

---

# AVANCES TERAPEUTICOS EN FENILCETONURIA

---

María Silvana Alderete, Roxana María Méndez, María Fernanda Monzón  
Dr. Gustavo Adolfo Méndez

## RESUMEN

La Fenilcetonuria es una patología frecuente causada por la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, responsable de convertir en el hígado, la fenilalanina en tirosina.

El cuadro clínico de los niños con diagnóstico tardío es muy variable, de acuerdo con el grado de deficiencia enzimática. En los primeros meses de vida se manifiestan los casos de mayor severidad, con retraso madurativo, convulsiones y microcefalia.

En los niños mayores los desórdenes psiquiátricos son característicos, con hiperactividad, auto-agresión e impulsos destructivos.

El tratamiento consiste en una dieta baja en fenilalanina que se logra con alimentación especial. También se incluyen suplementos protéicos.

El monitoreo frecuente de los niveles de fenilalanina y tirosina es fundamental para adecuar la dieta ante variaciones debidas al crecimiento, infecciones, etc.

Palabras clave: Fenilcetonuria, fenilalanina, tirosina, tratamiento dietético.

## SUMMARY

Phenylketonuria is a frequent disease caused by the deficiency of the enzyme phenylalanine hydroxylase, responsible of converting in the liver, phenylalanine in tyrosine.

The children's clinical frame in late diagnosis is very variable, according with the degree of enzymatic deficiency. In the firsts months of life the more severe cases manifests with mature retardation, convulsions and microcephalia.

In the older children the psychiatric disorders are characteristics, with hyperactivity, self-aggression and destructive impulses.

The treatment consists in a low phenylalanine diet that it's achieved with special feeding. Protein substitutes are also included.

The frequent monitoring of the phenylalanine and tyrosine levels is fundamental to adequate the diet in the presence of variations due to growth, infections, etc.

Key words: Phenylketonuria, phenylalanine, tyrosine, dietary treatment.

## INTRODUCCION

La Fenilcetonuria (FCU) es una enfermedad autosómica recesiva, que afecta sobre todo al cerebro. Se presenta en 1 de cada 10.000 personas. La FCU clásica es el resultado de un defecto en la hidroxilación de la fenilalanina para formar tirosina; la actividad de la fenilalanina hidroxilasa del hígado está ausente o muy reducida.<sup>(1)</sup>

La Fenilalanina (FA) es uno de los ocho aminoácidos esenciales encontrados en los alimentos que contienen proteínas. En este trastorno, la FA no se puede emplear en forma normal debido a la ausencia de la enzima, como consecuencia, se presenta una acumulación en el cuerpo de altos niveles de este aminoácido y otras sustancias derivadas y estrechamente relacionadas con éste. Estos compuestos son tóxicos para el sistema nervioso central y ocasionan daño cerebral.<sup>(2)</sup> Si no se evitan de manera estricta las proteínas causantes de esta enfermedad, el daño cerebral ocasiona retardo mental severo hacia el final del primer año de vida. La FCU es una enfermedad que se puede tratar y detectar fácilmente a través de un examen de sangre simple en todos los recién nacidos.<sup>(2)</sup>

Otros síntomas que se presentan son: eczema, microcefalia, temblores, espasticidad, convulsiones, hiperactividad, olor distintivo de ratón en la orina y el sudor, coloración pálida (cutis pálido, cabello rubio y ojos azules).<sup>(2)</sup>

En la FCU clásica, el diagnóstico se establece mediante la demostración de lo siguiente:

- 1) Hiperfenilalaninemia a un nivel de 20 mg/dl o superior (Normal: 1 mg/dl)
- 2) Tirosina en plasma normal (1 mg/dl) o disminuida

En la mayoría de los lactantes con FCU clásica es posible conseguir que desarrollen una inteligencia normal mediante el tratamiento con una dieta muy pobre en FA, siempre que se inicie en los primeros 10 días de vida del niño.<sup>(1)</sup>

El pronóstico de los niños detectados en los programas de pesquisa y que mantuvieron un buen control metabólico, es bueno.<sup>(3)</sup>

Es necesario un enfoque multidisciplinario e integrado para el cuidado de los individuos con FCU. Se requieren consistencia y coordinación entre el screening, tratamiento, recolección de datos y los programas de apoyo al paciente.<sup>(4)</sup>

## OBJETIVOS:

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivos:

- Presentar las bases del tratamiento dietético en pacientes con Fenilcetonuria clásica, analizando los resultados de estudios existentes
- Observar los beneficios de los suplementos protéicos como parte esencial de la dieta en estos pacientes.

## MATERIALES Y METODOS

Para la elaboración de esta revisión se ha utilizado bibliografía de pediatría y ensayos clínicos controlados extraídos a través del buscador PubMed, utilizando las palabras claves: phenylketonuria, diet, treatment.

La búsqueda se restringió a artículos publicados en el periodo de octubre de 2001 hasta diciembre de 2005.

## DESARROLLO

La fenilcetonuria es una enfermedad hereditaria para la cual el tratamiento principal consiste en la restricción dietética del aminoácido fenilalanina. La dieta tiene que iniciarse en el período neonatal para prevenir o reducir la discapacidad mental, sin embargo es muy estricta, de sabor desagradable y difícil de seguir.<sup>(5)</sup>

La FA se encuentra en cantidades significativas en alimentos como la leche, los huevos y otros alimentos comunes. Además, se encuentra en el edulcorante Nutrasweet (aspartamo), razón por la cual los productos que contengan aspartamo se deben evitar en las dietas de los niños con esta enfermedad. Lofenalac es una leche en polvo infantil especial para niños con FCU que se puede usar durante toda la vida como fuente de proteína con un contenido extremadamente bajo en FA y balanceado para los aminoácidos esenciales restantes.<sup>(2)</sup>

El Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y Trastornos Genéticos realizó en el año 2004 una búsqueda en el Registro de Ensayos en la cual se incluyeron 4 estudios con 251 participantes con el objetivo de evaluar los efectos de un régimen dietético de bajo contenido de FA comenzado temprano en la vida para las personas con FCU, y al mismo tiempo, evaluar los efectos posibles de la moderación o suspensión del régimen dietético sobre la inteligencia, los resultados neuropsicológicos y también sobre la mortalidad, el crecimiento, el estado nutricional, el comportamiento alimentario y la calidad de vida.<sup>(6)</sup>

Se encontraron pocas diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y de comparación para los resultados de interés. Los niveles de FA sanguínea fueron significa-

tivamente menores en los participantes con FCU que siguieron un régimen dietético de bajo contenido de FA comparados con los de quienes siguieron un régimen dietético menos restringido. El coeficiente intelectual fue significativamente mayor en los participantes que siguieron el régimen dietético que en aquellos que lo suspendieron. Sin embargo, estos resultados provinieron de un único estudio.<sup>(6)</sup>

Los resultados de los estudios no aleatorios han llevado a la conclusión que un régimen dietético de bajo contenido de FA es eficaz para reducir los niveles de FA sanguínea y mejorar el coeficiente intelectual y los resultados neuropsicológicos. No fue posible encontrar ningún estudio controlado aleatorio que evaluara el efecto de un régimen dietético de bajo contenido de FA versus ningún régimen dietético desde el momento del diagnóstico. No existe certeza acerca del nivel de restricción preciso de FA ni cuando, si acaso alguna vez, el régimen dietético puede ser moderado.<sup>(6)</sup>

En las Guías para el manejo de FCU e Hiperfenilalaninemia de Francia<sup>(7)</sup> se establece que la dieta baja en FA debe empezarse tan pronto como sea posible en todos aquellos recién nacidos con niveles de FA superiores a 10 mg/dl. El control dietético debe mantener los niveles de FA en plasma entre 2-5 mg/dl hasta los 10 años de edad. Existen estudios que afirman que en niños mayores, se debe atenuar la dieta de forma progresiva y controlada, manteniendo los niveles de FA inferiores a 15 mg/dl hasta el fin de la adolescencia e inferiores a 20-25 mg/dl en los adultos. Todos los pacientes con FCU deben ser monitoreados de por vida, para detectar aquellos que no pueden recibir una dieta atenuada y para prevenir estrictamente las consecuencias deletéreas de la FCU materna.

Las personas con FCU que siguen una dieta baja en FA, necesitan ingerir un sustituto protéico para asegurar el requerimiento diario adecuado.

En agosto de 2005 se realizó una búsqueda en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y Trastornos Genéticos con el objeto de evaluar los beneficios y efectos adversos del suplemento protéico, en niños y adultos con FCU que tienen una dieta baja en FA.<sup>(8)</sup>

Se identificó sólo un ensayo (que incluía 28 participantes), que cumplía con los criterios de inclusión para esta búsqueda. No se pueden sacar conclusiones sobre el uso a corto o largo plazo de suplementos protéicos en FCU debido a la falta de evidencia científica.<sup>(8)</sup>

En otra búsqueda en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y Trastornos Genéticos realizada en el 2003

que incluyó 6 ensayos controlados aleatorios y cuasi aleatorios con 56 participantes, se comparó la concentración de tirosina en sangre en los participantes que recibían suplementos de tirosina con los del grupo de placebo. <sup>(5)</sup>

No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los resultados medidos. De las pruebas disponibles no se pueden realizar recomendaciones sobre la introducción de la administración de suplementos de tirosina a la práctica clínica corriente. Se concluyó que se requieren estudios controlados aleatorios adicionales para obtener más pruebas. <sup>(5)</sup>

La tetrahidrobiopterina (BH4), el cofactor natural de la fenilalanina hidroxilasa, puede reducir los niveles sanguíneos de FA en pacientes sensibles a la BH4 con hiperfenilalaninemia. En un estudio llevado a cabo en Suiza y Alemania, se usó 8-12 mg/kg/día de BH4. En todos los pacientes se observó una reducción mayor del 30 % de FA en sangre. No se observaron efectos adversos y el desarrollo somático y psicomotor fue normal. El principal problema del tratamiento con BH4 es encontrar la dosificación óptima para las diferentes edades y en circunstancias especiales como por ejemplo, enfermedades infecciosas. Existe evidencia de que en algunos pacientes el tratamiento con BH4 puede permitir una dieta baja en proteínas más atenuada, mostrando efectos positivos en ganancia de peso y calidad de vida. Se requieren más estudios controlados para descartar efectos secundarios y para optimizar las estrategias de tratamiento con BH4 en FCU. <sup>(9)</sup>

## CONCLUSION

Se debe realizar una mayor investigación de la fisiopatología de la FCU y su relación con las variaciones genéticas, neurológicas y de comportamiento.

De la información disponible hasta la actualidad, no se pueden realizar recomendaciones sobre la administración de suplementos proteicos en la práctica diaria.

Si el régimen dietético puede ser menos estricto o interrumpirse durante la adolescen-

cia o si debe seguirse de por vida es aún tema de controversia

El resultado esperado es muy alentador si el tratamiento dietético se sigue estrictamente iniciando inmediatamente después del nacimiento; sin embargo, se requieren más estudios controlados para optimizar las estrategias de tratamiento.

Es un desafío para el futuro encontrar alternativas de tratamiento no dietético.

## BIBLIOGRAFIA

1. Berhman R, Kliegman R. Nelson Compendio de Pediatría...4º Edición. Madrid-España. Editorial. Mc Graw-Hill;2002:171-172.
2. Biblioteca Nacional de EEUU e Institutos Nacionales de Salud. Fenilcetonuria. Medline Plus [en línea] 2005 [fecha de acceso 10 de diciembre de 2005]; URL disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001166.htm>
3. Meneghello JR, Enrique FN, Enrique Paris M, Puga FT. Pediatría. 5º Edición. Madrid: Editorial Panamericana, 1997: Vol. II: 2063.
4. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, Pediatrics;2001;108(4):972-982.
5. Poustie VJ, Rutherford P. Administración de suplementos de tirosina para la Fenilcetonuria. *La Biblioteca cochrane Plus [en línea]* 2005 [Fecha de acceso 19 de noviembre de 2005]; URL disponible en: <http://www.cochrane.org/reviews/es/ab001507.html>
6. Poustie VJ, Rutherford P. Intervenciones dietéticas para la Fenilcetonuria. *La Biblioteca cochrane Plus [en línea]* 2005 [Fecha de acceso 19 de noviembre de 2005]; URL disponible en: <http://www.cochrane.org/reviews/es/ab001304.html>
7. Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier de Baulny H. Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the French guidelines, Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine;2005;12(5):594-601.
8. Rutherford P, Poustie VJ. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *La Biblioteca cochrane Plus [en línea]* 2005 [Fecha de acceso 19 de noviembre de 2005]; URL disponible en: <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab004731.html>
9. Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G, Korall H, Blau N. Long-term treatment of patients with mild and classical phenylketonuria by tetrahydrobiopterin, Molecular Genetics and Metabolism;2005;86:S75-S80.