

Mayo 2021

Adecuación del aporte de proteína natural en el tratamiento de la Fenilcetonuria: una revisión sistemática

Autores: Salerno, Mercedes; Vinuesa Ma. Victoria; Lebrero, Araceli; Ageitos Gabriela y Valle, Ma. Gabriela.



1 RESUMEN: 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 esta revisión sistemática 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. Hay varios factores que pueden influenciar 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. 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 claves: PKU: Fenilcetonuria. Phe: Fenilalanina. PAH: Fenilalanina Hidroxilasa. SP: Sustituto Proteico. PN: Proteína Natural

2. 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 PKU (OMIM#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 Phe en tirosina (Tyr). La ausencia de esta enzima conduce a la elevación de los niveles de Phe en sangre. [1][2]

La fenilcetonuria (PKU) es el error congénito del metabolismo de las proteínas más frecuente. [1]. Si no es diagnosticada y tratada oportunamente, se acumula fenilalanina (Phe) en el organismo produciendo daño en el sistema nervioso central, que se traduce en un retardo mental profundo e incluso 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, y 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 tratamiento convencional, entre ellos: Tetrahidrobiopterina (BH4) que es el cofactor de la PAH. En ciertas formas de PKU ha demostrado ser efectiva para aumentar la actividad residual de PAH y reducir el nivel de Phe independientemente de su aporte. 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 pueden liberar, parcial o totalmente, su dieta.[1]

Antes de realizar la prueba de BH4, se debe aumentar el nivel de Phe por encima de 6 mg / dl modificando el plan de 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, et al (mayo 2019) [20] refieren que en 29 pacientes testeados la dificultad para llegar al valor indicado para iniciar la prueba de BH4, demostró una sobre restricción de Phe previa en el 72% de los pacientes.

Chiesa, A et al, (2003) [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 sistemática fue investigar si es posible 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 sistemática 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.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

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

Se decidió realizar la búsqueda en Pub Med dado que coincidía con los Mesh seleccionados, y las otras bases de datos referían también a ese mismo buscador (Pub Med). Las siguientes palabras clave se utilizaron en la consulta de búsqueda de PubMed: "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.

3.2 SELECCIÓN DE ESTUDIO

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 Pegvaliasa 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 que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, 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 sistemática.

3.3 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 (1) características del estudio (fecha de publicación, país, duración y diseño del estudio), (2) descripción de la población (tamaño de la muestra, género, edad, momento de diagnóstico, y fenotipo de PKU), (3) 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, 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. (CUADRO 1).

CUADRO 1

(1) Características del estudio	Fecha de publicación
	País
	Duración
	Diseño del estudio
(2) Descripción de la población	Tamaño de la muestra
	Género
	Edad
	Momento de diagnóstico
(3) Descripción del tratamiento dietético en pacientes con diagnóstico de PKU	Fenotipo 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
	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	
Calidad de vida y adherencia	

4. RESULTADOS

4.2 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

4.2.1 Fecha de Publicación: 1 estudio de 2003[6], 3 del año 2012 [7][8][9], 1 del año 2013[10], 4 del 2014[11][12][13][14], 1 estudio de 2015[15] y 4 estudios del 2017 [3][16][17][18] y 1 estudio de 2019 [19].

4.2.2 País de origen: Trece estudios se realizaron en Europa[3] [6][7][8][9][10][11][12][14][15][17][18][19] y dos en Estados Unidos [13][16].

4.2.3 Duración: La duración del seguimiento de los pacientes, varió entre 3 semanas y 36 meses.

4.2.4 Diseño de estudio: los estudios fueron longitudinales retrospectivos, transversales, de ensayo, observacionales transversales, prospectivo abierto, transversal prospectivo, cuestionarios, retrospectivos y cruzado prospectivo abierto.

4.3 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

4.3.1 Tamaño de la muestra: Los tamaños de las muestras variaron de 11 a 224 pacientes. En un estudio multicéntrico no se especificó la cantidad de pacientes que participaron.[16]

4.3.2 Género: En 10 estudios se especificó qué porcentaje de la muestra correspondía a cada género [3][6][7] [9][10][13][14][17][18][19].

4.3.3 Edad: En 13 estudios las edades de las muestras oscilaron entre 0 y 51 años. En dos estudios no se especificó el rango etario [16][13]

4.3.4 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].

4.3.5 Fenotipo El fenotipo de PKU no se especificó en dos estudios [16][15] , se seleccionaron fenotipos clásicos en dos estudios[9] [14]y los estudios restantes incluyeron fenotipos mixtos.

4.4 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DIETÉTICO

4.4.1 Tiempo de inicio de la dieta: En 7 artículos se refiere que el tratamiento comenzó luego del diagnóstico,[3][8][9][14][17][18][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]

4.4.2 Nivel de restricción de Phe: En todos los artículos los pacientes tenían la indicación de una dieta controlada en Phe.

4.4.3 Sustituto de proteínas: En todos los artículos seleccionados los pacientes utilizaban como sustituto proteico mezcla de aminoácidos. 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 tres de los artículos se menciona que algunos de los pacientes recibían GMP como SP que aportaba una mínima cantidad de Phe. [16][17][19]

4.4.4 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 al desayuno y previo entrenamiento para poder realizar la extracción de manera adecuada. [9][14][19]. En 2 de estos estudios se analizó por cromatografía de líquidos/ espectrometría de masas en tándem [9][14]. En un estudio se analizó solamente a través de Espectrometría de masas en tándem [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 todos los estudios se mantuvo la Phe en sangre en rangos de seguridad, 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]. 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].

4.4.5 Ingesta total de proteínas: En 3 estudios se cumplió con la recomendación proteica total indicada para la PKU [9][11][14]. En 1 estudio de un año de duración en niños, 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 [14]. 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 el resto de los estudios no se especifica.

4.4.6 Ingesta de proteínas naturales, Phe en la dieta: 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.

4.4.7 Ingesta de proteínas naturales y Phe en la dieta durante el estudio: En 5 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][7][9][14] [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]. En los otros cuatro [6][7][9] [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 75mg de Phe cada 100 gr de alimento [9][14] y en un estudio las que tenían menos de 100 mg de Phe cada 100gr de alimento [7]. En 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 un estudio el consumo de Phe se incrementó significativamente en 58 mg/ día que representaba un incremento del 18% de la tolerancia diaria (mediana), 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 otro estudio se incrementó 68 mg de Phe que representa un aumento del 28 % de la tolerancia diaria (mediana) sin aclarar la fuente de proteínas. [14]. En un estudio se les permitió el consumo de proteínas de origen animal siempre que los valores de Phe en sangre, estuvieran controlados [3].

4.4.8 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" 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]. Un estudio sugiere que, si los niveles de Phe en sangre se mantienen en forma constante dentro del rango adecuado (en este artículo, de 120 a 480 $\mu\text{mol/L}$) por tres meses se debe considerar un incremento de la ingesta de Phe [19].

4.4.9 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 intestinal de Phe proveniente de frutas y vegetales es similar a otras fuentes de proteínas, dificultaría que se pueda predecir teóricamente el efecto de aumentar la ingesta de Phe de frutas y vegetales 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 po-

dría 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 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].

4.4.10 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 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. [9][14]. En un estudio se liberó la ingesta de frutas y vegetales que contenían menos de 100mg de Phe cada 100gr de alimentos siempre y cuando se consumieran en forma variada como se recomienda en la OMS (consumir al menos 400gr 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].

4.4.11 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 sobre restricción 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 final. 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 mayor a 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 sobre restringidos 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, cita que Mac Leod et al. 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 (Ej. Masa magra) al interpretar la tolerancia de PN en PKU [19].

4.4.12 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 inter-

ferir 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 al individuo 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 75mg de Phe/100gr 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 con PKU y adolescentes 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 un individuo sin PKU. Específicamente para situaciones en las que los pacientes están viajando, o en un entorno de trabajo, o no tienen posibilidades de preparar su propia comida será sencillo pedir platos de vegetales, ensaladas, arroz y papas. Esto también disminuye directamente el efecto discriminatorio, ya que los pacientes no necesitan explicar el por qué 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].

Un estudio describe que el aumento del 18% de la tolerancia de Phe que puede ser insignificante para las personas no PKU, ofrece una mejora en la calidad de vida en 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 alivianaría la carga que implica la dieta, mejorando la posibilidad del paciente de sociabilizar más fácilmente o contribuir a una mejor adherencia a la dieta. [19].

5. 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 et al. demostraron que la tolerancia de Phe puede aumentar con la edad, siendo a los 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 prescripta por el equipo de salud [19].

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 con bajo contenido en Phe, permitiría aumentar la ingesta de Phe, sin alterar la 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 más severos 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, cumplimiento del tratamiento nutricional y aumenta la autonomía de los pacientes con respecto a la alimentación. Hay evidencia de que el enfoque es seguro a largo plazo con respecto al control de los niveles de Phe medidos en sangre, de forma rutinaria en todos los pacientes. Implementar la "liberalización" del consumo de algunas frutas y vegetales, podría ser una herramienta para aumentar la PN.

El aumento de la ingesta de la PN, ofrece una mejora en la calidad de vida, facilita la capacidad del paciente para socializar y contribuye a un mejor cumplimiento de la dieta indicada. 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 PKU.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Setton Fernandez, Nutrición en Pediatría. Bases para la Práctica clínica en niños sanos y enfermos. Buenos Aires, Argentina, 2014.
- [2] F. Ilgaz et al., "Long-term growth in phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis," *Nutrients*, vol. 11, no. 9, pp. 1–22, 2019, doi: 10.3390/nu11092070.
- [3] M. Hochuli, S. Bollhalder, C. Thierer, J. Refardt, P. Gerber, and M. R. Baumgartner, "Effects of Inadequate Amino Acid Mixture Intake on Nutrient Supply of Adult Patients with Phenylketonuria," *Ann. Nutr. Metab.*, vol. 71, no. 3–4, pp. 129–135, 2018, doi: 10.1159/000479746.
- [4] C. Sousa Barbosa et al., "Metabolic Control in Patients With Phenylketonuria Pre- and Post-Sapropterin Loading Test," *J. Inborn Errors Metab. Screen.*, vol. 6, p. 232640981878889, 2018, doi: 10.1177/2326409818788898.
- [5] I. Scala et al., "Long-term follow-up of patients with phenylketonuria treated with tetrahydrobiopterin: A seven years experience," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 10, pp. 1–12, 2015, doi: 10.1186/s13023-015-0227-8.
- [6] A. MacDonald, G. Rylance, P. Davies, D. Asplin, S. K. Hall, and I. W. Booth, "Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria," *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 26, no. 4, pp. 327–338, 2003, doi: 10.1023/A:1025150901439.
- [7] M. Zimmermann et al., "Positive effect of a simplified diet on blood phenylalanine control in different phenylketonuria variants, characterized by newborn BH4 loading test and PAH analysis," *Mol. Genet. Metab.*, vol. 106, no. 3, pp. 264–268, 2012, doi: 10.1016/j.ymgme.2012.04.016.
- [8] B. Ziesch et al., "Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: Effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life," *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 35, no. 6, pp. 983–992, 2012, doi: 10.1007/s10545-012-9458-1.
- [9] C. Rohde et al., "Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: No major impact on metabolic control," *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 66, no. 5, pp. 633–638, 2012, doi: 10.1038/ejcn.2011.205.
- [10] A. Mirás et al., "Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients," *Mol. Genet. Metab.*, vol. 108, no. 3, pp. 149–154, 2013, doi: 10.1016/j.ymgme.2012.12.008.
- [11] C. Rohde et al., "PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies," *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 68, no. 1, pp. 119–124, 2014, doi: 10.1038/ejcn.2013.218.
- [12] C. Cazzorla et al., "Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with Phenylketonuria," *BMC Public Health*, vol. 14, pp. 1–9, 2014, doi: 10.1186/1471-2458-14-1243.
- [13] F. Rohr, A. Wessel, M. Brown, K. Charette, and H. L. Levy, "Adherence to tetrahydrobiopterin therapy in patients with phenylketonuria," *Mol. Genet. Metab.*, vol. 114, no. 1, pp. 25–28, 2015, doi: 10.1016/j.ymgme.2014.10.013.
- [14] C. Rohde et al., "Unrestricted fruits and vegetables in the PKU diet: A 1-year follow-up," *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 68, no. 3, pp. 401–403, 2014, doi: 10.1038/ejcn.2013.272.
- [15] A. Aguiar et al., "Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: No uniformity of approach," *Mol. Genet. Metab.*, vol. 115, no. 1, pp. 17–22, 2015, doi: 10.1016/j.ymgme.2015.03.006.
- [16] L. Bernstein, C. Burns, M. Sailer-Hammons, A. Kurtz, and F. Rohr, "Multiclinic Observations on the Simplified Diet in PKU," *J. Nutr. Metab.*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/4083293.

- [17] A. Pinto et al., "Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source," *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 71, no. 10, pp. 1230–1234, 2017, doi: 10.1038/ejcn.2017.38.
- [18] A. G. Thiele et al., "Growth and final height among children with phenylketonuria," *Pediatrics*, vol. 140, no. 5, 2017, doi: 10.1542/peds.2017-0015.
- [19] A. Pinto et al., "Over restriction of dietary protein allowance: The importance of ongoing reassessment of natural protein tolerance in phenylketonuria," *Nutrients*, vol. 11, no. 5, 2019, doi: 10.3390/nu11050995.
- [20] Spécola N, et al (mayo 2019) 48 hs Biopterin test in pku. adequate nutritional preparation. Poster presentado en IX Congreso Latinoamericano De EIM y Pesquisa Neonatal, Bs As.
- [21] Chiesa, A Fraga C., Keselman A., Gruñeiro Papendieck L. (2003). Efectos de la liberación dietética de vegetales y frutas sobre el control de pacientes fenilcetonuricos. Presentación Oral en IV Congreso Latinoamericano de Errores Innatos Del Metabolismo Pesquisa Neonatal, Misiones, Hotel Sheraton del 26 al 29 de Octubre.
- [22] Guyatt G, Meade MO, Richardson S, Jaeschke R. 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