

## Actualidades en el tratamiento nutricional de la fenilcetonuria

LNCP. Sara Guillén-López, Dra. Marcela Vela-Amieva

### RESUMEN

La fenilcetonuria (PKU por sus siglas en inglés) es una enfermedad metabólica compleja; si no se diagnostica ni trata oportunamente causa retraso mental. El tratamiento nutricional se dificulta si no se conocen las recomendaciones para el empleo de macro y de micronutrientes. Para la prescripción correcta del tratamiento se deben tomar en cuenta, además de los niveles sanguíneos de fenilalanina (PHE) y tirosina (TYR), múltiples factores, como la edad, el sexo, el patrón de crecimiento y las enfermedades intercurrentes.

El objetivo de este artículo es mostrar algunos de los fundamentos básicos del tratamiento nutricional de esta enfermedad, con el fin de que sirvan de orientación a los profesionales de la salud involucrados en la terapia de PKU; se hace énfasis en el uso de proteínas y en el aspecto energético del tratamiento, así como en la necesidad de una estrecha vigilancia de los niveles del ácido docosahexaenóico (DHA), del hierro, calcio, selenio, zinc y vitaminas del complejo B en el organismo del paciente.

**Palabras clave:** Fenilcetonuria, PKU, fenilalanina, PHE, errores innatos del metabolismo, aminoácidos, dieta, tratamiento nutricional.

### ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is a complex metabolic disease which undiagnosed and untreated causes mental retardation. Diet treatment is difficult when macro and micronutrients requirements are not clearly understood. For an adequate treatment prescription blood phenylalanine (PHE) and tyrosine (TYR) levels must be taken into account as well as age, gender, growth rate, intercurrent diseases.

The objective of this article is to point out some of the basic principles for the dietetic treatment of PKU, as a guide for health professionals involved in PKU therapy, also to highlight the importance of protein and energy requirements and the need of close monitoring of patients' nutritional status, of docosahexaenoic acid (DHA), iron, calcium, selenium, zinc and B complex vitamins bodily contents.

**Key words:** Phenylketonuria, PKU, phenylalanine, PHE, inherited metabolic disorders, aminoacids, diet, diet treatment

**L**a fenilcetonuria (PKU) es el más frecuente de los errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. Se debe a una actividad deficiente de la enzima fenilalanina hidroxilasa. Los fenotipos bioquímicos de la PKU varían desde formas muy leves caracterizadas por pequeñas elevaciones sanguíneas de fenilalanina (PHE), hasta formas muy graves con aumentos importantes de dicho aminoácido. La PKU no diagnos-

ticada ni tratada tempranamente, antes del mes de vida, produce una encefalopatía irreversible cuya consecuencia es el retraso mental. Los pacientes no tratados suelen cursar con epilepsia, síndrome de West, rasgos físicos característicos tales como ojos, piel y cabellos claros; un olor corporal especial descrito como “mohoso o de ratón mojado” y eccema. También pueden presentar signos piramidales, temblor, parkinsonismo y deterioro global.<sup>1</sup>

Hace más de 50 años, Bickel y colaboradores<sup>2</sup> señalaron que estos niños tratados en forma temprana tienen una evolución favorable, con coeficientes de inteligencia en límites normales. El tratamiento tradicional de esta enfermedad consiste en regular los niveles de PHE, limitando su ingestión. Esto, que parece sencillo, en la práctica requiere conocimientos especiales para realizarlo de manera adecuada puesto que la meta es, además de controlar la PHE, garantizar el crecimiento y desarrollo óptimos del niño.

El propósito del presente artículo es mostrar algunos de los fundamentos básicos para el tratamiento nutricional de esta enfermedad, a fin de que sirvan de orientación a

Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo. Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: L.N.C.P. Sara Guillén-López. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz. Instituto Nacional de Pediatría. Av. Imán #1-piso 9, Col. Insurgentes-Cuicuilco, Delegación Coyoacán. C.P. 04530, México, D.F. Teléfono 56-06-32-31. Correo electrónico: [pacientesmetabolicos@yahoo.com.mx](mailto:pacientesmetabolicos@yahoo.com.mx)  
Recibido: diciembre, 2010. Aceptado: febrero, 2011.

Este artículo debe citarse como: Guillén-López S, Vela-Amieva M. Actualidades en el tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. *Acta Pediatr Mex* 2011;32(2):107-114.

los profesionales de la salud involucrados en la terapia de la PKU. Hay que destacar que la evolución de estos pacientes es mejor cuando son tratados por expertos en centros de referencia.

## OBJETIVO DE LA TERAPIA NUTRICIONAL EN LA PKU

El fundamento del tratamiento es reducir y mantener las concentraciones sanguíneas de PHE que permitan impedir los efectos neuropatológicos y al mismo tiempo, asegurar un crecimiento pondero-estatural y un neurodesarrollo apropiados.<sup>3</sup> En los pacientes con PKU, la concentración de PHE en la sangre es el resultado tanto de la actividad ínfima o nula de la enzima fenilalanina hidroxilasa, así como de su aporte dietético. La PHE es un aminoácido esencial que el organismo no es capaz de producir; su hidroxilación genera tirosina (TYR), que es la precursora de importantes neurotransmisores tales como la dopa, dopamina y norepinefrina (Figura 1). La cantidad de PHE se limita en la dieta diaria del paciente pero no se elimina del todo. Su deficiencia tiene consecuencias devastadoras que en ocasiones pueden ser más graves que la misma enfermedad, ya que la PHE es necesaria para la elaboración de TYR y de proteínas estructurales indispensables. La supresión total de PHE en la dieta conduce a la muerte; su restricción excesiva puede producir falla en el crecimiento, pérdida de peso, o pobre ganancia ponderal, erupciones en la piel, aminoaciduria, disminución de proteínas séricas, anemia, cambios en el tejido óseo, desnutrición y retraso mental.<sup>4</sup> En algunos casos las secuelas en pacientes con PKU se deben más a un tratamiento nutricional deficiente que a la enfermedad. Asimismo, en los pacientes con PKU la generación de TYR está bloqueada, por lo que este aminoácido se convierte en esencial y sus niveles deben ser cuidadosamente vigilados para evitar insuficiencias que pudiesen tener impacto en la generación de neurotransmisores.

Cuando el tratamiento es iniciado por personal inexperto, los niveles persistentemente bajos de PHE y TYR pueden causar entre otros daños, cabello ralo, lesiones cutáneas, inmunosupresión, desnutrición severa y en casos extremos úlceras corneales.<sup>5</sup>

La cantidad de PHE que debe recibir el paciente a lo largo de su vida cambia según la edad y debe adaptarse conforme a la tolerancia individual. En el primer año de vida un lactante a término requiere 20 a 70 mg de PHE/kg/día. Sin embargo, la cantidad que tolera cada paciente

varía de acuerdo a la severidad de la hiperfenilalaninemia, al genotipo, edad, sexo, tasa de crecimiento, ingestión proteica y estado de salud, por lo cual se debe ajustar de forma individualizada en base a los datos bioquímicos y clínicos.<sup>6</sup> El cuadro 1 muestra el aporte dietético recomendado de PHE y TYR, tanto al inicio del tratamiento como en el seguimiento, tomando en cuenta la edad al momento del diagnóstico.

Las proteínas de origen animal deben restringirse debido a que contienen 4 a 6% de PHE, y con pequeñas cantidades se cubre casi la totalidad diaria recomendada de este aminoácido. Estos alimentos generalmente se eliminan de la dieta de los pacientes. Los cereales, frutas y verduras también contienen PHE pero en cantidades menores, por lo que se pueden incluir en la dieta de forma cuidadosa y siempre calculando el aporte total de PHE.

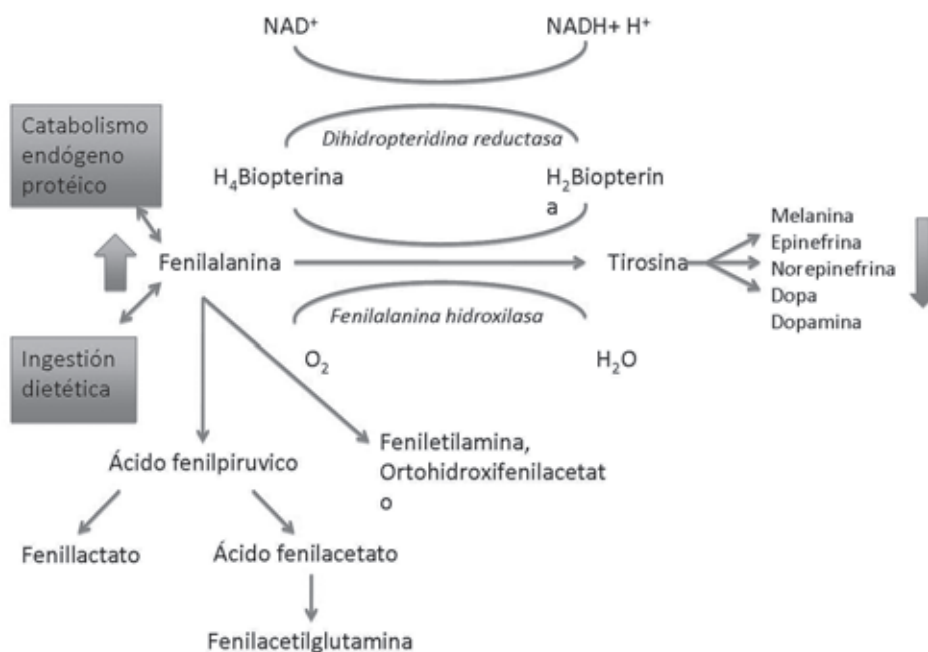
La PKU no contraindica la lactancia al seno materno. El contenido aproximado de PHE de la leche humana es de 48 mg/100 mL: siempre debe ser utilizada como primera opción en los primeros meses de vida puesto que tiene múltiples y conocidos beneficios; favorece la relación de la madre-hijo, mejora la adherencia al tratamiento, la aceptación de la fórmula sin fenilalanina y disminuye el impacto económico del tratamiento.<sup>7</sup>

La TYR se puede proporcionar con una fórmula especial para PKU (libre de PHE y rica en TYR) ó mediante algún suplemento farmacológico oral.

Para dar un adecuado aporte de TYR, 8 a 10% de la proteína calculada en la dieta debe corresponder a este aminoácido; por ejemplo, si el paciente requiere 30 gramos de proteína al día, el 8% de dicha proteína (2.4 gramos) debe ser de TYR, mismo que puede ser administrado en la fórmula, en los alimentos o como pastillas.<sup>6</sup>

## EDAD DE INICIO Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

El tratamiento oportuno debe comenzar antes del mes de edad y debe continuar durante toda la vida. En los años de 1960 y 70, muchos centros de tratamiento para PKU consideraban que para los cuatro a ocho años de edad el desarrollo cerebral se encontraba sustancialmente completo, razón por la cual los pacientes podían suspender el plan dietético; sin embargo, en los años posteriores surgieron estudios longitudinales que mostraron deterioro en el coeficiente intelectual (CI) en niños menores de 12



**Figura 1.** Metabolismo de la fenilalanina en la fenilcetonuria. La fenilalanina proviene es convertida a tirosina mediante la enzima fenilalanina hidroxilasa. La tirosina es precursor de diversos compuestos.

años y déficit neurofisiológico en adultos jóvenes que habían suspendido su tratamiento. Las evidencias actuales señalan que la dieta para los pacientes con PKU debe ser permanente.<sup>8-10</sup>

### REQUERIMIENTO ENERGÉTICO DE LOS PACIENTES CON PKU

El gasto energético basal es la cantidad de energía mínima para llevar a cabo las funciones vitales y varía dependiendo de la edad, género, porcentaje de masa magra, ingestión de proteína, así como de la actividad física. Todos estos factores tienen que tomarse en cuenta para el cálculo del requerimiento energético de pacientes con PKU.<sup>11</sup> El tipo de alimentación es otro factor que influye en el gasto energético. Los niños que reciben fórmulas elementales o extensamente hidrolizadas, tienen un gasto energético total aumentado y su balance de nitrógeno puede afectarse de manera negativa, lo que condiciona falla en el crecimiento. En pacientes con PKU, cuyas fórmulas especiales son extensamente hidrolizadas sucede lo anterior y pueden tener un balance nitrogenado negativo por lo que requieren más energía.<sup>6</sup> Para el cálculo apropiado de la energía

estos pacientes deben considerar el gasto energético en reposo, preferentemente medido con calorimetría indirecta o calculado con la fórmula de Schoefield.<sup>12</sup> Es necesario adecuar el aporte según la tasa de crecimiento del paciente y hay que tomar en cuenta que si se utiliza una ecuación de requerimiento energético, se debe aumentar el aporte en 20 a 28%.<sup>6</sup>

### RECOMENDACIONES DE PROTEÍNA EN LOS PACIENTES CON PKU

Existen recomendaciones de la cantidad diaria de proteína que debe administrarse en los pacientes con PKU (Cuadro 1). La dosis óptima depende de las necesidades individuales. Es importante destacar que del 100% del requerimiento proteico total de estos pacientes, el 70 a 80% debe provenir de la fórmula especial hidrolizada libre de PHE, por lo que el uso de estas fórmulas especiales es indispensable y esencial para un adecuado control, crecimiento y desarrollo. Mac Donald y colaboradores estudiaron dos grupos de pacientes con PKU con diferentes aportes de proteína hidrolizada sin PHE, con 2 g/kg/d y 1.2 g/kg/d respectivamente. Hallaron niveles de

**Cuadro 1.** Ingestión recomendada de PHE, TYR, proteína y energía tanto al inicio del tratamiento como al seguimiento

Edad	Al momento del diagnóstico (inicio del tratamiento)		Seguimiento			
	PHE (mg)	TYR (mg)	PHE (mg/kg)	TYR (mg/kg)	Proteína g (kg)	Energía (kcal/kg)
0-3 meses	130-430	1100-1300	25-70	300-350	3.0-3.5	95-145
3-6 meses	135-400	1400-2100	20-45	300-350	3.0-3.5	95-145
6-9 meses	145-370	2500-3000	15-35	250-300	2.5-3.0	80-135
9-12 meses	135-330	2500-3000	10-35	250-300	2.5-3.0	80-135
			<i>mg/día</i>	<i>mg/día</i>	<i>g/día</i>	<i>kcal/día</i>
1-4 años	200-320	2800-3500	200-400	1720-3000	> 30	900-1800
4-7 años	200-400	3200-4000	210-450	2250-3500	> 35	1300-2300
7-11 años	220-500	4000-5000	220-500	2550-4000	> 40	1650-3300
11-19 años	220-1000	5200-6500	225-1100	3380-6500	>50-65	1500-3900

PHE: fenilalanina; TYR: tirosina.

Modificado de: Acosta P, Michals K. Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism. En: Acosta P. Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders. 1<sup>st</sup> ed. Sudbury MA: Jones and Bartlett Publisher; 2010.p.119-74.

PHE más bajos en los pacientes con la dosis más alta de equivalentes de proteína. Sin embargo, hubo variaciones de PHE dependiendo de la cantidad de hidratos de carbono en las fórmulas hidrolizadas sin PHE.<sup>13</sup> Las fórmulas nutricionales libres de PHE deben ser cuidadosamente seleccionadas, ya que algunas difieren en el contenido de proteínas, lípidos y TYR.<sup>14</sup>

La distribución de la fórmula a lo largo del día es de suma importancia. Cuando se da en una sola toma, la excreción urinaria de nitrógeno es mayor y se incrementan el catabolismo y la oxidación de aminoácidos, en comparación con la ingestión en tres tomas.<sup>15,16</sup>

Es muy importante asegurar la ingesta de 20 a 30% de proteína intacta proveniente de los diferentes grupos de alimentos, ya que se correlaciona con la cantidad de masa muscular en pacientes con PKU.<sup>17</sup>

## LÍPIDOS Y PKU

Se han descrito concentraciones bajas de colesterol en pacientes con PKU.<sup>18</sup> Existen diversas hipótesis que explican este hecho; la más confiable es que el aporte de alimentos de origen animal en la dieta es bajo o inexistente. Otra razón es la disminución de la síntesis de colesterol, mediada por la acción inhibitoria que ejercen los niveles altos de PHE sobre las enzimas hepáticas 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa y mevalonato-5-pirofosfato decarboxilasa. Finalmente, los pacientes con PKU utilizan una gran cantidad de acetil CoA para formar fenilacetilglutamina, desviando el curso natural de dicha acetilCoA hacia la formación de colesterol.<sup>6</sup>

También existen evidencias de que los pacientes con PKU tienen bajas concentraciones plasmáticas de ácido araquidónico (AA), docosahexaenoico (DHA) y menor cantidad de fosfolípidos de la membrana en comparación con sujetos sanos.<sup>19</sup> Por sus características restrictivas, la dieta de los pacientes con PKU suele ser baja en ácidos grasos esenciales como linoléico y linolénico, AA, DHA y ácido eicosapentaenoico (EPA), por lo que es necesario suplementarlos puesto que juegan un papel importante en la función del cerebro y la retina. Koletzko y colaboradores, usaron como suplemento aceite de pescado (15 mg DHA/kg de peso corporal) en 36 pacientes con PKU; observaron potenciales provocados visuales más rápidos, y mejoría en las funciones motoras y de coordinación.<sup>19</sup>

## RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE HIDRATOS DE CARBONO EN LA DIETA PARA PKU

La ingestión de hidratos de carbono estimula la secreción de insulina. Esta hormona promueve el transporte de aminoácidos a las células para la síntesis de proteínas; por esta razón, el aporte de hidratos de carbono es imprescindible. Se recomienda que 55 a 60% del aporte energético total sea con hidratos de carbono, cantidad similar a la propuesta para niños sanos.

Mariotti y cols.<sup>20</sup> y Gaudichon y cols.<sup>21</sup> concluyeron que los hidratos de carbono en la dieta disminuyen significativamente la transferencia postprandial de proteína marcada a urea. Los hidratos de carbono promovieron la reducción en un 50% del máximo oxidativo del nitrógeno

en la dieta durante las primeras dos horas postprandiales. La proteína postprandial mejora en 5% y la retención de nitrógeno en 14% cuando los hidratos de carbono, se ingeridos con proteína<sup>20,21</sup>; no sucede así con los lípidos.

### **IMPORTANCIA DEL SUPLEMENTO DE MICRONUTRIMENTOS A LOS PACIENTES CON PKU**

La ingestión de nutrimentos inorgánicos y vitaminas en general de pacientes con PKU debe ser mayor a los valores nutrimentales de referencia para la población mexicana (IDR e IDS) por edad a fin de evitar deficiencias causadas por la falta de productos de origen animal, así como al uso de fórmulas elementales, poco apego al plan alimenticio, baja disponibilidad de micronutrimentos agregados a la fórmula; a la falta de éstos en las mismas fórmulas o en los suplementos alimenticios. Todas las fórmulas sin PHE contienen aminoácidos libres y por lo tanto son elementales, pero no todas las marcas disponibles en el mercado contienen todos los nutrimentos inorgánicos y vitaminas. Algunas fórmulas contienen cantidades muy bajas de dichos elementos, lo que no cubre completamente los requerimientos.

Existen en el mercado nacional algunas fórmulas bajas en PHE que se utilizan en pacientes con hepatopatías. Es muy importante enfatizar que dichos productos son peligrosos para los pacientes con PKU, puesto no están diseñados específicamente para ellos. Uno de sus inconvenientes es el bajo contenido de TYR pues este aminoácido es esencial para estos pacientes y se debe administrar en grandes cantidades. Además, dichas fórmulas no contienen ácidos grasos esenciales, vitaminas, ni nutrimentos inorgánicos, que son indispensables para los niños. Por lo tanto su uso está contraindicado en pacientes con PKU especialmente recién nacidos y lactantes. Su prescripción en adultos con PKU debe ser vigilada cuidadosamente. Estos productos no deben utilizarse como sustitutos de las fórmulas hidrolizadas especialmente diseñadas para pacientes con PKU.

Las concentraciones séricas de nutrimentos inorgánicos como: cobre, hierro, selenio, zinc en pacientes con PKU son inferiores a las cifras normales. Además, estos pacientes sufren mayor pérdida fecal de cobre, hierro y zinc.<sup>22,23-28</sup> Por otra parte, las concentraciones elevadas de PHE alteran el metabolismo del hierro, cobre y zinc, y el estado óseo en ratas con PKU.<sup>29,30</sup>

Estudios recientes sugieren que el estado óseo en niños con PKU se ve dañado por la enfermedad, especialmente en pacientes con niveles altos de PHE; hay diferencias estadísticamente significativas en adolescentes con diferentes niveles de PHE, respecto a la densidad mineral ósea total y de la columna vertebral, así como la relación entre la densidad mineral ósea y la masa libre de grasa.<sup>31</sup>

Existen niveles bajos de Vitamina B<sub>12</sub>, especialmente en pacientes cuya dieta no contiene el aporte recomendado de proteína intacta de origen animal o no consumen la totalidad ordenada de la fórmula elemental sin PHE. Estas deficiencias son más frecuentes en pacientes con poco apego al plan de alimentación.<sup>32,33</sup>

También se han observado concentraciones bajas de ferritina sugestivas de deficiencia de hierro, así como pocos receptores de transferrina. De igual forma, el metabolismo de la niacina, biotina y vitamina A se ve afectado en pacientes con PKU.<sup>34,35</sup>

### **IMPORTANCIA DEL RECORDATORIO O DIARIO NUTRICIONAL EN LOS PACIENTES CON PKU**

Para calcular el aporte de PHE, TYR, proteína y energía así como de nutrimentos inorgánicos y vitaminas, es necesario recabar información con respecto a la alimentación del paciente mediante un recordatorio de 24 horas por tres días en el cual se informe todo lo que el paciente comió y bebió. Este recordatorio generalmente se realiza antes de la toma de la muestra de sangre para medición y control de la fenilalanina. En niños pequeños, menores de un año, las muestras de control se deben tomar cada semana. En niños mayores, cada quince días y en adolescentes y adultos mensualmente. Algunos autores recomiendan tomas más frecuentes.<sup>6</sup>

### **NUEVAS HERRAMIENTAS TERAPÉUTICAS**

#### **Uso del glicomacropeptido (GMP) como proteína intacta**

El GMP es un glicofosfopéptido de 64 aminoácidos, que se produce durante la elaboración del queso cuando la caseína bovina  $\kappa$  es separada por acción de la quimosina para formar para  $\kappa$ -caseína que permanece en el cuajo y el GMP que queda en el suero de la leche. El perfil de aminoácidos del GMP carece de aminoácidos aromáticos como PHE, triptófano, TYR, arginina, cisteína e histidi-

na; sin embargo, se encuentran otros aminoácidos como la isoleucina y la treonina dos o tres veces más que otras proteínas de la dieta.<sup>36</sup> El GMP contiene cuatro aminoácidos limitantes (en muy bajas cantidades) indispensables en pacientes con PKU: histidina, leucina, triptófano y TYR, por lo cual los alimentos que se fabriquen a partir de este compuesto deben complementarse con estos aminoácidos.

Algunos estudios sugieren que el suplemento con los aminoácidos limitantes al GMP es una alternativa aceptable y segura en vez del uso de las fórmulas de aminoácidos. Van Calcar y colaboradores señalan que el GMP mejora la retención de nitrógeno y la utilización de PHE, y que mantiene control de PHE igual al de los pacientes que no lo ingieren.<sup>37</sup>

El GMP constituye una nueva línea de investigación para mejorar tanto la palatabilidad como la variedad de la dieta limitada en PHE.

#### Uso de aminoácidos largos neutros

Además de la PHE, los aminoácidos largos neutros incluyen TYR, triptófano, treonina, metionina, valina, isoleucina, leucina e histidina; todos ellos comparten el mismo sistema transportador para entrar al cerebro. Los aminoácidos largos neutros compiten y bloquean la entrada de la PHE al cerebro disminuyendo su neurotoxicidad. Asimismo, las concentraciones elevadas de TYR y triptófano mejoran el metabolismo de los neurotransmisores. El bloqueo de la PHE por otros aminoácidos largos neutros también ocurre en el intestino, lo cual aparentemente contribuye a disminuir las concentraciones tóxicas de PHE. Los aminoácidos largos neutros pueden mejorar el desarrollo cognitivo y la calidad de vida en estos pacientes y pueden emplearse como una opción sobre todo cuando se tiene el problema de apego al plan de alimentación; son una alternativa terapéutica para pacientes adolescentes y adultos, pero se requieren más estudios sobre este tema para poder generalizar estas recomendaciones.<sup>38</sup>

#### Alimentos hipoprotéicos

El uso de alimentos con nulo o muy bajo aporte proteico es obligatorio en pacientes con enfermedades relacionadas con el metabolismo de aminoácidos, ya que constituyen un gran apoyo por su alto contenido de energía y en algunos casos, de vitaminas, nutrientes inorgánicos y DHA. Estos productos permiten dar más opciones a la dieta, dan saciedad, y ayudan a mantener el apego.

#### NUEVOS HORIZONTES PARA LOS PACIENTES CON PKU.

Actualmente, existen sólidas evidencias sobre la utilidad de administrar sapropterina, que es una forma sintética de la BH4, como tratamiento farmacológico de la PKU. Este medicamento, administrado a dosis entre 10 y 20 mg/kg/día controla en algunos pacientes los niveles sanguíneos de PHE. Esta nueva terapia tienen el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente, mediante una dieta menos restringida y estricta; sin embargo, es importante recalcar que el control y vigilancia nutricional de estos pacientes, debe ser permanente.<sup>39</sup>

#### CONCLUSIÓN

Son muchas las consideraciones que se deben tener en cuenta al tratar un paciente con PKU; la cantidad de PHE, TYR, proteína, lípidos, energía y de micronutrientes y vitaminas que reciben. De esta manera se logrará mejorar el estado nutricional de los pacientes y mantener cifras adecuadas de PHE en la sangre y crecimiento óptimo. Por otro lado, dada la rareza de la enfermedad, estos pacientes tienen mejor pronóstico cuando son tratados en un centro de referencia que cuenta con personal experto.<sup>40</sup> El Instituto Nacional de Pediatría es un Centro Nacional de Referencia que posee todas estas características. Es de suma importancia hacer un seguimiento estrecho de los pacientes con PKU por personal calificado y en forma multidisciplinaria.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. [http://www.ommbid.com/OMMBID/the\\_online\\_metabolic\\_and\\_molecular\\_bases\\_of\\_inherited\\_disease/b/abstract/part8/ch77](http://www.ommbid.com/OMMBID/the_online_metabolic_and_molecular_bases_of_inherited_disease/b/abstract/part8/ch77) acceso Noviembre 2010.
2. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet*. 1953;11:812-13.
3. Walter J, Lee P, Burgard P. Hyperphenylalaninaemia, chapter 17, en: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter J *Inborn Metabolic Diseases 4th Edition. Diagnosis and Treatment*, Germany: Springer Medizin Verlag; 2006. p. 221-31.
4. Hanley WB, Linsao L, Davidson W, Moes CA. Malnutrition with early treatment of phenylketonuria. *Pediatr Res* 1970;4:318-327.
5. Karam PE, Daher RT, Moller LB, Mikati MA, Experience with hyperphenylalaninemia in a developing country: Unusual clinical manifestations and novel gene mutation. *J Child Neurol* 2010;7 (en prensa). DOI: 10.1177/0883073810375116

6. Acosta P, Michals K. Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism en: Acosta P. Nutrition Management of patients with inherited metabolic disorders, 1st edition, Sudbury MA: Jones and Bartlett Publisher; 2010. p. 119-74.
7. Motzfeldt K, Lilje R, Nylander G. Breastfeeding in phenylketonuria. *Acta Paediatrica* 1999;432:25-7.
8. Smith I, Lobascher ME, Stevenson JE, et al. Effect of stopping low-phenylalanine diet on intellectual progress of children with phenylketonuria. *Br Med J* 1978;2:723-6.
9. Hudson FP, Mordaunt VL, Leahy I. Evaluation of treatment begun in first three months of life in 184 cases of phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1970;45:5-12.
10. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, Levy H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis, *Mol Genet Metab* 2007;92:63-70.
11. Allen JR, McCauley JC, Waters DL, O'Connor J, Roberts DC, Gaskin KJ. Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1995;62:797-801.
12. Quirk ME, Schmotzer BJ, Singh RH. Predictive equations underestimate resting energy expenditure in female adolescents with phenylketonuria. *J Am Diet Assoc* 2010;110:922-5.
13. MacDonald A, Chakrapani A, Hendriksz C, Daly A, Davies P, Asplin D, Hall K, Booth IW. Protein substitute dosage in PKU: how much do young patients need? *Arch Dis Child* 2006;91:588-93.
14. Acosta P, Yannicelli S, Marriage B, Steiner R, Gaffield B, Arnold G, Lewis V, Cho S, Bernstein L, Parton P, Leslie N, Korson M. Protein status of infants with phenylketonuria undergoing nutrition management. *J Am Coll Nutr* 1999;18:102-7.
15. Mönch E, Herrmann ME, Brösicke H, Schöffner A, Keller M. Utilisation of amino acid mixtures in adolescents with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155(Suppl 1):S115-20.
16. Herrmann ME, Brösicke HG, Keller M, Mönch E, Helge H. Dependence of the utilization of a phenylalanine-free amino acid mixture on different amounts of single dose ingested. A case report. *Eur J Pediatr* 1994;153:501-3.
17. Huemer M, Huemer C, Möslinger D, Huter D, Stöckler-Ipsiroglu S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:694-9. 2007 Jul 11.(en prensa)DOI: 10.1007/S10545-007-0549-3
18. Castillo M, Zafra MF, García-Peregrin E. Inhibition of brain and liver 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and mevalonate-5-pyrophosphate decarboxylase in experimental hyperphenylalaninemia. *Neurochem Res* 1988;13:551-5.
19. Koletzko B, Beblo S, Demmelmair H, Hanebutt F. Omega-3 LC-PUFA supply and neurological outcomes in children with phenylketonuria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:S2-S7.
20. Mariotti F, Mahe S, Benamouzig R, Luengo C, Benamouzig R, Tome D. Postprandial modulation of dietary and whole-body nitrogen utilization by carbohydrates in humans. *Am J Clin Nutr* 2000;72:954-62.
21. Gaudichon C, Mahe S, Benamouzig R, Luengo C, Fouillet H, Daré S, Van Oycke M, Ferrière F, Rautureau J, Tome D. Net postprandial utilization of (<sup>15</sup>N)-labeled milk protein nitrogen is influenced by diet composition in humans. *J Nutr* 1999;129:890-5.
22. Alexander JW, Clayton BE, Delves HT. Mineral and trace-metal balances in children receiving normal and synthetic diets. *Q J Med* 1974;169:80-111.
23. Lombeck I, Kasperek K, Harbisch HD, Becker K, Schumann E, Schröter W, et al. The selenium state of children. II. Selenium content of serum, whole blood, hair and the activity of erythrocyte glutathione peroxidase in dietetically treated patients with phenylketonuria and maple syrup-urine disease. *Eur J Pediatr* 1978;128:213-23.
24. Acosta PB, Fernhoff PM, Warshaw HS, Hambidge KM, Ernest A, McCabe ER, et al. Zinc and copper status of treated children with phenylketonuria. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1981;5:406-9.
25. Taylor CJ, Moore G, Davidson DC. The effect of treatment on zinc, copper and calcium status in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1984;7:160-4.
26. McCabe ER, McCabe L. Issues in the dietary management of phenylketonuria: breast-feeding and trace-metal nutrition. *Ann NY Acad Sci* 1986;477:215-22.
27. Acosta PB, Stepnick-Gropper S, Clarke-Sheehan N, Wenz E, Cheng M, Anderson K Koch R. Trace element status of PKU children ingesting an elemental diet. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:287-92.
28. Reilly C, Barrett JE, Patterson CM, Tinggi U, Latham SL, Murrinan A. Trace element nutrition status and dietary intake of children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1990;52:159-65.
29. Gropper SS, Yannicelli S, White BD, Medeiros DM. Plasma phenylalanine concentrations are associated with hepatic iron content in a murine model for phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2004;82:76-82.
30. Yannicelli S, Medeiros DM. Elevated plasma phenylalanine concentrations may adversely affect bone status of phenylketonuric mice. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:347-61.
31. Adamczyk P, Morawiec-Knysak A, Pludowski P, Banaszak B, Karpe J, Pluskiewicz W. Bone metabolism and the muscle-bone relationship in children, adolescents and young adults with phenylketonuria. *J Bone Miner Metab* 2010; Aug 13 (en prensa) DOI: 10.1007/S00774-010-0216-x
32. Robinson M, White FJ, Cleary MA, Wraith E, Lam WK, Walter JH. Increased risk of Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in patients with phenylketonuria on an unrestricted or relaxed diet. *J Pediatr* 2000;136:545-7.
33. Hanley WB, Feigenbaum AS, Clarke JT, Schoonheydt WE, Austin VJ. Vitamin B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155:S145-7.
34. Lewis JS, Loskill S, Bunker ML, Acosta PB, Kim R. N-methylnicotinamide excretion of phenylketonuric children and a child with Hartnup disease before and after phenylalanine and tryptophan load. *Fed Proc* 1974;33:666A.
35. Schulpis KH, Nyalala JO, Papakonstantinou ED, Leondiadis L, Livaniou E, Ithakisios D, et al. Biotin recycling impairment in phenylketonuric children with seborrheic dermatitis. *Int J Dermatol* 1998;37:918-21.
36. Etzel MR. Manufacture and use of dairy protein fractions. *J Nutr* 2004;134:S996-1002.
37. Van Calcar S, MacLeod E, Gleason S, Etzel M, Clayton M, Wolff J, Ney DM Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropetide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1068-77.

38. van Spronsen FJ, De Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, Van Rijn M, Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice, *J Inherit Metab Dis* 2010;33:671-6.
39. Burton BK, Adams DJ, Grange DK, Malone JI, Jurecki E, Bausell H, Marra KD, et al. Tetrahydrobiopterin therapy for phenylketonuria in infants and young children *J Pediatr* 2010; Sep 29 (en prensa). DOI:10.1016/j.jpeds.2010.08.016
40. Camfield CS, Joseph M, Hurley T, Campbell K, Sanderson S, Camfield PR. Optimal management of phenylketonuria: a centralized expert team is more successful than a decentralized model of care. *J Pediatr* 2004;145:53-7.