en la PKU y, en consecuencia, en la aparición de síntomas que, en este caso, son irreversibles y muy dañinos para el paciente <sup>20</sup>.

Para evitar los daños que produce la enfermedad, es imprescindible la implantación de programas sanitarios dirigidos a la detección de esta enfermedad y de esta forma poder imponer medidas de prevención de la forma más temprana posible. Así, el establecimiento de un programa de diagnóstico prenatal (cribado neonatal) no debe depender de factores externos sino únicamente de su eficacia, tanto desde el punto de vista científico como socio-económico, sin embargo esto está inevitablemente ligado a los recursos económicos del país <sup>20</sup>.

El debate sobre la importancia de la realización del cribado neonatal en los países desarrollados está obsoleto; de hecho parece haber una tendencia a la detección de un número mayor de enfermedades, como ocurre actualmente con la espectrometría de masas en tándem. Sin embargo, en los países del Tercer Mundo, aún se sigue planteando y cuestionando la necesidad de realizar un cribado neonatal, debido a la carencia de recursos disponibles y que la aparición de las enfermedades metabólicas es raro. Esto quiere decir que la situación económica y social influye notablemente en los programas sanitarios de los distintos países y en concreto en el diagnóstico neonatal, siendo algo obvio y férreamente establecido e implantado en los países desarrollados y algo aún en proceso en los subdesarrollados <sup>20</sup>.

Otro de los aspectos sobre el que la situación socioeconómica de un paciente con PKU tiene una influencia notable es la alimentación, un aspecto muy relevante para poder evitar el retraso mental que tanto caracteriza a la PKU y otros síntomas que lo acompañan. Se ha demostrado la importancia de la situación familiar, del modo, estilo y calidad de vida, economía y hábitat en el mantenimiento de una dieta equilibrada durante el embarazo de pacientes con PKU, así como también, de la existencia de fenómenos sociales que repercuten en el estado nutricional, como los

tabúes alimentarios, que pueden contribuir de forma positiva en el estado nutricional, aunque la mayoría lo hacen de forma perjudicial. Por ello, el tratamiento psicológico y la educación alimentaria y nutricional dirigida a los pacientes con PKU es imprescindible sobre todo, no solo a la futura madre, sino al entorno social familiar en que vive y desarrolla su embarazo. En este caso, se establece una relación entre bajo nivel de riqueza del país, y por tanto de nivel socioeconómico más bajo, con mayor número de personas afectadas por la PKU. Esto es debido a la carencia de recursos y de programas de diagnóstico en marcha. Lo que evidencia que en los países donde hay carencia de estas pruebas, los niveles de esta enfermedad sean mayores <sup>22</sup>.

Asimismo, existen dificultades en el cumplimiento de la dieta, debido a factores que pueden estar asociados a la interrupción de la misma, como la situación económica debido a los altos costos de los alimentos especiales, y al desconocimiento de la información en cuanto a la enfermedad y la dieta. Por lo que se puede correlacionar el nivel socioeconómico bajo y la dificultad en cuanto a la adherencia al tratamiento dietético <sup>23,24</sup>.

Por otro lado, también se describe la importancia de la influencia de factores lingüísticos, psicosociales, económicos, educativos y culturales en el cumplimiento del tratamiento, asociando un peor control metabólico de la PKU en pacientes inmigrantes que en pacientes nativos. En algunos casos, pudiendo llegar a ser consecuencia de un déficit en la atención sanitaria. De ahí, la importancia de un seguimiento de la enfermedad y de estos pacientes por parte del personal de enfermería <sup>24</sup>.

Además de influir sobre el tratamiento dietético indicado, la situación socioeconómica de las familias de pacientes fenilcetonúricos coincide con la presencia de menor cantidad de síntomas, fruto del mejor control de la enfermedad. De modo que se observa otra posible relación entre el estatus socioeconómico con un mejor rendimiento en el coeficiente intelectual, probablemente por estar asociado a un mejor control de los niveles de Phe en sangre. Sin embargo, también podría estar relacionado con otros factores, como las características del entorno educacional o la capacidad de respuesta de los padres <sup>25</sup>. La posibilidad de un mejor rendimiento en los pacientes con una mejor situación socioeconómica familiar, demuestra la contribución de este factor a la capacidad intelectual y explica la

existencia de una relación entre los niños con PKU de familias con nivel socioeconómico más alto con niveles más altos de CI comparados con los de clases sociales más bajas, lo que también demuestra el papel del tratamiento en la prevención del retraso mental, así como la influencia de la situación socioeconómica en el desarrollo cognitivo de estos pacientes y en el control de la enfermedad <sup>26</sup>.

Además de los factores nombrados anteriormente, también se asocia el nivel educacional como factor de riesgo en el control de esta enfermedad. Los datos de educación y la situación económica de los padres son relevantes ya que en los estudios se observa una posible asociación entre bajos ingresos, nivel de educación bajo de los padres y la afectación motora de los niños. Estos resultados refuerzan la necesidad de un cuidado integral y permanente, incluyendo el servicio de la educación social y la salud, con el objetivo de disminuir los riesgos para la salud que podrían producir el bajo nivel de educación y los ingresos familiares <sup>27</sup>.

Es decir, que en resumen, el contexto psico-socio familiar influye significativamente en el estado nutricional de las personas con PKU. Así, se pueden reconocer y afirmar claras relaciones entre un bajo nivel socioeconómico y:

- peores atenciones sanitarias y por tanto mayor aparición de los síntomas.
- un peor desarrollo cognitivo y motor.
- un peor CI y por tanto peor rendimiento escolar.
- mayor incumplimiento de la dieta.

De modo que, el desconocimiento de la enfermedad, un nivel socioeconómico bajo, ingresos bajos o bajo nivel de estudios parecen relacionarse directamente con un peor control de la enfermedad, representada por afectación motora, retraso mental o niveles disminuidos en el CI de los pacientes. A todo ello se suma la ausencia de un tratamiento dietético y farmacológico, ya que las dificultades económicas o la pobre atención médica y la desinformación impedirían a estas familias acceder a los tratamientos.

Estos resultados sugieren que el acceso a los servicios de interpretación, la búsqueda y comprensión del entorno socio-cultural, así como la comunicación informativa es fundamental para la familia que se incluye en este perfil a la hora de tratar enfermedades como la PKU, por lo que es en situaciones como esta donde el

papel de la enfermería sería fundamental y cobraría una gran importancia produciendo un impacto muy positivo sobre el paciente.

Lo que está claro, es que todos estos aspectos no están del todo cerrados y deberían ser objeto de mayores análisis por parte de los responsables de la sanidad.

### **Tratamiento dietético**

En un principio se pensó que en los pacientes con PKU, llegada una cierta etapa de desarrollo, ya no era necesario continuar con una dieta restringida en Phe; sin embargo los resultados obtenidos mostraron lo contrario <sup>28</sup>. Se observó que es posible detener el retraso mental con un control estricto de la dieta de los pacientes siendo esta mínima en Phe. Uno de los estudios encontrados, demuestra que coincide que las personas tratadas con este tipo de dieta no presentan posteriormente ningún tipo de síntoma ni afección, mientras que en el caso contrario, la mayoría sufren retraso mental de distinto nivel; viendo que el CI es mucho mayor en los pacientes que siguen el tratamiento dietético que en aquellos que lo abandonan <sup>28</sup>.

Asimismo, se muestra que el abandono de la dieta aun siendo adulto provoca una regresión de las capacidades mentales y la aparición de síntomas como depresión o ansiedad <sup>7</sup>, de forma que, aunque una persona ya esté afectada por síntomas derivados de la PKU, al recibir una restricción de Phe en su dieta, presenta una mejora considerable de sus síntomas. Por ello, es recomendable mantener un tratamiento dietético de por vida <sup>5,13</sup>.

Esto confirma el hecho de que cuanto antes se comience con una dieta restringida en Phe, menor es la incidencia de afecciones posteriores como puede ser el síndrome de West secundario. Se considera que el tratamiento es efectivo para la prevención del daño neurológico si se inicia en los primeros meses de vida, ya que después del primer año se asocia a un retraso mental moderado o severo en un 84% de los casos. Este cumplimiento estricto de la dieta produce verdaderos beneficios en la función motora y cognitiva, en la conducta, en la función ejecutiva, así como una disminución de las alteraciones óseas, ya que también contribuye a la normalización de los niveles de calcio afectados por la PKU <sup>2</sup>; además de que el

abandono temprano de dicha dieta afecta al CI pudiendo haber problemas neurológicos en etapas futuras <sup>5,13,28</sup>.

La dieta es de naturaleza muy restrictiva, y los suplementos utilizados tienen sabor y olor desagradables. Debido a esto, se observa que un 75% de los pacientes con PKU no cumplen con el tratamiento. Así, se reafirma la relevancia del mantenimiento de por vida de una alimentación restrictiva y de los problemas que puede generar su abandono. También preocupa la dificultad en la adherencia terapéutica que se observa en gran cantidad de pacientes, con los riesgos que esto conlleva <sup>5,13,28</sup>.

Por otra parte, y en cuanto a las necesidades energéticas, se quiere reseñar que el paciente fenilcetonúrico tiene los mismos requerimientos que una persona que no esté afectada por la enfermedad; solo hay que modificar la calidad y cantidad de la proteína que debe ingerir, tratando de utilizar fuentes naturales bajas o libres de Phe; de esta forma, se prohíbe la proteína de origen animal, ya que es rica en Phe. También se administran alimentos con escaso contenido en proteínas como son vegetales, frutas y viandas para que suministren el pequeño aporte de Phe que deben recibir los pacientes para poder subsistir con un crecimiento y desarrollo normal <sup>5,28</sup>. De esta forma, para disminuir los niveles de Phe, los pacientes con PKU suspenden la ingesta de proteínas de alto valor biológico (PAVB), pues son las que mayor cantidad de Phe contienen. Sin embargo, esta suspensión debe compensarse con productos proteicos sin Phe pero enriquecidos con Tyr, grasas, vitaminas y micronutrientes. Asimismo, aquellas personas que padecen formas benignas de la enfermedad podrán continuar con una dieta normal, mientras que aquellos que tienen una forma más grave no pueden pasar de 2-6 g de PAVB <sup>21</sup>.

Por otra parte y basándose en el contenido proteico de la dieta, se demostró que la administración de proteína hidrolizada libre de Phe provoca una disminución de los valores de Phe en sangre, por lo que se recomienda el uso indispensable de fórmulas especiales libres de Phe para asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo de paciente fenilcetonúrico <sup>29</sup>.

Aparte de evitar niveles elevados en sangre de Phe, entre los objetivos de la dieta para una persona que padece PKU, también está el de aportar cantidades suficientes de la misma, ya que una carencia excesiva también podría traer consigo problemas como un retraso del crecimiento, retraso de la edad ósea o infecciones de repetición entre otros, por lo que para completar la dieta proteica de estos pacientes,

se les administra el producto PKU, (que es un hidrolizado de proteínas de origen industrial) una fórmula especial libre de Phe, la cual actúa como una “proteína de alta calidad.” Además este producto está enriquecido con Tyr, aminoácido insuficiente en estos pacientes por la deficiencia de PAH. Por último, y afinando aún más en la dieta y en la calidad y cantidad de sus distintos componentes, se observa que en cuanto a las grasas, y al ser la dieta de los pacientes con PKU baja en ácidos grasos esenciales y pobre en colesterol, es necesario suplementarlos. Se ha visto que la utilización de suplemento de aceite de pescado para compensar la carencia de proteína animal de la que están privados es positivo para así poder obtener ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en su alimentación que daría lugar a mejoras en las funciones visuales, motoras, de coordinación e incluso en la memoria y aprendizaje. Lo que afirma que un suplemento graso de este tipo es muy beneficioso en pacientes con esta enfermedad <sup>5,29</sup>.

Por último y en lo que se refiere a hidratos de carbono, la recomendación nutricional es similar a la de las personas sanas (55%-60%), pero es imprescindible en la PKU ya que estos estimulan la secreción de insulina que produce una mejora en la síntesis de proteínas <sup>29</sup>.

### **Nuevas herramientas terapéuticas**

En cuanto a las nuevas herramientas terapéuticas en el tratamiento de esta enfermedad se ha encontrado el uso del glicomacropéptido (GMP). Este es una proteína intacta que contiene cuatro aminoácidos indispensables en pacientes con PKU (histidina, leucina, triptófano y Tyr); lo que significa que los alimentos que se fabriquen a partir del GMP deben complementarse con estos aminoácidos <sup>30</sup>.

Algunos estudios afirman que el suplemento con los aminoácidos limitantes al GMP es una alternativa beneficiosa y segura en vez del uso de las fórmulas de aminoácidos; por lo que el GMP supondría una nueva línea de investigación para mejorar tanto la palatabilidad como la variedad del tratamiento dietético limitada en Phe.

Por otra parte, los aminoácidos de cadena larga, al igual que la Phe, también poseen el mismo sistema transportador para entrar en el cerebro, por lo que estos compiten con la Phe bloqueando su paso al cerebro y en consecuencia, disminuyendo su

neurotoxicidad. Además, las concentraciones elevadas de Tyr y triptófano (aminoácidos de cadena larga) mejoran el metabolismo de los neurotransmisores.

Los aminoácidos de cadena larga pueden mejorar el desarrollo cognitivo y la calidad de vida en este tipo de pacientes y pueden ser una solución en cuanto a la falta de adherencia al tratamiento dietético característico; son una alternativa terapéutica, pero se necesitan más estudios sobre este tema para poder generalizar estas recomendaciones.

De esta forma se concluye que a pesar de que todos estos tratamientos terapéuticos son novedosos y cuanto menos prometedores para pacientes con PKU, todos ellos se encuentran aún en estudio, por lo que no se puede confirmar que su utilidad sea totalmente fructífera y beneficiosa. Estas nuevas herramientas podrían mejorar la adherencia terapéutica, aspecto que sería muy importante en un tratamiento dietético que fracasa en ocasiones por la escasez de la misma o la palatabilidad de la dieta.

De igual manera, estos nuevos descubrimientos todavía en estudio, abren un halo de esperanza para pacientes con PKU y con necesidades nutricionales especiales de por vida.

Sorprende en gran medida el amplio espectro de afecciones y problemas futuros que provoca la PKU y se muestra la necesidad de abrir nuevas líneas de investigación para conocer más sobre las posibles “lagunas” que pueda dejar el tratamiento dietético con el fin de mejorarlo y dar una calidad de vida y de salud mayor a este tipo de pacientes <sup>30</sup>.

A partir de toda la información anterior se concluye que la dieta parece ser efectiva en el tratamiento de los pacientes con PKU por la disminución en los niveles de Phe y en el aumento de la tolerancia a proteínas que produce. Asimismo, la dieta poco palatable con sabor y olor poco agradables dificulta en algunos casos su cumplimiento estricto, aspecto que inquieta enormemente.<sup>5,29</sup>

De esta manera, se puede llegar a una misma idea: que la dieta de forma prenatal y postnatal no es suficiente, sino que es necesario mantenerla de por vida ya que un abandono de la misma o una falta de adherencia en cualquier etapa de la vida, produciría daños inmediatos y se aporta el dato de la gran importancia que tienen las personas que se encuentran alrededor de los pacientes con PKU brindando apoyo

emocional y social de forma que repercute en que el tratamiento dietético anteriormente descrito sea fructífero <sup>5,29</sup>.

### **Tratamiento farmacológico**

Se observa que para los pacientes, el cumplimiento riguroso y de por vida de la dieta baja en Phe representa una carga que muchas veces dificulta su seguimiento debido a que los productos desarrollados no son del todo palatables.

Todo esto resulta en un aumento del interés por encontrar sustitutos proteicos bajos en Phe o que hagan que el tratamiento dietético sea menos estricto. Por ello, investigar sobre las nuevas alternativas al tratamiento dietético y mejorar la composición de los productos de alimentación ha sido el objetivo de diversas investigaciones en los últimos años <sup>18</sup>.

Se encontraron ensayos y estudios que evidencian el efecto de la sapropterina en la disminución de los niveles de Phe en sangre y el aumento en la tolerancia proteica en pacientes fenilcetonúricos gracias a ella <sup>9,28,29,31</sup>, pudiendo incluso (los pacientes respondedores) doblar o normalizar su ingesta proteica <sup>21</sup>. Este medicamento, administrado a dosis entre 10 y 20 mg/kg/ día controla en algunos pacientes los niveles sanguíneos de Phe <sup>29</sup>, pero este hecho no quiere decir que haya que olvidarse del tratamiento dietético, sino que este sea menos restrictivo, y así, producir una mejora en la calidad de vida del paciente <sup>28</sup>. De esta forma, se confirman los efectos beneficios de la sapropterina en pacientes con PKU respondedores a la misma ya que esta no produce ningún tipo de efecto adverso a corto plazo <sup>28</sup>. El principal problema es encontrar una dosificación óptima de la misma en función de edades o circunstancias especiales <sup>31</sup>. Sin embargo, no existen evidencias claras de sus efectos y utilidad a largo plazo <sup>28</sup>, por lo que, a falta de estudios de seguridad, su utilización no está autorizada durante el embarazo pero sus grandes beneficios hacen que ya se utilice de forma esporádica en esta situación <sup>21</sup>.

A partir de todo esto, se expone la necesidad de todos los pacientes que sufren PKU de someterse a las pruebas de sensibilidad a la BH<sub>4</sub>, ya que en caso de ser

respondedor, su administración puede producir una reducción considerable de los niveles de Phe en sangre <sup>32</sup>.

Además de esto, se muestra que los pacientes que sí son sensibles a dihidrocloruro de sapropterina (que son respondedores) necesitan también de un tratamiento dietético. Aún se necesitan mayores evidencias de la efectividad del tratamiento dietético en combinación con sapropterina en cuanto a la disminución de Phe en sangre. Por lo que el verdadero impacto en la calidad de vida y estilo de vida debe ser investigado, de forma que también se desconoce una verdadera evidencia científica que demuestre que la combinación del tratamiento dietético y el farmacológico (sapropterina) sea favorable para los pacientes con PKU <sup>33</sup>.

Por último, y atendiendo a lo anteriormente señalado, en todos los artículos que hablan sobre el tratamiento farmacológico y más concretamente de la BH<sub>4</sub> (sapropterina), se muestran los beneficios y mejoras que esta medicación produce en cuanto a la reducción de los niveles de Phe en sangre e incluso en el aumento a la tolerancia a proteínas. Sin embargo, sus efectos no están del todo claros, y uno de los aspectos que es común en toda la documentación obtenida sobre este tratamiento farmacológico, es la necesidad de mayor investigación y estudios sobre ello, ya que se carece de datos que demuestren una efectividad total, segura y clara como para introducir esta medicación en los protocolos de tratamiento de estos pacientes.

## CONCLUSIONES

-Los factores socioeconómicos de los pacientes afectados por fenilcetonuria tienen una influencia significativa en la progresión y el mantenimiento de la enfermedad debido a la relación que parece tener con el control metabólico o el acceso a recursos. Sin embargo, y debido a la carencia de estudios socioeconómicos, este tema debe ser investigado y estudiado en profundidad para poder hacer afirmaciones concluyentes.

- Se ha observado relación entre la mala situación socioeconómica de un paciente con fenilcetonuria y un mal control de su enfermedad (y por tanto, aumento de los síntomas característicos). Es en estos casos donde la atención de enfermería sería imprescindible; de esta forma, se valora como útil y necesario demostrar mayores evidencias de esta relación, a fin de poder establecer posibles programas sanitarios de intervención en los que la actuación de enfermería desempeñaría un importante papel en el seguimiento y la educación sanitaria de estos pacientes.

- Debido a que no existe una clara unanimidad entre las distintas causas que provocan fenilcetonuria y la aparición de sus síntomas, se debe realizar una mayor investigación de la fisiopatología de la misma y su relación con las variaciones genéticas, neurológicas y de comportamiento.

- Parece que el tratamiento dietético frena la progresión de los síntomas de estos pacientes, y que su abandono es perjudicial, pudiendo desarrollar de nuevo síntomas característicos de la enfermedad, por lo que el mantenimiento de una dieta de por vida parece ser indispensable. De esta forma, encontrar alternativas de tratamiento no dietético o farmacológico es un desafío, siendo necesario mayores evidencias científicas que demuestren la efectividad real de los distintos tratamientos y la posibilidad de aplicar una dieta menos estricta en casos de respuesta al tratamiento farmacológico por parte de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rivas Canino M de los M, Cáceres Diéguez A, Mora Pacheco N, Rivas Campo G. Fenilcetonuria: Bases moleculares e implicaciones sociales. MEDISAN [internet] 2003 [acceso 4 de Marzo del 2016]; 7(2): [89-99]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7\\_2\\_03/san12203.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7_2_03/san12203.pdf)
2. Álvarez Paneque, O., Galcerán Chacón, G., de Zayas Galcerán, T., Velasco Peña, D. Y., Martínez Ramírez, R., & Ochoa Roca, T. Z., *et al.* Evaluación del estado de salud en pacientes con fenilcetonuria. Rev Cubana Pediatr. [internet] 2013 [acceso 6 de Marzo del 2016]; 85 (3): [320-329]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003475312013000300006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475312013000300006&lng=es)
3. Jiménez-Pérez MO, Gómez-Garza G, Ruiz-García M, Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Vela-Amieva M. Resonancia magnética nuclear de encéfalo en pacientes con fenilcetonuria diagnosticada tardíamente. Acta pediátrica de México. [internet] 2015 [acceso 6 de Marzo del 2016]; 36(1): [09-17]. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-23912015000100003&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912015000100003&lng=es&tlng=es)
4. Al Hafid N, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. Transl Pediatr. [internet] 2015 [acceso 10 de Marzo del 2016]; 4(4). Disponible en: <http://tp.amegroups.com/article/view/8125/8920>
5. Marcos Plasencia, L.M. Manual de Soporte Alimentario, Nutricional y Metabólico de la Fenilcetonuria en Cuba. Rev Cubana Pediatr. [internet] 2006 [acceso 14 de Marzo del 2016]; 65(2):[88-9]. Disponible: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---off-0nutricin--00-0----0-10-0---0---0direct-10---4-----0-11--11-es-50---20-about---00-0-1-00-0-0-11-1-0utfZz-8-00&a=d&cl=CL1&d=HASHa44dc9326613e84b13a250.10>
6. Ramírez-Farías C, Pérez-Andrade ME, Isabel Ibarra-González C, Vela-Amieva M. Controversias en la clasificación de las hiperfenilalaninemias. Propuesta de unificación. Acta Pediátrica de México. [internet] 2007 [acceso 15 de Marzo del 2016]; 28(6):[261-269]. Disponible en:

[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492014000100006](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492014000100006)

7. González Muñoz Y, Palomino Camargo C, Pérez Sira E, Mahfoud Hawilou A. Terapias nutricionales novedosas y otros enfoques utilizados en el tratamiento de pacientes con fenilcetonuria. Actualización en Nutrición. [internet] 2013 [acceso 2 de abril del 2016]; 14 (3); [211-227]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112012000500043&lang=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112012000500043&lang=pt)

8. Mitchell John J, Trakadis Yannis J, R Scriver C. Phenylalanine hydroxylase deficiency. Genetics in Medicine. [internet] 2011 [acceso 22 de Marzo del 2016]; 13 [697-707]. Disponible en: <http://www.nature.com/gim/journal/v13/n8/full/gim2011114a.html>

9. Rasner M, Vomero A, Varacchi C, Peluffo G, Giachetto G, Kanopa V. Fenilcetonuria: Descripción de un caso clínico. Arch. Pediatr. Urug. [internet] 2014 [acceso 22 de abril del 2016]; 85(1): [28-33]. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492014000100006&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492014000100006&lng=es)

10. Centro de Referencia Estatal Enfermedades Raras. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: [http://www.creenfermedadesraras.es/creer\\_01/documentacion/boletindigitalcreer/newsletter\\_2013/news\\_agosto/editorial\\_ago/index.htm](http://www.creenfermedadesraras.es/creer_01/documentacion/boletindigitalcreer/newsletter_2013/news_agosto/editorial_ago/index.htm)

11. Benítez V, San Julián E, Rodríguez M. Fenilcetonuria: A propósito de dos pacientes. Arch. Pediatr. Urug. [internet] 2001 [acceso 5 de Abril del 2016]; 72(4): [293-7]. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492001000400010&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492001000400010&lng=es)

12. Pereda-Torales L, Calcáneo-García JA, Enríquez-Torrecilla R, Badillo-Báez Elva M, Soler-Huerta E. Diagnosis of phenylketonuria by newborn screening. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [internet] 2008 [acceso 18 de Abril del 2016]; 65(4): [290-6]. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462008000400007&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462008000400007&lng=es)

13. Torres-Sepúlveda MR, Martínez-de Villarreal LE, Esmer C, González-Alanís R, Ruiz-Herrera C, Sánchez-Peña A, Mendoza-Cruz JA, Villarreal-Pérez J.Z. Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México. *Salud Pública Méx.* [internet] 2008 [acceso 28 de Marzo del 2016]; Vol. 50(3):[200-6]. Disponible en: <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=002168>
14. Portal de salud de Castilla y León. Junta de Castilla y León. Detección precoz de enfermedades congénitas. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/ciudadanos/es/protege-salud/salud-infantil/deteccion-precoz-enfermedades-congenitas>
15. Álvarez Fumero R. Síndrome de fenilcetonuria materna. *Rev. Cubana Obstet. Ginecol.* [internet] 2003 [acceso 5 de Marzo del 2016]; 29(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2003000300008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2003000300008&lng=es)
16. Sánchez-Peña A, Martínez-de Villarreal L, Arteaga-Alcaraz G, Torres-Sepúlveda R, Marroquín-Escamilla AR, Abrego-Moya Valdemar, et al. Secuelas neurológicas en tres pacientes con fenilcetonuria clásica diagnosticada tardíamente. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [revista en Internet]. 2008 [acceso 5 de Abril del 2016]; 65(3): [191-5]. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462008000300005&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462008000300005&lng=es)
17. Garófalo Gómez N, Gómez García AM, Vargas Díaz J, Novoa López L. Repercusión de la nutrición en el neurodesarrollo y la salud neuropsiquiátrica de niños y adolescentes. *Rev Cubana Pediatr* [internet] 2009 [acceso 13 de Marzo del 2016] 81(2): .Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol81\\_2\\_09/ped08209.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol81_2_09/ped08209.htm)
18. González Muñoz Y, Palomino Camargo C, Pérez Sira E, Mahfoud Hawilou A. Terapias nutricionales novedosas y otros enfoques utilizados en el tratamiento de pacientes con fenilcetonuria. *Actual. nutr;* [internet] 2013 [acceso 23 de Marzo del 2016]; 14(3): [211-227]. Disponible en: [http://www.revistasan.org.ar/pdf\\_files/trabajos/vol\\_14/num\\_3/RSAN\\_14\\_3\\_211.pdf](http://www.revistasan.org.ar/pdf_files/trabajos/vol_14/num_3/RSAN_14_3_211.pdf)

19. Peredo P, Raimann E, Cataldo X, Gallardo S, Cornejo V. Síndrome de fenilketonuria materna, un nuevo desafío para Chile. *Rev. chil. nutr.* [internet] 2010 [acceso 25 de Marzo del 2016]; 37(1): [111-7]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182010000100011&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182010000100011&lng=es)
20. Moura de Souza CF, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciênc. saúde coletiva*. [internet] 2002 [acceso 28 de Marzo del 2016]; 7(1): [129-137]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232002000100012&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232002000100012&lng=en)
21. Arrieta Blanco F, Bélanger Quintana A, Vázquez Martínez C, Martínez Pardo M. Importancia del diagnóstico precoz de fenilcetonuria en la mujer y del control de los niveles de fenilalanina en la gestación. *Nutr. Hosp.* [internet] 2012 [acceso 16 de Marzo del 2016]; 27(5): [1658-61]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112012000500043&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112012000500043&lng=es)
22. Fuillerat A. Psicología y nutrición en el desarrollo ontogenético en la edad infanto-juvenil. *Nutr. Hosp.* [internet] 2004 [acceso 27 de Marzo de 2016]; 19(4):[209-224]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112004000400003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112004000400003&lng=es)
23. Figueiró-Filho EA, Antunes Lopes AH, de Almeida Senefonte FR, Gonçalves de Souza VJ, Botelho CA, Duarte G. Fenilcetonúria materna: relato de caso. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [internet] 2004 [acceso 13 de Marzo del 2016]; 26(10): [813-817]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032004001000009&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004001000009&lng=en)
24. Stockler S, Moeslinger D, Herle M, Wimmer B, Ipsiroglu OS. Cultural aspects in the management of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* [internet] 2012 [acceso 3 de Marzo del 2016]; 35(6):[1147-52]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358739>

25. Cusin Lamônica DA, Germano Gejão M, Anastácio-Pessan FL. Fenilcetonúria e habilidades de leitura e escrita. Rev. CEFAC. [internet] 2012 [acceso 15 de Abril del 2016]; 17(1):[143-150]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-18462015000100143&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-18462015000100143&lng=en)
26. Spínola Castro IP, Martins Borges J, Alves Chagas H, Tibúrcio J, Pimenta Starling AL, Burle de Aguiar MJ. Relação entre níveis de fenilalanina, inteligência e condição socioeconômica de pacientes com fenilcetonúria. J. Pediatr. (Rio J.) [internet] 2012 [acceso 18 de Abril del 2016]; 88(4):[353-6]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572012000400013&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572012000400013&lng=en)
27. Amorim T, Boa-Sorte N, Leite M. E, Acosta AX. Aspectos clínicos e demográficos da fenilcetonúria no Estado da Bahia. Rev. paul. pediatr. [Internet]. 2011 [acceso 7 de Abril del 2016]; 29(4): [612-7]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-05822011000400022&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822011000400022&lng=en)
28. Somaraju U, Merrin M. Diclorhidrato de sapropterina para la fenilcetonuria. Cochrane Database of Systematic Reviews. [internet] 2010 [acceso el 7 de Abril del 2016]; Issue 6. Art. No.: CD008005. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2010542113&DocumentID=CD008005>
29. Guillén-López S, Vela-Amieva Dra. M. Actualidades en el tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. Acta Pediatr Mex. [internet] 2011 [acceso 17 de Abril del 2016]; 32(2):[107-114]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2011/apm112e.pdf>
30. Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Chełchowska M, Laskowska-Klita T. Effects of elimination diets on bone metabolism in children and adolescents with phenylketonuria, galactosemia and celiac disease. Med Wieku Rozwoj. [internet] 2012 [acceso 12 de Abril del 2016]; 16 (1):[61-9]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516775>

31. Alderete MS, Méndez RM, Monzón MF, Méndez GA. Avances terapéuticos en fenilcetonuria. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. [internet] 2006 [acceso 18 de Abril del 2016]; (154) [21-23]. Disponible en: [http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista154/6\\_154.htm](http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista154/6_154.htm)
32. Michals-Matalon K, Bhatia G, Guttler F, Tying SK, Matalon R. Response of phenylketonuria to tetrahydrobiopterin. J Nutr. [Internet] 2007 [acceso 13 de Abril del 2016];137 (6 Suppl 1) [1564-67]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513426>
33. MacDonald A, Gökmen-Ozel H, Daly A. Changing dietary practices in phenylketonuria. Turk J Pediatr. [internet] 2009 [acceso 24 de Abril del 2016]; 51(5):[409-15]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20112594>

## ANEXOS

## Anexo I.

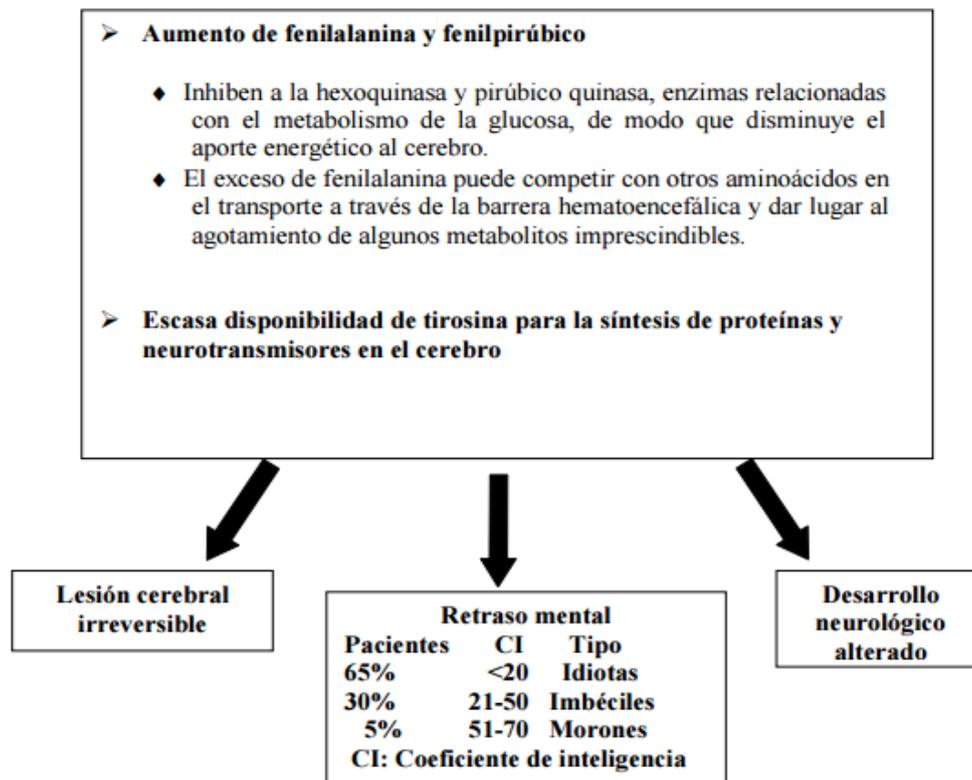


Figura 2. Esquema de las causas del retraso mental y de las manifestaciones neurológicas. Extraído de <sup>1</sup>.

## Anexo II.

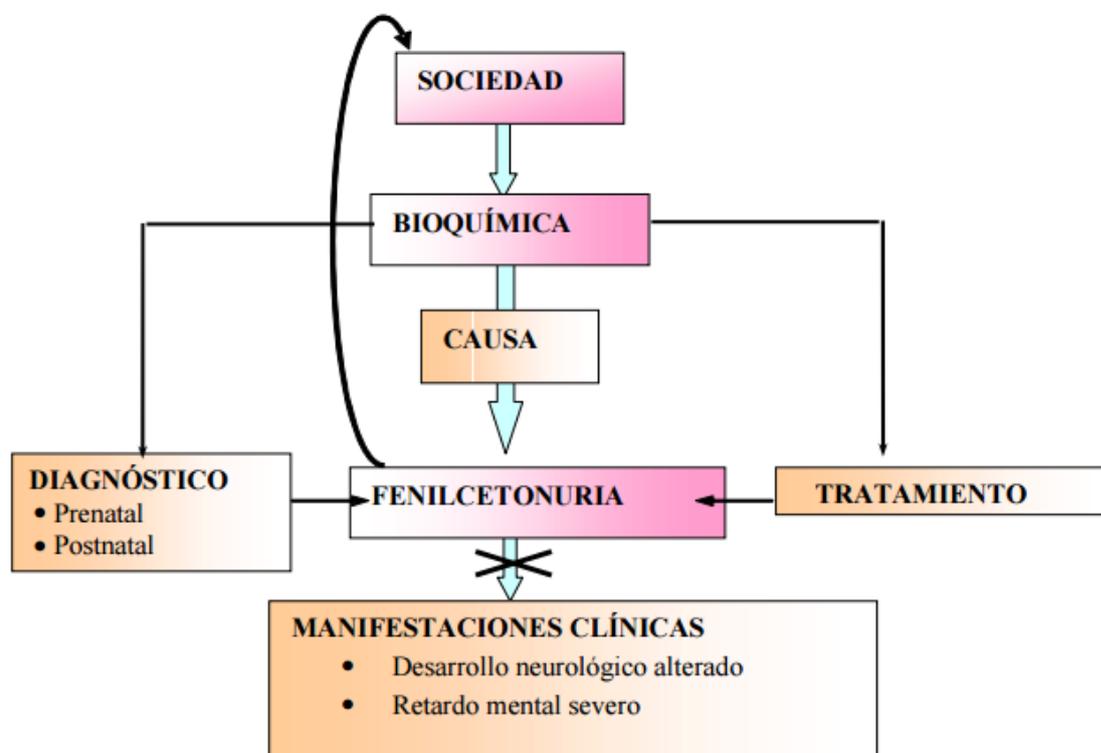


Figura 3. Esquema de la relación entre la fenilcetonuria y la sociedad. Modificado de <sup>1</sup>.

**Anexo III.** Tabla II.

<b>Diferencias del seguimiento entre una Fenilketonuria (PKU) neonatal y una Fenilketonuria materna (PKUm)</b>		
<b>Características</b>	<b>PKU</b>	<b>PKU materna</b>
Duración tratamiento	Iniciar en periodo neonatal y mantener durante toda la vida.	Iniciar dos meses previos a la concepción y mantener durante todo el embarazo.
Nivel de FA en sangre (mg/dl)	2 - 8,5	2 – 6
Nivel de TIR en sangre (mg/dl)	0,8 – 1,8 mg/dl	0,8 – 1,8 mg/dl,
Requerimiento de FA (mg/kg/día)	máximo 20	Bajo 6
Suplementación con tirosina (g/día)	0,3 - 0,4 (cuando valor es <0.8 mg/dl)	3 – 4 (cuando valor es <0.8 mg/dl)
Aporte calórico	FAO/WHO/UNU	FAO/WHO/UNU (según ganancia de peso)
Fundamento	Evitar daño progresivo en el sistema nervioso central, previniendo de esta forma un retraso mental en la persona PKU.	Evitar teratogénesis en el feto de la mujer PKU, la que se manifiesta por un retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia, retraso mental, malformaciones cardiacas, entre otras.

Extraído de <sup>33</sup>.

**Anexo IV. Tabla III.**

<b>Alimentos permitidos y prohibidos en Fenilquetonuria</b>		
<b>Prohibidos</b>	<b>Permitidos libres</b>	<b>Controlados</b>
Carnes, pescados, mariscos, huevos, leche y derivados, pan, pastelería, frutos secos, leguminosas, aspartame y todo alimento que los contenga.	Azúcar, aceite, margarinas vegetales sin leche, jugos de fruta en polvo, maicena, chuño, alimentos apteicos (especiales para esta patología), condimentos.	Cereales, papas, verduras, frutas, colados infantiles sin alimentos prohibidos.

Extraído de <sup>33</sup>.