

Adecuación del aporte de proteína natural en el tratamiento de la fenilcetonuria: una revisión bibliográfica

Adequacy of natural protein intake in patients with phenylketonuria: bibliographic review

Lic. Salerno Mercedes , Lic. Vinuesa Maria Victoria , Lic. Lebrero Araceli , Lic. Ageitos Gabriela , Lic. Valle María Gabriela 

Grupo de estudio de Nutrición en Metabolopatías del Colegio de Nutricionistas y Nutricionistas-Dietistas de la Provincia de Buenos Aires.



AADYND

DIAETA es propiedad de la Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas y mantiene la propiedad intelectual.

ISSN 0328-1310

ISSN 1852-7337 (En línea)

Resumen

Introducción: la fenilcetonuria (PKU) es el error congénito del metabolismo de las proteínas más frecuente. El tratamiento dietético consiste en un plan de alimentación con una ingesta de proteínas naturales restringida, un sustituto proteico libre o de bajo contenido en fenilalanina (Phe) y el aporte de alimentos muy bajos en proteínas. El objetivo principal de este trabajo fue investigar si es posible aumentar la ingesta de proteína natural (PN) que se indica a los pacientes con PKU manteniendo los dosajes de Phe en sangre en rangos de seguridad.

Materiales y método: se buscaron en 6 bases de datos electrónicas artículos publicados. Se identificaron un total de 154 artículos de *Pub Med* por intervalo de años desde 1999 a 2020. Se eligieron 15 artículos que se adaptaron a los criterios de inclusión y exclusión y respondían al objeto de estudio de esta revisión bibliográfica.

Resultados: hay varios factores que pueden influenciar la estimación de la tolerancia de Phe como la severidad del fenotipo del paciente, la edad, el rango de seguridad de Phe en sangre, la prescripción de Phe y la adherencia al sustituto proteico. Si los niveles de Phe en sangre se mantienen en forma constante dentro del rango adecuado y por un período determinado, se debería considerar un incremento de la ingesta de Phe. El aumento de la ingesta de PN deberá ser realizado de manera controlada, individual y evaluando en forma constante el impacto en los dosajes de Phe en sangre.

Conclusión: optimizar la ingesta de PN ofrece una mejora en la calidad de vida de pacientes con PKU, facilita la capacidad del paciente para socializar y contribuye a una mejor adherencia a la dieta.

Palabras clave: fenilcetonuria; fenilalanina; fenilalanina hidroxilasa; sustituto proteico; proteína natural.

Abstract

Introduction: phenylketonuria (PKU) is the most frequent inborn error of protein metabolism. The dietary treatment consists of a diet with a restricted natural protein intake, a free or low phenylalanine (Phe) protein substitute, and the intake of low protein food. The main objective of this work is to analyze if it is possible to increase the natural protein (NP) intake prescribed to PKU patients while maintaining blood Phe dosages within safe range.

Materials and method: studies published were searched in 6 electronic data-basis. A total of 154 *Pub Med* articles were identified by range of years from 1999 to 2020. Fifteen articles which met the inclusion and exclusion criteria and responded to the objective of this bibliographic review were chosen.

Results: several factors may influence Phe tolerance, such as severity of the patient's phenotype, age, blood Phe safe range, Phe prescription and adherence to protein substitute. If Phe blood levels remain constantly within safe range and for a certain period, an increase of Phe intake should be considered. Increase of NP intake must be carried out in a controlled manner, individually and constantly evaluating blood Phe levels.

Conclusion: optimizing NP intake offers the PKU patient an improvement in quality of life, facilitates the patient's ability to socialize and contributes to a better adherence to the diet.

Key words: phenylketonuria; phenylalanine; phenylalanine hydroxylase; protein substitute; natural protein.

Contacto:

Lic. Mercedes Salerno
mercedes.salerno@gmail.com

Recibido: 20/05/2021. Envío de revisiones al autor: 13/12/2021. Aceptado en su versión corregida: 25/03/2022

Declaración de conflicto de intereses:

ninguno de los autores tiene algún conflicto de interés que declarar.

Fuente de financiamiento:

todos los autores del presente grupo de estudio recibieron honorarios del Colegio de Nutricionistas y Nutricionistas Dietistas de la Provincia de Buenos Aires, sin influir los mismos en la elaboración de esta revisión bibliográfica.

Este es un artículo open access licenciado por Creative Commons Atribución/Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Licencia Pública Internacional — CC BY-NC-SA 4.0. Para conocer el alcance de esta licencia, visita <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/legalcode.es>



Publica en SciELO, LILACS y EBSCO Núcleo Básico de revistas científicas argentinas.

Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades en las que la alteración de un gen produce un defecto enzimático que conduce a las alteraciones bioquímicas, características de cada enfermedad, pudiendo ser evidentes desde las primeras horas de vida o presentarse más tarde en la infancia, adolescencia o en la adultez. Gracias a la implementación de la detección precoz de estas enfermedades, el conocimiento de las mejores estrategias de tratamiento nutricional ha tomado una importancia fundamental para los equipos tratantes. La falla metabólica produce la acumulación del sustrato y la deficiencia del producto metabólico normal. Estas alteraciones generalmente deben ser corregidas adaptando la dieta tanto restringiendo el aporte del sustrato como suplementando el producto.

La fenilcetonuria (PKU: OMIM¹ 261600) es una enfermedad hereditaria caracterizada por la ausencia o deficiencia de la actividad de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa (PAH) que cataliza la hidroxilación de fenilalanina (Phe) en tirosina (Tyr). La ausencia de esta enzima conduce a la elevación de los niveles de Phe en sangre [1-2].

La PKU es el error congénito del metabolismo de las proteínas más frecuente [1]. Si no es diagnosticada y tratada oportunamente, se acumula Phe en el organismo produciendo daño en el sistema nervioso central que se traduce en un retardo mental profundo e incluso, en casos extremos, puede llegar a causar la muerte del niño. El diagnóstico y tratamiento precoz previene la aparición de los síntomas.

Los programas de pesquisa neonatal permiten efectuar un diagnóstico con un simple análisis de sangre, permitiendo así, implementar un tratamiento efectivo y evitar la instalación del cuadro clínico de la enfermedad.

El tratamiento dietético es el elegido desde hace más de 60 años, consiste en un plan de alimentación con una ingesta de proteínas naturales restringida, una mezcla de aminoácidos o sustituto proteico libre de Phe (SP) para completar el requerimiento proteico y otros nutrientes esenciales y, el aporte de alimentos muy bajos en proteínas para cubrir calorías y mantener los dosajes de Phe en sangre en rangos adecuados. En la actualidad, la mayoría de los SP contienen hidratos de carbono, vitaminas, minerales, ácidos grasos esenciales y proteínas sin o con un mínimo aporte de Phe para compensar los desequilibrios nutricionales resultantes de las restricciones dietéticas [3]. La cantidad de proteína natural (PN) permitida en el plan de alimentación dependerá de la tolerancia individual a la Phe. El tratamiento nutricional es de por vida. La mayoría de las fuentes de proteínas naturales permitidas provienen de fuentes de vegetales y frutas. El tratamiento nutricional es el elegido en todas las edades y variantes de PKU sin embargo, y a pesar de las mejoras, la adherencia a lo largo de la vida es un desafío y existen preocupaciones con respecto al uso a largo plazo de una dieta semisintética baja en Phe [2].

En el último tiempo se han introducido otros tratamientos que complementan el convencional, entre ellos la tetrahydrobiopterina (BH₄) que es el cofactor de la PAH mutada. En ciertas formas de PKU, BH₄ ha demostrado ser efectiva para aumentar la actividad residual de PAH y reducir el nivel de Phe en sangre. Idealmente todos los pacientes PKU deberían ser testeados con una prueba de sobrecarga de BH₄ para evaluar su sensibilidad. Los pacientes más beneficiados son aquellos sensibles a BH₄ que podrían liberar, parcial o totalmente, su dieta [1].

Para estimar un descenso adecuado en la prueba de BH₄, antes de realizar la prueba de BH₄ se debe aumentar el nivel de Phe por encima de 6 mg/dl modificando el plan de

1 OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man.

alimentación. Durante la sobrecarga de Phe previa a la prueba de BH₄, varios estudios han observado que pacientes con PKU podrían tolerar mayor cantidad de proteína natural de la que venían tolerando hasta ese momento [4-5]. Describen que, a pesar del aumento gradual de la Phe en la dieta, la concentración plasmática de Phe no aumentó como se esperaba -en algunos pacientes- por ello los ajustes de la dieta tuvieron que repetirse hasta alcanzar el umbral necesario para dar comienzo a dicha prueba [5].

Spécola N, y col. [20] refieren que en 29 pacientes testeados la dificultad para llegar al valor indicado para iniciar la prueba de BH₄, demostró una sobrerrestricción de Phe previa en el 72% de los pacientes.

Chiesa A, y col. [21] refieren que, la liberación del consumo de vegetales y frutas de bajo contenido de Phe no afectaría el control de los pacientes fenilcetonúricos, y concluye que esta liberación permitiría aumentar la ingesta del aminoácido sin ejercer efectos negativos en el control metabólico, crecimiento y consumo energético-proteico. El cambio favorece especialmente a aquellos niños que incluyen con mayor frecuencia los alimentos liberados en su alimentación diaria, por lo que refuerza la recomendación de adoptar esta conducta desde edades más tempranas.

Existen evidencias sobre la necesidad de evaluar la tolerancia individual y adecuada a cada paciente con PKU para mejorar la calidad de vida y su estado nutricional, evitar dietas innecesariamente restringidas e interpretar los efectos de las nuevas terapias para la PKU [5].

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica fue investigar si existe evidencia que avale aumentar la ingesta de proteína natural que se indica a los pacientes con PKU y mantener los dosajes en sangre en rangos de seguridad. Tanto los centros de salud especializados en el tema, como los profesionales y los pacientes, podrían verse beneficiados de la revisión bibliográfica de estudios en los que se analice la evidencia

científica disponible acerca de los requerimientos, las recomendaciones, la tolerancia y la ingesta de proteínas y Phe.

Materiales y método

1. Búsqueda bibliográfica

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura en 6 bases de datos electrónicas, incluyendo *PubMed*, *Scielo*, *Lilacs*, *Web of Science*, *Scopus* y *Central Cochrane Library*.

Se decidió incluir la búsqueda en *Pub Med* dado que coincidía con los Mesh seleccionados, y las otras bases de datos referían también a ese mismo buscador. Las siguientes palabras clave se utilizaron en la consulta de búsqueda: “*Phenylketonurias*” AND *Proteins*” AND “*Phenylketonurias/diet therapy*” OR “*Phenylketonurias/therapy*” y “*Fruit + diet + pku + vegetables*” y también se utilizó el algoritmo propio de la página.

2. Selección de estudios

Se aplicó el método PICO [22] (población, intervención, comparación, resultados) para formular la pregunta de revisión y para determinar los criterios de elegibilidad. Se incluyeron todos los estudios longitudinales retrospectivos y prospectivos, transversales, ensayos controlados aleatorios y estudios de casos y controles realizados en pacientes con PKU tratados con una dieta restringida en Phe de todos los grupos etarios. Se excluyeron los estudios preclínicos (estudios *in vitro* e *in vivo* realizados en cultivos celulares o animales) e informes de casos y estudios sin una definición clara del tratamiento dietético. También se excluyeron estudios cuya población presentaba: pacientes con PKU materna o pacientes en tratamiento con Pegvaliase y aminoácidos neutros. Se identificaron un total de 154 artículos de *Pub Med* por intervalo de año

desde 1999 a 2020. Quedaron seleccionados 51 artículos en función de los títulos y resúmenes considerados potencialmente relevantes para la revisión del texto completo.

Finalmente se eligieron 15 artículos que se adaptaron a los criterios de inclusión y exclusión y respondían al objeto de estudio de esta revisión bibliográfica.

3. Dimensiones de análisis y sus variables

Los datos fueron recopilados utilizando un formulario de extracción de datos estandarizado en Excel.

La información obtenida de todos los estudios incluidos fue (A) características del estudio (fecha de publicación, país, duración y diseño del estudio), (B) descripción de la población (tamaño de la muestra, género, edad, momento de diagnóstico, y fenotipo de PKU), (C) descripción del tratamiento dietético en pacientes con diagnóstico de PKU (tiempo de inicio de la dieta, nivel de restricción de Phe, sustitutos de proteínas, control de Phe en sangre, ingesta total de proteínas, ingesta de proteínas naturales y Phe en la dieta al comenzar el estudio, ingesta de proteínas naturales y Phe en la dieta durante el estudio, impacto del aumento de la proteína natural en los dosajes de Phe en sangre, digestibilidad de la proteína natural, ingesta de frutas y vegetales, impacto clínico - nutricional y calidad de vida y adherencia).

Resultados

A. Características de los estudios (tabla 1)

- Fecha de Publicación:** 1 estudio de 2003 [6], 3 del año 2012 [7-9], 1 del año 2013 [10], 4 del 2014 [11-14], 1 estudio de 2015 [15], 4

estudios del 2017 [3,16-18] y 1 estudio de 2019 [19].

- País de origen:** Trece estudios se realizaron en Europa [3,6-12,14-15,17-19] dos en Estados Unidos [13,16].
- Duración:** La duración del seguimiento de los pacientes, varió entre 3 semanas y 36 meses.
- Diseños de estudio:** los estudios fueron longitudinales retrospectivos, longitudinal cruzado, de ensayo, observacionales transversales, prospectivo abierto y cruzado prospectivo abierto.

B. Descripción de la población (tabla 1)

- Tamaño de la muestra.** Los tamaños de las muestras variaron de 11 a 224 pacientes. En dos estudios multicéntricos no se especificó la cantidad total de pacientes que participaron [15,16].
- Género.** En 10 estudios se especificó qué porcentaje de la muestra correspondía a cada género [3,6-10,12,17-19].
- Edad.** En 12 estudios las edades de las muestras oscilaron entre 0 y 51 años. En dos estudios no se especificó el rango etario [13,16] y en uno no menciona el rango superior de edad del grupo de adultos [15].
- Momento de diagnóstico.** Diez de los artículos incluían pacientes diagnosticados con screening neonatal y uno de ellos incluía 3 pacientes diagnosticados tardíamente. Cinco, no especificaron el momento del diagnóstico [6,11,13,15-16].
- Fenotipo.** El fenotipo de PKU no se especificó en dos estudios [15-16], se seleccionaron fenotipos clásicos en dos estudios [9,14]. En un estudio se seleccionaron pacientes con tolerancia mayor a 600 mg/dl [11], y los estudios restantes incluyeron fenotipos mixtos.

Tabla 1. Resumen de las características y descripción de las poblaciones de los estudios incluidos en la revisión.

DIMENSIÓN	(A) Características del estudio			(B) Descripción de la población				
	TÍTULO/ VARIABLES	País	Duración	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Género	Edad	Momento de diagnóstico
Effects of Inadequate Amino Acid Mixture Intake on Nutrient Supply of Adult Patients with Phenylketonuria. Hochuli M. "et al.". Ann. Nutr. Metab. 2017; 71:129–135.	Suiza	1 mes	Transversal prospectivo.	n:20	F:7 M:13	> 18 años.	Nacimiento	Clásica o moderada
Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria. MacDonald A "et al.". J. Inherit. Metab. Dis.2003; 26(4):327–338.	Inglaterra	15 semanas	Cruzado prospectivo abierto	n:15	F:13 M:2	1-24 años	N/E	Severo a Moderado
Positive effect of a simplified diet on blood phenylalanine control in different phenylketonuria variants, characterized by newborn BH 4 loading test and PAH analysis. Zimmermann M "et al.". Mol. Genet. Metab.2012;106(3):264–268.	Suiza	3 años	Retrospectivo.	n:80	F:40 M:40	2 -51 años	Nacimiento	Mixtos
Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: Effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. Ziesch B"et al.". J. Inherit. Metab. Dis. 2012; 35(6):983–992.	Alemania	N/A	Estudio clínico prospectivo abierto.	n:19	F:9 M:10	4 -18 años	Nacimiento	Mixtos
Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: No major impact on metabolic control.Rohde C "et al.". Eur. J. Clin. Nutr.2012;66 (5):633–638.	Alemania	4 semanas	Estudio cruzado	n:14	F:8 M:6	2 -10 años	Nacimiento	Clásicos
Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. Mirás A "et al.". Mol. Genet. Metab.2013;108(3):149–154	España	14 meses	Estudio observacional transversal	n:43	F:25 M:18	> de 7años	Nacimiento y dg tardío	Leve, moderado y severo
PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies. Rohde C "et al.". Eur. J. Clin. Nutr.2014; 68 (1):119–124.	Alemania	N/A	Multicentrico transversal	n:67	no dice	6-45 años	N/E	Pacientes con tolerancia mayor a 600mg/dl
Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with Phenylketonuria. Cazzorla C "et al.". BMC Public Health.2014;14:1243.	Italia	5 meses	Cuestionario observacional retrospectivo	n:43	F 20 M23	6-35años	Cribado neonatal	Mixtos
Adherence to tetrahydrobiopterin therapy in patients with phenylketonuria. Rohr F"et al.". Mol. Genet. Metab.2015;114:25–28.	Estados Unidos	N/E	Cuestionario	n:109	N/E	N/E	N/E	Mixtos
Unrestricted fruits and vegetables in the PKU diet: A 1-year follow-up. Rohde C "et al.". Eur. J. Clin. Nutr.2014; 68:401–403.	Alemania	1 año	Longitudinal cruzado	n:19	N/E	2-10 años	Dentro de las 3 primeras semanas	Clásica
Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: No uniformity of approach. Aguiar A. "et al.". Mol. Genet. Metab.2015; 115:17–22.	Inglaterra	6 meses	Cuestionario informático transversal	N/E	N/E	0 a N/E	N/E	N/E
Multiclinic Observations on the Simplified Diet in PKU. Bernstein L. "et al.". J. Nutr. Metab.2017; 2017.	EEUU	N/A	Descriptivo	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E
Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source. Pinto A. "et al.". Eur. J. Clin. Nutr.2017; 71:1230–1234	Portugal	13 +/- 7 meses	Longitudinal retrospectivo.	n:11	F:8 M:3	> 18 años.	Cribado neonatal + 3 dg tardío	Mixtos
Growth and final height among children with phenylketonuria. Thiele A.G "et al.". Pediatrics.2017;140 (5).	Alemania	N/A	Longitudinal retrospectivo	n:224	F:105 M 119	≥ 18 años	Cribado neonatal	Mixtos
Over restriction of dietary protein allowance: The importance of ongoing reassessment of natural protein tolerance in phenylketonuria. Pinto A. "et al.". Nutrients. 2019; 11 (5):995.	Portugal	2-10 meses	Retrospectivo longitudinal	n:40	F:16 M:24	12-29 años	Screening neonatal	Mixtos

PN: Proteína Natural. Phe: fenilalanina. BH4: Tetrahydrobiopterina. SP: Sustituto Proteico.M:masculino. F: femenino. MRC: Medical Research Council Working Party of PKU de 1993. GMP: Glicomacropeptido.F y V: frutas y vegetales. N/E: No especifica. N/A: No aplica. Dg:Diagnóstico. HPA:hiperfenilalaninemia.

C. Descripción del tratamiento dietético (tabla 2)

- a. **Tiempo de inicio de la dieta.** En 7 artículos se refiere que el tratamiento comenzó luego del diagnóstico [3,8-9,14,17-19], en 6, toda la población comenzó la dieta luego del screening neonatal [3,8-9,14,18,19] y en 3 de ellos dentro de las 2-3 semanas de vida [8-9,14].
- b. **Nivel de restricción de Phe.** En todos los artículos los pacientes tenían la indicación de una dieta controlada en Phe.
- c. **Sustituto de proteínas.** En todos los artículos seleccionados los pacientes utilizaban como sustituto proteico mezcla de aminoácidos, a excepción de un subgrupo que no consumía [11]. En uno, aquellos pacientes nacidos antes de 1980 comenzaron el tratamiento con hidrolizado de caseína [18] y en dos artículos algunos combinaban las mezclas de aminoácidos con glicomacropéptidos (GMP) [17,19]. En cuatro de los artículos se menciona que algunos de los pacientes recibían GMP como SP que aportaba una mínima cantidad de Phe [15-17,19].
- d. **Control de Phe en sangre.** En 3 estudios el control de Phe en sangre se realizó por gota de sangre en papel de filtro en el hogar con ayuno previo [9,14,19]. En 4 de estos estudios se analizó por cromatografía de líquidos y/o espectrometría de masas en tándem [8-9,14,19]. En uno de los estudios los niveles de Phe eran monitorizados regularmente con la gota de sangre en el papel de Guthrie obtenida 1 hora post desayuno o cena [7]. En la mayoría de los estudios se mantuvo la Phe en sangre en rangos de seguridad, según lo definido para cada clínica, pero en un estudio se observó una tendencia estadísticamente no significativa hacia valores de Phe más altos en un

grupo con ingesta irregular de mezcla de aminoácidos [3] y en otro, se encontraron 2 pacientes que no cumplían la indicación de ingesta de Phe y tenían altos niveles de Phe en sangre [10]. En otro estudio se especificó que se mantuvieron los valores de Phe en sangre en rango seguro con la introducción de GMP que proporcionaba 34 mg de Phe diarios adicionales [17]. En el estudio multicéntrico de Bernstein L. *et al* [16], aclara que aquellos individuos que sostenían la dieta simplificada por períodos de tiempo prolongado, podrían aumentar la ingesta de proteínas, elevando los dosajes de Phe en sangre.

- e. **Ingesta total de proteínas.** En 3 estudios se cumplió con la recomendación proteica total indicada para la PKU [9, 14,19]. En el estudio de Rohde C. *et al.* [14], se menciona que el aumento de la ingesta total de proteínas fue la consecuencia del ajuste de la mezcla de aminoácidos al incremento de peso, para mantener el aporte proteico dentro de rango recomendado para la edad. Uno de los estudios señala que, en más de la mitad de los pacientes, la ingesta total de proteínas no era cubierta debido a una ingesta insuficiente del SP [3]. En un estudio, un grupo de pacientes no cubría el 120% de la recomendación de proteínas [11]. En el estudio de Mirás A. *et al.* [10], se encontró una menor ingesta de proteína total en el grupo de pacientes con osteopenia. En el resto de los estudios no se especifica.
- f. **Ingesta de proteínas naturales, Phe en la dieta al comenzar el estudio.** En todos los estudios la ingesta de proteínas naturales y de Phe era la indicada para mantener el valor de Phe en sangre en rango de seguridad según lo definido para cada clínica. En un estudio, los pacientes osteopénicos y osteoporóticos tenían una menor ingesta media diaria de proteínas naturales que el resto de pacientes con PKU [10].

Tabla 2. Resumen de los tratamientos dietéticos realizados en los estudios incluidos en la revisión.

DIMENSIÓN	(C) Descripción del tratamiento dietético en pacientes con diagnóstico de PKU			
	TÍTULO/ VARIABLES	Tiempo de inicio de la dieta	Nivel de restricción de Phe	Sustitutos de proteínas
Effects of Inadequate Amino Acid Mixture Intake on Nutrient Supply of Adult Patients with Phenylketonuria. Hochuli M. "et al.". Ann. Nutr. Metab. 2017; 71:129–135.	Desde el diagnóstico	Dieta restringida en phe	Recibían Mezcla de Aminoácidos	Límite para Suiza 600umol/l
Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria. MacDonald A "et al.". J. Inherit. Metab. Dis. 2003; 26(4):327–338.	N/E	Dieta restringida en phe	Recibían Mezcla de Aminoácidos	Rangos de seguridad según MRC* 1993. (N/E valores)
Positive effect of a simplified diet on blood phenylalanine control in different phenylketonuria variants, characterized by newborn BH4 loading test and PAH analysis. Zimmermann M "et al.". Mol. Genet. Metab. 2012; 106(3):264–268.	N/E	Dieta restringida en phe	Recibían Mezcla de Aminoácidos	Rangos de seguridad 0a2 años 100-300umol/l; 2a10 años 100-400umol/l; mayor de 10años 100-600umol/l
Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: Effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. Ziesch B "et al.". J. Inherit. Metab. Dis. 2012; 35(6):983–992.	Dentro 2 sem de vida	Dieta restringida en phe	Recibían Mezcla de Aminoácidos	N/A
Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: No major impact on metabolic control. Rohde C "et al.". Eur. J. Clin. Nutr. 2012; 66(5):633–638.	Dentro de las 3 semanas de vida	Dieta restringida en phe	Recibían Mezcla de Aminoácidos	Rangos de seguridad: mantener valor menor de 360 umol/L
Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. Mirás A "et al.". Mol. Genet. Metab. 2013; 108(3):149–154	N/E	Dieta restringida en phe	Recibían Mezcla de Aminoácidos	Se encontraron 2 pacientes que no cumplían con la indicación de ingesta de Phe, y tenían altos valores de Phe en sangre.
PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies. Rohde C "et al.". Eur. J. Clin. Nutr. 2014; 68 (1):119–124.	N/E	Dieta restringida en phe	Se dividió a los pacientes en dos grupos: los que recibían Mezcla de Aminoácidos y los que no.	Rangos de seguridad según las Guías Alemanas (N/E valor)
Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with Phenylketonuria. Cazzorla C "et al.". BMC Public Health. 2014; 14:1243.	N/E	Dieta restringida en phe	Recibían Mezcla de Aminoácidos	En cumplimiento de las directrices italianas (rango 0-12 años: 120-360 µmol / L; > Rango de 13 años: 120-600 µmol / L)
Adherence to tetrahydrobiopterin therapy in patients with phenylketonuria. Rohr F "et al.". Mol. Genet. Metab. 2015; 114:25–28.	N/E	Dieta restringida en phe	Recibían Mezcla de Aminoácidos	N/A
Unrestricted fruits and vegetables in the PKU diet: A 1-year follow-up. Rohde C "et al.". Eur. J. Clin. Nutr. 2014; 68:401–403.	dentro de las 3 semanas de nacidos	Dieta restringida en Phe	Recibían Mezcla de Aminoácidos	Mantener Phe entre 120 y 360 umol/L
Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: No uniformity of approach. Aguiar A. "et al.". Mol. Genet. Metab. 2015; 115:17–22.	N/E	Dieta restringida en phe	Recibían Mezcla de Aminoácidos + GMP	N/E
Multiclinic Observations on the Simplified Diet in PKU. Bernstein L. "et al.". J. Nutr. Metab. 2017; 2017.	N/E	Dieta restringida en Phe	Recibían Mezcla de Aminoácidos + GMP	Mantener Phe entre 120 y 360 umol/L
Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source. Pinto A. "et al.". Eur. J. Clin. Nutr. 2017; 71:1230–1234	Desde el diagnóstico	Dieta restringida en phe	Recibían Mezcla de Aminoácidos + GMP	Phe en sangre en rangos de seguridad satisfactorio < 8 mg / dl.
Growth and final height among children with phenylketonuria. Thiele A.G "et al.". Pediatrics. 2017; 140 (5).	Desde el diagnóstico	Dieta restringida en phe	Nacidos antes de 1980: hidrolizado de caseína. Nacidos después, recibían Mezcla de Aminoácidos.	Phe en sangre en rangos de seguridad. N/E
Over restriction of dietary protein allowance: The importance of ongoing reassessment of natural protein tolerance in phenylketonuria. Pinto A. "et al.". Nutrients. 2019; 11 (5):995.	Desde el diagnóstico por SN	Dieta restringida en Phe	Recibían Mezcla de Aminoácidos + GMP	Hasta 480 umol/L (nivel límite permitido para pacientes ≥12 años Guías Portuguesas)

PN: Proteína Natural. Phe: fenilalanina. BH4: Tetrahydrobiopterina. SP: Sustituto Proteico. M: masculino. F: femenino. MRC: Medical Research Council Working Party of PKU de 1993. GMP: Glicomacropeptido. F y V: frutas y vegetales. N/E: No específica. N/A: No aplica. Dg: Diagnóstico. HPA: hiperfenilalaninemia.

(continúa)

Tabla 2. Resumen de los tratamientos dietéticos realizados en los estudios incluidos en la revisión.
(Continuación)

DIMENSIÓN	(C) Descripción del tratamiento dietético en pacientes con diagnóstico de PKU				
	TÍTULO/ VARIABLES	Ingesta total de proteínas	Ingesta de proteínas naturales y Phe en la dieta al comenzar el estudio	Ingesta de proteínas naturales y Phe en la dieta durante el estudio	Impacto del aumento de la proteína natural en los dosajes de phe en sangre
Effects of Inadequate Amino Acid Mixture Intake on Nutrient Supply of Adult Patients with Phenylketonuria. Hochuli M. "et al.". Ann. Nutr. Metab. 2017; 71:129–135.		En más de la mitad de los pacientes, la ingesta total de proteínas no era cubierta debido a una ingesta insuficiente del SP.	Ingesta restringida según indicación.	Se permitió el consumo de proteínas de origen animal siempre que los valores de Phe en sangre, estuvieran controlados	N/A
Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria. MacDonald A "et al.". J. Inherit. Metab. Dis. 2003; 26(4):327–338.		N/E	Ingesta restringida según indicación.	Se libera el consumo de F y V en tres etapas (0-50 mg; 51–75mg y 76 a 100 mg Phe) la ingesta diaria de Phe aumentó en una mediana de 51 mg y 39 mg, en los periodos de prueba 2 y 3 respectivamente.	En las 3 etapas no se afectó el control de Phe en sangre. En la etapa 3 el tamaño de las porciones analizadas fue modesta, y se sugiere restringir a una porción diaria hasta que se obtengan más datos.
Positive effect of a simplified diet on blood phenylalanine control in different phenylketonuria variants, characterized by newborn BH 4 loading test and PAH analysis. Zimmermann M "et al.". Mol. Genet. Metab. 2012;106(3):264–268.		N/E	Ingesta restringida según indicación	Se libera el consumo de F y V que tienen menos de 100 mg Phe /100g de alimento, según recomendaciones de la OMS	Ingesta restringida según indicación.
Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: Effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. Ziesch B "et al.". J. Inherit. Metab. Dis. 2012; 35(6):983–992.		N/E	Ingesta restringida según indicación.	N/A	N/A
Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: No major impact on metabolic control. Rohde C "et al.". Eur. J. Clin. Nutr. 2012; 66(5):633–638.		Cubrió recomendación proteica.	Ingesta restringida según indicación.	Se libera el consumo de F y V que tienen menos de 75mg Phe /100g de alimento. La ingesta diaria de Phe aumento en un promedio de 58mg.	La liberación de F y V sin restricciones no comprometió el control metabólico a corto plazo,
Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. Mirás A "et al.". Mol. Genet. Metab. 2013;108(3):149–154		Menor ingesta de proteína total en el grupo de pacientes con osteopenia	Los pacientes osteopénicos y osteoporóticos tenían una menor ingesta media diaria de proteínas naturales que el resto de pacientes con PKU	N/A	N/A
PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies. Rohde C "et al.". Eur. J. Clin. Nutr. 2014; 68(1):119–124.		Varia entre los grupos que cubren + 120% y los que no cubren 120%	Ingesta restringida según indicación.	N/A	N/A
Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with Phenylketonuria. Cazorla C "et al.". BMC Public Health. 2014;14:1243.		N/E	Ingesta restringida según indicación.	N/A	N/A
Adherence to tetrahydrobiopterin therapy in patients with phenylketonuria. Rohr F "et al.". Mol. Genet. Metab. 2015;114:25–28.		N/E	Ingesta restringida según indicación.	N/A	N/A
Unrestricted fruits and vegetables in the PKU diet: A 1-year follow-up. Rohde C "et al.". Eur. J. Clin. Nutr. 2014; 68:401–403.		Cubrió recomendación proteica.	Ingesta restringida según indicación	Liberación de F y V Phe < 75 mg % . Aumentó Phe diaria un promedio de 68 mg (+28% cantidad diaria PN permitida).	La liberación de F y V sin restricciones no comprometió el control metabólico
Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: No uniformity of approach. Aguiar A. "et al.". Mol. Genet. Metab. 2015; 115:17–22.		N/E	Ingesta restringida según indicación.	N/A	N/A
Multidinic Observations on the Simplified Diet in PKU. Bernstein L. "et al.". J. Nutr. Metab. 2017; 2017.		N/E	Ingesta restringida según indicación	Liberación de frutas y vegetales con Phe < 75 mg % y alimentos hipoproteicos con Phe < 20 mg por porción. Se resta un % de la tolerancia de cada paciente para utilizarla en alimentos "libres"	En general la dieta simplificada no comprometió el control metabólico. En algunos casos el exceso de alimentos libres, puede incrementar la Phe en sangre.
Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source. Pinto A. "et al.". Eur. J. Clin. Nutr. 2017; 71:1230–1234		N/E	Ingesta restringida según indicación.	N/A	Se utilizó GMP como SP y los valores de Phe se mantuvieron estables.
Growth and final height among children with phenylketonuria. Thiele A.G "et al.". Pediatrics. 2017;140(5).		N/E	Ingesta restringida según indicación.	N/A	N/A
Over restriction of dietary protein allowance: The importance of ongoing reassessment of natural protein tolerance in phenylketonuria. Pinto A. "et al.". Nutrients. 2019; 11(5):995.		Cubrió recomendación proteica.	Ingesta restringida según indicación.	Los pacientes con PKU leve e HPA ↑ PN de origen animal. Mayoría de los clásicos ↑ de fuente vegetal. El 65 % aumentó la PN en una mediana de 12 g al día	La mediana del control de Phe en sangre se mantuvo estable dentro del target de las Guías Portuguesas comparando los resultados entre el primer y segundo control (279 vs. 288 umol/L)

PN: Proteína Natural. Phe: fenilalanina. BH4: Tetrahydrobiopterina. SP: Sustituto Proteico. M: masculino. F: femenino. MRC: Medical Research Council Working Party of PKU de 1993. GMP: Glicomacropeptido. F y V: frutas y vegetales. N/E: No específica. N/A: No aplica. Dg: Diagnóstico. HPA: hiperfenilalaninemia.

(continúa)

Tabla 2. Resumen de los tratamientos dietéticos realizados en los estudios incluidos en la revisión. (Continuación)

DIMENSIÓN	(C) Descripción del tratamiento dietético en pacientes con diagnóstico de PKU				
	TÍTULO/ VARIABLES	Digestibilidad de la proteína natural	Ingesta de frutas y vegetales	Impacto clínico nutricional	Calidad de vida y adherencia
Effects of Inadequate Amino Acid Mixture Intake on Nutrient Supply of Adult Patients with Phenylketonuria. Hochuli M. "et al.". Ann. Nutr. Metab. 2017; 71:129–135.	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria. MacDonald A "et al.". J. Inherit. Metab. Dis. 2003; 26(4):327–338.	La proteína vegetal es la menos digerible de todas las proteínas. El contenido de polisacáridos de algunas de las frutas y vegetales puede reducir la aparente digestibilidad hasta en un 10% y aumentar la excreción de nitrógeno en las heces.	En la etapa 2 de liberación de frutas y vegetales (51-75 mg Phe %) la ingesta adicional media diaria fue de 83 g de alimento, y en la etapa 3 (76-100 mg Phe %) la ingesta media fue de 50 g de alimento (10-150gr) al menos tres veces por semana.	N/E	Este enfoque aumenta las opciones y la tolerabilidad de la dieta	
Positive effect of a simplified diet on blood phenylalanine control in different phenylketonuria variants, characterized by newborn BH4 loading test and PAH analysis. Zimmermann M "et al.". Mol. Genet. Metab. 2012; 106(3):264–268.	Se libera el consumo de FyV que tienen menos de 100 mg Phe /100g de alimento, según la recomendación de la OMS de 400 gr o 5 al día para la población general.	No se encontro ningun efecto negativo sobre los niveles plasmáticos de Phe independientemente de la edad y/o severidad de la enfermedad.	N/E	Este enfoque dietetico puede disminuir la carga de una dieta restringida y mejoraria la capacidad del paciente para socializar.	
Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: Effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. Ziesch B "et al.". J. Inherit. Metab. Dis. 2012; 35(6):983–992.	N/A	N/A	N/A	En los pacientes que aumentaron su proteína natural se observó un fuerte aumento de la autodeterminación.	
Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: No major impact on metabolic control. Rohde C "et al.". Eur. J. Clin. Nutr. 2012; 66(5):633–638.	Cuanto mayor sea la cantidad de fibra en un alimento, menor es la digestibilidad de su proteína y mayor la excreción de nitrógeno en las heces. Las personas que consumen muchas frutas y verduras pueden tener aparentemente una tolerancia de Phe más alta.	La liberación de la ingesta de frutas y vegetales no llevó a un aumento en la cantidad ni en la variedad de frutas y vegetales de manera significativa. La cantidad de Phe que provenía normalmente de frutas y vegetales se utilizó para aumentar el consumo de otros alimentos que contienen Phe.	N/E	Este enfoque puede ayudar a desarrollar un manejo más flexible de al menos un grupo de alimentos y así ayudar a prevenir los trastornos alimentarios.	
Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. Mirás A "et al.". Mol. Genet. Metab. 2013; 108(3):149–154	N/A	N/A	El aumento de proteína natural mejora el suministro de micronutrientes, promueve el crecimiento en niños con PKU y mejora la densidad mineral ósea.	N/A	
PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies. Rohde C "et al.". Eur. J. Clin. Nutr. 2014; 68(1):119–124.	N/A	N/A	El suministro de micronutrientes fue suficiente con una ingesta total de proteínas superior al 120% y más de 0,5 g de proteína por kg de peso corporal de SP	N/A	
Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with Phenylketonuria. Cazzorla C "et al.". BMC Public Health. 2014; 14:1243.	N/A	N/A	N/A	N/A	
Adherence to tetrahydrobiopterin therapy in patients with phenylketonuria. Rohr F "et al.". Mol. Genet. Metab. 2015; 114:25–28.	N/A	N/A	N/A	El factor más importante para adherir al tratamiento con BH4 fue la posibilidad de aumentar la ingesta natural de proteínas naturales	
Unrestricted fruits and vegetables in the PKU diet: A 1-year follow-up. Rohde C "et al.". Eur. J. Clin. Nutr. 2014; 68:401–403.	Proteínas de origen vegetal: > digestibilidad > tolerancia aparente de Phe	La liberación de F y V no llevó a un aumento en la cantidad ni en la variedad de F y V de manera significativa. Incrementaron la ingesta la de otros alimentos que contienen Phe. Ingerieron 91 % de la recomendación de frutas y vegetales para niños alemanes.	N/E	Permitió una nueva libertad e ingerir una mayor cantidad de un grupo de alimentos (F y V) amplio en variedad y saludable sin calcular ni preguntar a sus padres.	

PN: Proteína Natural. Phe: fenilalanina. BH4: Tetrahydrobiopterina. SP: Sustituto Proteico. M: masculino. F: femenino. MRC: Medical Research Council Working Party of PKU de 1993. GMP: Glicomacropeptido. F y V: frutas y vegetales. N/E: No específica. N/A: No aplica. Dg: Diagnóstico. HPA: hiperfenilalaninemia.

(continúa)

Tabla 2. Resumen de los tratamientos dietéticos realizados en los estudios incluidos en la revisión.
(Continuación)

DIMENSIÓN	(C) Descripción del tratamiento dietético en pacientes con diagnóstico de PKU				
	TÍTULO/ VARIABLES	Digestibilidad de la proteína natural	Ingesta de frutas y vegetales	Impacto clínico nutricional	Calidad de vida y adherencia
Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: No uniformity of approach. Aguiar A. "et al.". Mol. Genet. Metab. 2015; 115:17-22.	N/A	N/A	N/A	N/A	N/E
Multiclinic Observations on the Simplified Diet in PKU. Bernstein L. "et al.". J. Nutr. Metab. 2017; 2017.	N/A	En una clínica ↑ la ingesta de F y V por la novedad pero luego volvieron a la ingesta habitual Niños mayores, adolescentes y adultos utilizaron el margen liberado para alimentos como papa y snacks. En algunos casos, se fue relajando la medida de porción de vegetales con mayor contenido de Phe y de alimentos hipoproteicos causando elevada ingesta de Phe y aumento de la Phe en sangre	N/A	N/A	La dieta simplificada provee más flexibilidad, promueve elecciones de alimentos saludables y puede ser un manejo más fácil al tradicional método de contar toda la Phe consumida. La mayoría de los padres ven el beneficio de que sus hijos incrementen el consumo diario de frutas y vegetales mientras mantienen niveles de Phe en sangre en el rango de tratamiento. Permite mayor sentido de independencia especialmente a medida que los niños crecen. Buena estrategia para adolescentes, adultos y pacientes con deficiencias neurocognitivas.
Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source. Pinto A. "et al.". Eur. J. Clin. Nutr. 2017; 71:1230-1234	N/A	N/A	N/A	N/A	Al incluir GMP, la palatabilidad mejorada del producto puede contribuir a la adherencia a la dieta
Growth and final height among children with phenylketonuria. Thiele A.G "et al.". Pediatrics. 2017; 140 (5).	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Over restriction of dietary protein allowance: The importance of ongoing reassessment of natural protein tolerance in phenylketonuria. Pinto A. "et al.". Nutrients. 2019; 11 (5):995.	La proteína vegetal tiene una digestibilidad baja (50-80%) asociada con fibras resistentes en las paredes celulares de las plantas, el procesamiento de alimentos, el calor o la presencia de factores anti nutricionales, lo que podría aumentar las pérdidas de proteínas endógenas en el íleon terminal.	N/E	Consumir mayor cantidad y mejor calidad de PN puede influir de manera positiva en el estado nutricional. Señala que maximizar la PN es esencial y que la sobre restricción de PN puede contribuir a un inadecuado crecimiento, anorexia u osteopenia. Sería beneficioso evaluar la máxima tolerancia de PN en intervalos periódicos.	El aumento de la proteína natural trajo una mejora importante tanto en la cantidad como en la calidad de la PN ofrecida lo que posiblemente alivianaría la carga que implica la dieta, mejorando la posibilidad del paciente de socializar más fácilmente o contribuir a una mejor adherencia a la dieta.	

PN: Proteína Natural. Phe: fenilalanina. BH4: Tetrahidrobiopterina. SP: Sustituto Proteico. M: masculino. F: femenino. MRC: Medical Research Council Working Party of PKU de 1993. GMP: Glicomacropeptido. F y V: frutas y vegetales. N/E: No es específica. N/A: No aplica. Dg: Diagnóstico. HPA: hiperfenilalaninemia.

g. Ingesta de proteínas naturales y Phe en la dieta durante el estudio: En 6 estudios se incrementó la ingesta de proteína natural de manera controlada y se evaluó el impacto de este aumento en los valores de Phe en sangre [6-79,14,16,19]. Uno de los estudios hizo la diferenciación que, en pacientes con PKU clásica la proteína natural adicionada a la dieta provino de fuentes vegetales mientras que en PKU más leves e HPA permitió incluir proteína de origen animal. En este estudio, la mediana de ingesta de PN aumentó significativamente durante el mismo. El 65% de los pacientes (26 de 40) aumentó la PN en una mediana de 12 g al día. El 35% restante no toleró PN adicional. La mayoría de los pacientes eran adolescentes

y el 50% de todos los pacientes pudieron aumentar la PN en al menos un 20%, independientemente de la severidad de la enfermedad [19]. Otro de los estudios liberó frutas y vegetales con Phe <75 mg% y alimentos hipoproteicos con Phe menor a 20 mg por porción, restando un % de la tolerancia de cada paciente para utilizarla en "alimentos libres" [16]. En cuatro estudios [6-79,14] se aumentó la cantidad de proteína natural al dejar liberado el consumo de frutas y vegetales: en dos liberaron las que tenían menos de 75 mg de Phe cada 100 g de alimento [9,14] y en un estudio las que tenían menos de 100 mg de Phe cada 100 g de alimento según las recomendaciones de la OMS de 400 gr de vegetales o 5 al día

para la población general [7]. En el otro estudio donde la liberación de las frutas y vegetales se realizó en tres etapas (0-50 mg Phe; 51-75mg y 76 a 100 mg Phe), la ingesta diaria de Phe aumentó en una mediana de 51 mg y 39 mg, en los períodos de prueba 2 y 3, respectivamente [6].

En uno de estos estudios mencionados, el consumo de Phe se incrementó significativamente en 58 mg/día que representaba un incremento del 18% de la tolerancia diaria (promedio), 50% fueron cubiertos por alimentos naturales con contenido de hidratos de carbono como papa o cereales y el otro 50% por lácteos, carne o golosinas (chocolate) [9]. En el estudio de Rohde C. *et al.* [14], se incrementó 68 mg de Phe que representa un aumento del 28% de la tolerancia diaria (mediana) sin aclarar la fuente de proteínas. En otro estudio se les permitió el consumo de proteínas de origen animal siempre que los valores de Phe en sangre estuvieran controlados [3].

- h. Impacto del aumento de la proteína natural en los dosajes de Phe en sangre.** En cinco artículos describen un aumento de la cantidad de Phe tolerada luego de la “liberación” controlada del consumo de frutas y vegetales [6-7,9,14,16]. En uno de los estudios se describe que el aumento del consumo de frutas y vegetales aumentó la ingesta de Phe sin alterar su concentración plasmática, señalando que la cantidad de Phe de estas fuentes se distribuyó a lo largo del día. Este mismo estudio señala que las frutas y vegetales que contienen entre 76 y 100 mg Phe/100 g de alimento, permitieron mantener los valores de Phe en sangre en rango seguro, cuando se usaron sin restricciones en niños con PKU. No obstante, refiere que no se podría ser concluyente con este grupo de alimentos dado que el tamaño de las porciones fue modesto y sugiere limitar a una porción diaria hasta que

haya más datos disponibles [6]. En uno de los estudios señalan que la liberalización en el consumo de frutas y vegetales no afectó de manera negativa los valores de Phe en sangre, independientemente de la edad y/o severidad de la PKU [7]. En aquellos estudios en los que se utilizó GMP como sustituto proteico, los valores de Phe en sangre se mantuvieron estables [16-17,19].

En el estudio de Pinto A. *et al.* [19] la mediana del control de Phe en sangre se mantuvo estable dentro del target de las Guías Portuguesas (279 vs 288 Umol/Lt) comparando los resultados entre el comienzo del estudio y 6 meses después de un aumento sistemático de Phe de la dieta.

- i. Digestibilidad de la proteína natural.** Cuatro de los artículos describen que la proteína vegetal al contener mayor cantidad de fibra tiene una digestibilidad baja [6, 9, 14,19]. Uno de los artículos señala que los individuos que consumen muchas frutas y vegetales podrían tener una mayor tolerancia de Phe [9]. La falta de evidencia que demuestre que la reabsorción gastrointestinal de Phe proveniente de frutas y vegetales es similar a otras fuentes de proteínas dificultaría que se pueda predecir teóricamente el efecto de aumentar su ingesta, como también la falta de cálculos exactos individuales de la ingesta de Phe después del cambio en la dieta [7]. En uno de los estudios, se observa que la proteína vegetal tiene una digestibilidad baja (50-80%) asociada con fibras resistentes en las paredes celulares de las plantas, el procesamiento de alimentos, el calor o la presencia de factores anti nutricionales, lo que podría aumentar las pérdidas de proteínas endógenas en el íleon terminal. Esto podría sugerir que tal vez sería beneficioso que un porcentaje de la PN indicada provenga de fuentes animales. Menciona también, que sería probable que la cinética de digestión y absorción de la proteína vegetal

sea diferente de la proteína en la leche y el yogur, afectando así las concentraciones de Phe postprandial [19]. Dos de los estudios mencionados refieren que la utilización de proteínas depende del contenido de fibra del alimento respectivo: cuanto mayor sea la cantidad de fibra en un alimento, menor es la digestibilidad de su proteína y mayor la excreción de nitrógeno en las heces [9,19]. Las personas que consumen muchas frutas y vegetales pueden tener una aparente mayor tolerancia de Phe [9, 14,19], y en dos de estos estudios se señala que no pueden probar ni rechazar esta hipótesis, ya que el contenido de fibra exacto de la mayoría de los tipos de alimentos, es desconocida [9,14]. Otra publicación refiere que es posible que la Phe de frutas y vegetales no se absorba de manera eficiente, que la proteína vegetal es la menos digerible de todas las proteínas y que se utiliza un factor de corrección del 85% para la digestibilidad para dietas basadas principalmente en vegetales y carbohidratos no refinados. El contenido de polisacáridos sin almidón de algunas frutas y vegetales también puede reducir la digestibilidad aparente hasta en un 10% y aumentar la excreción de nitrógeno en las heces [6].

- j. **Ingesta de frutas y vegetales.** En dos de los estudios se evidenció que la liberación de la ingesta de frutas y vegetales no llevó a un aumento en la cantidad ni en la variedad de estos alimentos de manera significativa. La cantidad de Phe que provenía normalmente de frutas y vegetales se utilizó para aumentar el consumo de otros alimentos que contenían Phe [9,14]. En el artículo de Rohde C. *et al.* [14], aclaran que durante el estudio los pacientes ingirieron 91% de la recomendación de frutas y vegetales para niños alemanes. En un estudio se liberó la ingesta de frutas y vegetales que contenían menos de 100 mg de Phe/100 g de alimentos, siempre y cuando se consumieran en forma

variada como se recomienda en la OMS (consumir al menos 400 gr por día, 5 porciones diarias). En estos pacientes no se observaron efectos negativos en el control plasmático de los niveles de Phe independientemente de la severidad de la enfermedad y de la edad en que se cambió la dieta [7]. En el estudio de Mac Donald A. *et al.* [6] en la etapa 2 de liberación de frutas y vegetales (Phe: 51 a 75 mg%), la ingesta adicional media diaria fue de 83 g de alimento, y en la etapa 3 (Phe: 76 a 100 mg%) la ingesta media fue de 50 g de alimento (10-150 gr) al menos tres veces por semana. En la publicación de Bernstein L. *et al.* [16] se menciona que, en una de las clínicas comprendidas en el estudio, se aumentó la ingesta de frutas y vegetales por la novedad de la “liberación”, pero luego volvieron a la ingesta habitual. Niños mayores, adolescentes y adultos utilizaron el margen liberado para alimentos como papa y snacks. También señala que en algunos casos se fue relajando la medida de la porción de vegetales con mayor contenido en Phe y de alimentos hipoproteicos causando elevada ingesta de Phe y aumento de la Phe en sangre.

- k. **Impacto clínico-nutricional.** Uno de los estudios realizado en pacientes mayores de 12 años, refiere que consumir mayor cantidad y mejor calidad de PN puede influir de manera positiva en el estado nutricional. Señala que maximizar la PN es esencial y que la sobrerrestricción de PN puede contribuir a un inadecuado crecimiento, anorexia u osteopenia. Un crecimiento subóptimo se evidenció principalmente en la primera infancia y adolescencia en PKU, con adultos que no alcanzaban su talla objetivo genética. El crecimiento del perímetro cefálico se asoció con la ingesta de PN. Una mejora en la cantidad de masa magra y composición corporal se asoció a una mayor ingesta de PN, especialmente cuando la ingesta era $\geq 0,5$ g/kg/día. Señala también que muchos

pacientes con PKU con diferente tipo de severidad, toleran más PN que la prescrita, y en algunos casos el incremento fue de al menos un 50%. Este consumo de PN extra puede influenciar positivamente en el estado nutricional del paciente y su calidad de vida, ya que al ingerir más PN es probable que afecte de manera positiva el status de salud general del paciente. Observaron también que, la mayoría de los pacientes estaban sobrerrestringidos en relación a la PN permitida y, por lo tanto, sería beneficioso evaluar la máxima tolerancia de PN en intervalos periódicos. Detalla que hay muy poca información de cómo la tolerancia de Phe cambia a medida que aumenta la edad, por lo que más datos serían necesarios para mostrar cómo la tolerancia de PN cambia desde la infancia hasta la adultez. En este estudio, los pacientes tenían peso normal y su tolerancia de PN aumentó independientemente del peso individual. En contraste, Mac Leod E. *et al.* [19] mostraron que, en adultos con sobrepeso, la tolerancia de Phe aumentó sólo cuando estaba expresada en relación al peso ideal y no al peso actual, resaltando la importancia de la composición corporal al interpretar la tolerancia de PN en PKU. En el estudio de Rohde C. *et al.* [11] se concluyó que, el suministro de micronutrientes fue suficiente con una ingesta total de proteínas superior al 120% y más de 0,5 g de proteína/kg de peso corporal proveniente del SP. Según Mirás A. *et al.* [10] el aumento de proteína natural mejora el suministro de micronutrientes, promueve el crecimiento en niños con PKU y mejora la densidad mineral ósea. A pesar de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D aportados por el SP, si hay un déficit en la ingesta de proteínas habría mayor probabilidad de desarrollar una alteración en la masa ósea.

1. **Calidad de vida y adherencia.** Un estudio multicéntrico en USA describe que,

tradicionalmente la dieta se manejó pesando y midiendo todos los alimentos ingeridos y manteniendo un registro preciso de la ingesta. Para individuos que tienen concentraciones de Phe altas en sangre, seguir esta dieta es aún más difícil debido a los problemas cognitivos asociados con niveles elevados de Phe en sangre, incluyendo déficit de funciones ejecutivas, ansiedad y velocidad de procesamiento lenta, que pueden interferir con la elección y medida adecuada de los alimentos. Define a la dieta simplificada como una aproximación al manejo de la dieta del paciente PKU que permite consumir alimentos que contienen bajos niveles de Phe sin medirlos o contarlos, reconociendo que ninguna dieta para PKU es simple. Está diseñada para proveer más flexibilidad, promover elecciones de alimentos saludables y puede ser un manejo más fácil al tradicional método de contar toda la Phe consumida. También refiere que, la mayoría de los padres ven el beneficio de que sus hijos incrementen el consumo diario de frutas y vegetales mientras mantienen niveles de Phe en sangre en el rango de tratamiento. La posibilidad de elegir libremente aquellos alimentos que no son contados permite mayor sentido de independencia y más flexibilidad, especialmente a medida que los niños crecen. No obstante, se debe prestar especial atención a aquellos pacientes con tolerancias inferiores a 250 mg/día. Para estos pacientes, la ingesta frecuente de alimentos libres que están cerca del corte de 75 mg de Phe/100 gr del mismo, puede causar elevaciones de Phe en sangre, y la relación entre alimentos libres y contados debe ser modificada [16]. Para los padres con un niño o adolescente con PKU, este enfoque en relación a la “liberalización” del consumo de determinados vegetales y frutas hace la vida menos complicada ya que esta dieta tiene pequeñas

diferencias a una alimentación vegetariana de una persona sin PKU. Esto también disminuye directamente el efecto discriminatorio, ya que los pacientes no necesitan explicar el porqué de su dieta. Este enfoque dietético puede disminuir la carga de una dieta restringida y conducir a una mayor calidad de vida y cumplimiento del tratamiento nutricional. Aumenta la autonomía de los pacientes con respecto a la alimentación, y hay evidencia de que el enfoque es seguro a largo plazo con respecto al control de los niveles de Phe en sangre medidos de forma rutinaria en todos los pacientes [7]. Varios estudios señalan que, el aumento de la tolerancia de Phe ofrece una mejora en la calidad de vida de pacientes con PKU [7-9,14,16], posiblemente aliviaría parte de la carga dietética, mejoraría la capacidad del paciente para socializar más fácilmente y contribuiría a una mejor adherencia a la dieta [7,16,19] aumentando las opciones en la dieta y tolerabilidad de la misma [6]. Según Ziesch B, *et al.* [8] en los pacientes que aumentaron su proteína natural se observó un fuerte aumento de la autodeterminación. Un estudio describe que el aumento del 18% de la tolerancia de Phe ofrece una mejora en la calidad de vida de chicos con PKU clásica. Se identificaron a las frutas y vegetales como una de las pocas comidas que un niño con PKU puede obtener de la cocina sin tener que pedir permiso, y se espera que esto ayude a poder flexibilizar el consumo de al menos un grupo de alimentos y contribuya a prevenir trastornos de la alimentación [9]. En un artículo en que la población estudiada comprendía un rango etario entre 12 y 29 años (17% PKU clásicos, 58% moderados y 25% HPA) la mediana de aumento de PN fue de 12 g al día lo que equivale a: 3 rebanadas de pan común o 60 g de queso al día. Esto trajo una mejora importante tanto en la cantidad como en la calidad de la PN

ofrecida, lo que posiblemente aliviaría la carga que implica la dieta, mejorando la posibilidad del paciente de socializar más fácilmente o contribuir a una mejor adherencia a la dieta [19].

En otro estudio se observó que el factor más importante para adherir al tratamiento con BH₄ fue la posibilidad de aumentar la ingesta de proteínas naturales [13]. Según Pinto A, *et al.* [17], al incluir GMP, la palatabilidad mejorada del producto puede contribuir a la adherencia a la dieta. En el estudio de Rohde C. *et al.* [14] donde se siguió a los pacientes a lo largo de un año, se menciona que la liberación de frutas y vegetales con Phe <75 mg%, permitió una nueva libertad e ingerir una mayor cantidad de este grupo de alimentos sin calcular ni preguntar a sus padres.

Discusión

La tolerancia de Phe ha sido definida como la cantidad de Phe que un paciente puede tolerar manteniendo concentraciones de Phe en sangre dentro del rango seguro. En PKU la tolerancia de PN a lo largo de la vida no está ni definida ni descripta. La mayoría de los niños con PKU clásica toleran menos de 500 mg de Phe por día. Van Spronsen FJ, *et al.* [19] demostraron que la tolerancia de Phe puede aumentar con la edad, siendo a la edad de 2, 3 y 5 años un predictor confiable de la misma a los 10 años de edad. Los datos de la tolerancia de Phe en adultos son escasos, pero se cree que muchos pacientes adultos tolerarían más Phe que la prescrita por el equipo de salud.

Uno de los grandes desafíos del tratamiento será maximizar la ingesta de PN. Mayor cantidad y mejor calidad de la misma, evaluando la posibilidad de poder aumentar la ingesta de proteína de fuente vegetal e incluso incorporar proteína proveniente de origen animal, influirá de manera positiva en el crecimiento y en el estado nutricional.

Será necesario para ello, evaluar la máxima tolerancia de PN en intervalos periódicos, de manera controlada, individual y monitoreando el impacto de este aumento en los dosajes de Phe en sangre.

La “liberalización” de frutas y vegetales, permitiría aumentar la ingesta de Phe, sin alterar su concentración plasmática, independientemente de la edad y/o severidad de la PKU. Esto podría relacionarse con la menor digestibilidad de la proteína vegetal. Se recomienda que la cantidad de Phe proveniente de estos alimentos, se distribuya a lo largo del día. No obstante, los pacientes deberían ser cuidadosamente monitoreados.

La flexibilización de frutas y vegetales de la dieta no siempre asegura un aumento en la cantidad ni en la variedad de las mismas. En consecuencia, se señala la importancia de “liberarlas” de manera temprana, para asegurar así una construcción de buenos hábitos y adecuada selección de alimentos acorde a la PKU. Para la implementación de este abordaje, se sugiere liberar aquellos vegetales y frutas con contenido de Phe inferior a 75 mg/100 gr de alimento con una constante y personalizada educación alimentaria, junto a un adecuado monitoreo de Phe en sangre.

Para los pacientes y su entorno el enfoque en relación a la “liberalización” del consumo de determinados vegetales y frutas que se asemeja a una alimentación vegetariana- como la de los

individuos sin PKU - facilitaría la selección de alimentos, disminuyendo así las diferencias con sus pares, especialmente en situaciones fuera del hogar (viajes, colegios, campamentos, eventos sociales, etc.).

Este enfoque dietético puede disminuir la carga de una dieta restringida y conducir a una mayor calidad de vida, cumpliendo el tratamiento nutricional y aumentando la autonomía de los pacientes con respecto a la alimentación. Hay evidencia que sustenta que el enfoque es seguro a largo plazo con respecto al control rutinario de los niveles de Phe en sangre. Implementar la “liberalización” del consumo de algunas frutas y vegetales podría ser una estrategia para aumentar la PN.

Una adecuada adherencia al tratamiento nutricional, sostenida a lo largo de la vida, permitirá mantener las funciones neurocognitivas, favoreciendo tomar decisiones correctas con respecto a su autocuidado.

De este análisis podemos concluir la importancia de optimizar la indicación de la PN, como parte del manejo individual del paciente PKU, evaluando regularmente su tolerancia por el equipo tratante. Este abordaje dinámico brindará beneficios tanto en el aspecto clínico-nutricional, como en la calidad de vida y la adherencia al plan de alimentación, indispensables para alcanzar un tratamiento óptimo y adecuado para cada paciente PK.

Referencias bibliográficas

1. Setton Fernandez. Nutrición en Pediatría. Bases para la Práctica clínica en niños sanos y enfermos. Buenos Aires, Argentina, Panamericana, 2014.
2. Ilgaz F, Pinto A, Gökmen Özel H, et al. Long-term growth in phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2019; 11(9): 2070.
3. Hochuli M. S. Bollhalder, C. Thierer, et al. Effects of Inadequate Amino Acid Mixture Intake on Nutrient Supply of Adult Patients with Phenylketonuria. *Ann. Nutr. Metab.* 2017; 71: 129–135.
4. Sousa Barbosa C, Almeida MF, Sousa C, et al. Metabolic Control in Patients With Phenylketonuria Pre- and Post-Sapropterin Loading Test. *J. Inborn Errors Metab. Screen.* 2018; 6: 1–6.
5. Scala I, Concolino D, Della Casa R, et al. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria treated with tetrahydrobiopterin: A seven years experience. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015; 10: 14.
6. MacDonald A, Rylance G, Davies P, et al. Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2003; 26(4): 327–338.

7. Zimmermann M, Jacobs P, Fingerhut R, et al. Positive effect of a simplified diet on blood phenylalanine control in different phenylketonuria variants, characterized by newborn BH 4 loading test and PAH analysis. *Mol. Genet. Metab.* 2012; 106(3): 264–268.
8. Ziesch B, Weigel J, Thiele A, et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: Effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J. Inher. Metab. Dis.* 2012; 35(6): 983–992.
9. Rohde C, Mutze U, Weigel JFW, et al. Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: No major impact on metabolic control. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66 (5): 633–638.
10. Mirás A, Bóveda M.D, Leis M.R, et al. Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. *Mol. Genet. Metab.* 2013; 108(3): 149–154.
11. Rohde C, Teeffelen Heithoff A von, Thiele AG, et al. PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014; 68 (1): 119–124.
12. Cazzorla C, Cegolon L, Burlina A.P, et al. Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with Phenylketonuria. *BMC Public Health.* 2014; 14: 1243.
13. Rohr F, Wessel A, Brown M, et al. Adherence to tetrahydrobiopterin therapy in patients with phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* 2015; 114: 25–28.
14. Rohde C, Mutze U, Schulz S, et al. Unrestricted fruits and vegetables in the PKU diet: A 1-year follow-up. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014; 68: 401–403.
15. Aguiar A, Ahring K, Almeida MF, et al. Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: No uniformity of approach. *Mol. Genet. Metab.* 2015; 115: 17–22.
16. Bernstein L, Burns C, Sailer-Hammons M, et al. Multiclinic Observations on the Simplified Diet in PKU. *J. Nutr. Metab.* 2017; 2017: 4083293.
17. Pinto A, Almeida MF, Ramos PC, et al. Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2017; 71: 1230–1234.
18. Thiele A.G, Troph D, Gausche R, et al. Growth and final height among children with phenylketonuria. *Pediatrics.* 2017; 140 (5): e20170015.
19. Pinto A, Ferreira Almeida M, MacDonald A, et al. Over restriction of dietary protein allowance: The importance of ongoing reassessment of natural protein tolerance in phenylketonuria. *Nutrients.* 2019; 11(5): 995.
20. Spécola N, Salerno M; Nuñez M, y col. 48 hs Biopterin test in pku. adequate nutritional preparation. 2019. Poster presentado en IX Congreso Latinoamericano De EIM y Pesquisa Neonatal, Bs As.
21. Chiesa, A Fraga C., Keselman A, y col. Efectos de la liberación dietética de vegetales y frutas sobre el control de pacientes fenilcetonuricos. 2003. Presentación Oral en IV Congreso Latinoamericano de Errores Innatos Del Metabolismo Pesquisa Neonatal, Misiones.
22. Guyatt G, Meade MO, Richardson S, et al. What is the question? In: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ, eds. *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice.* 2nd ed. New York City: McGraw-Hill; 2008: 17–28.

Lic. Salerno Mercedes  <https://orcid.org/0000-0001-8710-9620>

Lic. Vinuesa Maria Victoria  <https://orcid.org/0000-0002-6198-597X>

Lic. Lebrero Araceli  <https://orcid.org/0000-0003-3441-2532>

Lic. Ageitos Gabriela  <https://orcid.org/0000-0002-9482-3707>

Lic. Valle María Gabriela  <https://orcid.org/0000-0003-3864-8278>

Citación:

Salerno M. y col. Adecuación del aporte de proteína natural en el tratamiento de la fenilcetonuria: una revisión bibliográfica.

DIAETA (B.AIRES) 2022; 40: e22040002.