



UNIVERSIDAD FINIS TERRAE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

## **NUEVOS HORIZONTES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON FENILQUETONURIA**

MARÍA IGNACIA FLORES CERUTTI

Tesina presentada a la Escuela de nutrición y dietética de la Universidad Finis  
Terrae Para optar al grado de  
Licenciado(a) en Nutrición y Dietética

Tutor guía: Catalina Tiscornia Gonzales

Santiago, Chile

2016

## **Resumen**

Hoy en día se puede observar como aparecen nuevas enfermedades metabólicas a medida que avanzan los descubrimientos científicos. Una de las que más afectan la salud de nuestros hijos es la fenilcetonuria. Aquella corresponde a un desorden genético que afecta a una enzima evitando que esta metabolice un aminoácido llamado fenilalanina, provocando daños a nivel cerebral, que van desde un déficit cognitivo a un retraso mental severo. En Chile, la prevalencia actual es de 1:21000 recién nacidos vivos, la cual no es muy alta en comparación con otros países. El objetivo de esta revisión, es realizar un estudio sistemático sobre la evolución en el tratamiento, tanto nutricionalmente, como en el desarrollo de nuevas terapias para mejorar su calidad de vida. Esto se llevó a cabo mediante una búsqueda de artículos científicos provenientes de diferentes fuentes tales como INTA, MINSAL y otros estudios realizados en universidades enfocadas en contribuir con nuevos hallazgos científicos en beneficio del desarrollo y evolución de la ciencia, además, busca mejorar la calidad de vida de los pacientes, las cuales están ubicadas en países como Estados Unidos, Italia y Alemania en donde hay un mayor número de pacientes que sufren y conviven desde hace años con esta patología. Dentro de los resultados obtenidos se encontró, que existen nuevas terapias o tratamientos que están siendo evaluadas y probadas en diferentes pacientes y algunos animales, con el objetivo de lograr una mejor adherencia al tratamiento alimentario nutricional que siguen aquellos pacientes que no controlan su salud constantemente y así evitar que se produzcan daños neurológicos irreversibles. Para terminar, se puede decir que es de vital importancia el tratamiento nutricional para estos pacientes, ya que al no seguirlo podrían sufrir graves secuelas a lo largo de su vida. Sin embargo, existen otras opciones terapéuticas utilizadas como complemento a la dieta tradicional que deben seguir constantemente.

**Palabras claves:** fenilcetonuria, fenilalanina, LNAA, PAL, BH4, GMP

## Contenido

Introducción.....	1
Etiopatogenia .....	2
Historia.....	4
Clasificación PKU.....	5
Diagnóstico PKU .....	7
PKU materno: Deficiencia de PAH.....	8
Consecuencias.....	9
Tratamiento PKU: Nutrición y Alimentación .....	10
Nuevas tecnologías pacientes PKU .....	11
Suplementación con aminoácidos neutros de cadena larga (LNAA) .....	12
Glicomacropéptido (GMP).....	18
Terapia BH4.....	19
Terapia de ácidos grasos de cadena larga .....	20
Terapia de fenilalanina amonio - liasa.....	21
Terapia de genes .....	22
Conclusiones.....	22
Bibliografía .....	24

## **Introducción**

La fenilcetonuria es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, se da cuando ambos padres son portadores y la probabilidad de que el niño la tenga es de un 25%. En Chile, hace 24 años se realiza la pesquisa neonatal de PKU, con el fin de poder diagnosticar precozmente esta enfermedad y así evitar sus daños o secuelas. (1-2-3)

Esto se pudo llevar a cabo gracias a la intervención del ministerio de salud, porque instauró un programa nacional de búsqueda masiva; con la ayuda del instituto de nutrición y tecnología de los alimentos (INTA). Desde el inicio de este programa hasta el año 2008 se ha determinado que la incidencia de PKU en Chile es de 1:21000 RN vivos. (2-5)

Se ha observado una incidencia mayor en poblaciones caucásicas, llegando a 1 cada 10.000 nacidos. Existe una gran variabilidad entre países, siendo la mayor incidencia de PKU en Turquía (1: 2600), y menor incidencia en Japón (1:125000) y Finlandia (1:200000). Se cree que la alta incidencia en Turquía se debe a la consanguinidad, mientras que la baja prevalencia en Japón y Finlandia se debería a un efecto fundador negativo. (2)

Por lo tanto, es relevante estudiar a continuación como se produce esta reacción química en nuestro cuerpo para llegar afectar al sistema nervioso central principalmente.

## **Etiopatogenia**

La Fenilcetonuria se caracteriza por el déficit de Fenilalanina – Hidroxilasa (PAH); la cual es la enzima encargada de metabolizar las proteínas específicamente la fenilalanina (FA). Normalmente, la actividad de la PAH consiste en transformar la fenilalanina a tirosina, mediante un mecanismo llamado hidroxilación, el cual necesita la presencia de oxígeno y su cofactor BH4 para metabolizar correctamente la proteína. (11-13-14)

Sin embargo, frente a la ausencia de la PAH o deficiencia en la síntesis de su cofactor se desencadenan otros mecanismos llamados descarboxilación y transaminación, que produce compuestos tóxicos como el fenilpiruvato, fenil-lactato, y fenilacetato que se excreta en la orina. Los cuales pasan a través de las vellosidades intestinales hacia el torrente sanguíneo y luego atraviesan la barrera hematoencefálica afectando a nuestro sistema nervioso central (cerebro), provocando retraso mental severo. (14)

En consecuencia, se bloquea el ingreso de otros compuestos como serotonina, catecolaminas, tirosina, triptófano y dopamina (esencial para la memoria, aprendizaje, humor, comportamiento y sueño). Además, afecta la síntesis de melanina, responsable de proporcionar la pigmentación a la piel y de proteger frente a los rayos ultravioletas provenientes de la luz solar. (2-13)

A continuación, en la siguiente figura se puede observar como ocurre este mecanismo en donde se obtienen los metabolitos tóxicos de desecho en niños PKU:

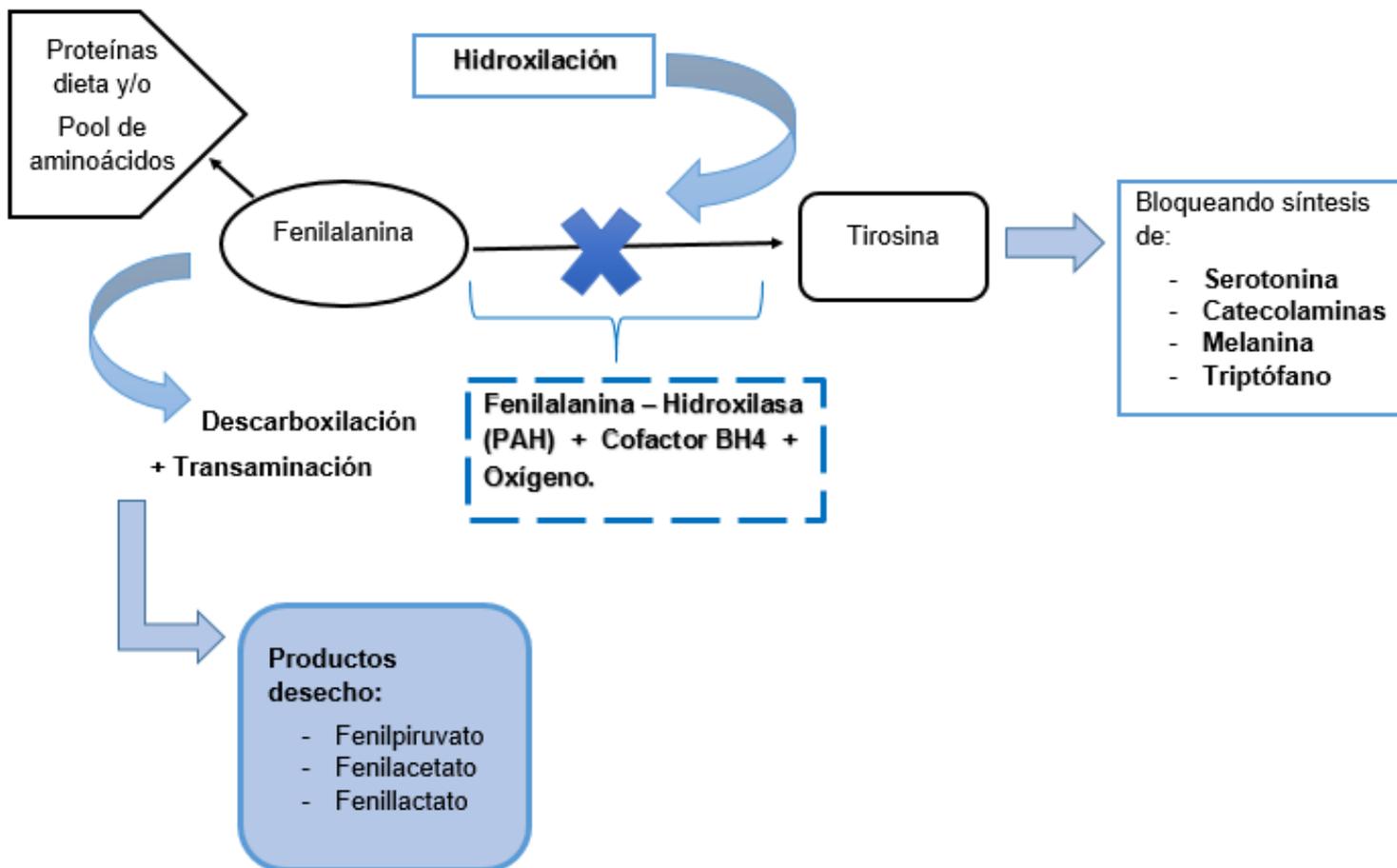


Figura: Mecanismo que produce compuestos tóxicos, obtenidos por la falta de la enzima o del cofactor de esta misma

A continuación, después de estudiar el efecto químico producido por dicha reacción se explicará quien y como se descubrió esta patología, para así poder entender más profundamente el origen de esta.

## Historia

La enfermedad fue descubierta en 1934 por un médico noruego llamado Asbjorn Folling, quien mediante un estudio bioquímico en la orina de dos niños, descubrió la presencia de ácido fenilpirúvico. Este hallazgo se realizó luego de que una madre asistiera con sus dos hijos a la consulta de este médico para preguntar respecto a la orina de color verde oscuro que presentaban los niños, ambos con apariencia de tener algún déficit cognitivo o retraso mental. En el resultado de los análisis de las muestras de orina obtenidas cada dos meses, se observaron grandes concentraciones de ácido fenilpiruvato, un compuesto tóxico obtenido por la no metabolización correcta de la fenilalanina. (2)

Luego de este descubrimiento, Asbjorn Folling realizó un estudio de la orina de 430 individuos con discapacidad intelectual provenientes de diferentes instituciones locales. El hallazgo fue similar en cerca de 8 individuos de la muestra, descubriendo fenilpiruvato en orina tras la adición de cloruro férrico. Estos 8 individuos compartían características como cutis suave (a menudo con eczema), hombros anchos y marcha espástica. Posteriormente, Folling nombra a la enfermedad como "imbecillitas phenylpyruvica", en alusión a la deficiencia intelectual y la sustancia excretada (una fenilcetona). (2)

No obstante, es hasta mediado de la década de 1950 que por primera vez se trata un paciente fenilcetonúrico con una dieta baja en fenilalanina. En donde se observó una mejoría clínica, a pesar de su discapacidad intelectual irreversible en el momento de la intervención, y una disminución de los niveles sanguíneos de fenilalanina. (3)

El desarrollo de la prueba de detección (cribado neonatal), el tratamiento dietético con alimentos libres de fenilalanina (FA) y la suplementación con mezclas o fórmulas de aminoácidos libres de fenilalanina(4), han permitido prevenir la discapacidad intelectual en los niños afectados de todo el mundo.(2)

## Clasificación PKU

Existen 3 tipos, clasificados según su gravedad y niveles FA detectados al nacer.

1. **PKU Clásica:** es una de las más graves, ya que requiere una dieta más estricta en comparación con las otras y se caracteriza por presentar niveles de FA  $>$  a 20 mg/dl en sangre en los recién nacidos. Además en su orina se observa la presencia de fenilcetonas y la actividad de la FAH es  $<$  1%, tolerando entre 250 – 350 mg/día.
2. **PKU Moderada:** es aquella que presenta niveles sanguíneos  $>$  o = 10 mg/dl, también requiere tratamiento con una dieta restringida en FA, pero no tan estricta como la clásica, concentración tirosina normal, ingieren cantidades que oscilan entre 350 -400 mg/día y la actividad enzimática FAH se desplaza entre los valores 3 – 50%.
3. **PKU leve:** se observan niveles de FA sanguíneo  $<$  10 mg/dl, capaz de tolerar niveles  $>$  600 mg/día, por lo tanto su dieta no es tan restrictiva.
4. **Hiperfenilalaninemia leve:** presentan niveles entre 4 – 10 mg/dl, con su cantidad de tirosina normal, actividad de la enzima FAH 50% y a los 6 meses puede volver a la normalidad. No necesitan seguir un tratamiento nutricional.(9-11-13)

Por lo tanto, para definir el tratamiento y dieta que seguirá el paciente se deberá basar según su ingesta diaria admisible de FA en relación a su edad y clasificación, como puede observarse en la tabla 1:

Tabla 1. Clasificación ingesta diaria admisible según edad y tipo PKU.

Tipo PKU	Infantes menores 1 año (mg/kg/día)	2 a 5 años para mantener phe 300umol/L	Mas de 5 años para mantener phe de 120-360 umol/L
PKU clasico	25-45 mg/kg (130-330 mg/día)	<20 mg/kh/día 250 – 350 mg/día	<12 mg/kg/día
PKU moderado	45-50 mg/kg	20-25 mg/kg/día 350 – 400 mg/ día	12-18 mg/kg/día
PKU leve	70 mg/kg	25-50 mg/kg/día 400 – 600 mg/día	>18mg/kg/día

Con relación a: Elaboración propia en base a Camp MK, Parisi AM, Acosta BP, Berry TG, Bilder AD, Blau N et al. Phenylketonuria scientific review conference: State of the science and future research needs. Molecular Genetic and Metabolism, 2014; 112; 87-122

Además, se tiene que conocer cuales serán los niveles sanguíneos FA aceptables de acuerdo a la edad y clasificación PKU, para definir el punto de corte que será aquel que no genere daños a nivel cerebral y el máximo tolerado por el paciente. Esto lo podemos observar en la tabla 2:

Tabla 2: Niveles permitidos de fenilalanina en sangre de acuerdo al grupo de edad

Edades	Niveles normales fenilalanina
Menores de 24 meses	2 – 4 mg/dl
Menores de 8 años	2 – 6 mg/dl
Niños mayores 8 años	2 – 8 mg/dl

Con relación a: Verónica Cornejo, Gabriela Castro, Eloina Fernández, Juan Francisco Cabello, Erna Raimann, Ps. De la Parra A, TM.Betta Katherine, Carolina Arias, Pilar Peredo, Alf Valiente, Marta Colombo; Modelo chileno de seguimiento a largo plazo para fenilcetonuria (PKU), México 2012,33(6):301-307.

## Diagnóstico PKU

Se realiza mediante un examen llamado cribado neonatal o screening metabólico que consiste en la extracción de una muestra de sangre del talón del recién nacido, la cual se evalúa mediante tarjetas de papel filtro. (4)

Luego de confirmar el diagnóstico, hay que definir el tipo de clasificación que le corresponde según sus concentraciones de FA obtenidas del examen. El diagnóstico de PKU se realiza a partir de la concentración de FA en una muestra de sangre, teniendo como referencia una concentración  $<150\text{mmol/L}$  en recién nacidos, y  $<120\text{mmol/L}$  en niños mayores. (3)

La medición de metabolitos de FA en orina no es un método diagnóstico aceptado debido a que responde a que su excreción y a la actividad de transaminasas, las cuales pueden encontrarse en bajas concentraciones en recién nacidos. (3)

También existen pruebas diagnósticas para trastornos de síntesis y regeneración de BH<sub>4</sub> como pruebas de carga, medición en orina, metabolitos de neurotransmisores, entre otros. La medición de BH<sub>4</sub> debe evaluarse en todos los recién nacidos con concentraciones de FA elevada. (3)

El diagnóstico molecular de PKU se utiliza principalmente para detectar portadores para el diagnóstico prenatal. Este proceso se realiza a través de distintas técnicas como digestión con enzimas de restricción, detección de mutaciones por secuenciación y amplificación de la sonda ligadura multiplex. (3)

## **PKU materno: Deficiencia de PAH**

Los efectos teratógenos de la FA en el feto en desarrollo se abordan en el síndrome conocido como PKU materno, el cual incluye consecuencias físicas y cognitivas en el gestante, como microcefalia, retraso del crecimiento fetal, defectos cardíacos, rasgos fenotípicos faciales no familiares (dismorfia facial), discapacidad intelectual, problemas motores e incluso abortos espontáneos.(5-13-15)

A continuación se destacan algunos efectos producidos por los elevados niveles de FA en mujeres embarazadas y su incidencia en los recién nacidos:

***Discapacidad intelectual:*** Caracteriza al síndrome PKU materno, teniendo una prevalencia mayor al 90% en recién nacido de madres con niveles de FA no controlada.

***Microcefalia:*** Es la malformación fetal más recurrente. La incidencia de microcefalia en recién nacidos de una madre con FA controlada a las 10 semanas de gestación y una madre que no logra control a las 30 semanas, varía de 5- 18%, para aumentar a 67%.

***Riesgo coronario:*** Se debe a que el desarrollo cardíaco fetal se genera antes de la 8<sup>va</sup> y 10<sup>ma</sup> semana de gestación, por lo que niveles de FA elevados en la madre (>600mmol/L) implican mayor riesgo de malformaciones. Además, la ingesta deficitaria de proteínas y déficit de vitamina B<sub>12</sub> se asocia a mayor riesgo de enfermedades coronarias. (5-12)

El traspaso de la placenta de la FA produce niveles fetales incluso más elevados que los de la madre. Se habla de niveles de FA materno aceptables entre 60- 360 mmol/L o 2 – 5 mg/dl, aunque internacionalmente se recomienda mantener niveles menores a 240 mmol/L. Esto debido a que se cree que niveles bajos de FA materno de forma crónica, podría aumentar el riesgo de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). (5-15)

Los efectos de la FA en el feto demuestran la importancia del control preconcepcional y monitoreo durante la gestación, esta debe realizarse al menos 4 – 3 meses. (5)

A continuación, es importante conocer a cerca de las consecuencias tanto en la niñez como la etapa adulta de un paciente que tiene esta enfermedad.

## **Consecuencias**

Durante la etapa de la niñez pueden desarrollarse ciertas alteraciones al no cumplir con el tratamiento dietético estricto producen la acumulación de subproductos de FA tóxicos. Como consecuencia, genera retraso del crecimiento, convulsiones, microcefalia, déficit intelectual, problemas para desarrollo cefálico y su función cognitiva producto de una hipomielización y desmielización. (3-12-13-15)

En la etapa adulta, se ha visto alteraciones de la sustancia blanca en el cerebro de pacientes con PKU, asociadas a sus concentraciones en sangre de FA. Por otro lado, se ha demostrado reducción de IC, velocidad de procesamiento y control motor. Además, puede desarrollar problemas neuropsicológicos como depresión, ansiedad e irritabilidad. (4-12-15)

A continuación, se explicará en que consiste el manejo nutricional que deben seguir los pacientes PKU para evitar los daños producidos a largo plazo.

## **Tratamiento PKU: Nutrición y Alimentación**

El tratamiento consta de una dieta limitada de fenilalanina, lo que se logra mediante la restricción de alimentos ricos en proteínas como el pescado, carnes rojas, huevos, lácteos, legumbres, además de cereales y un edulcorante artificial conocido como aspartame; se realiza en menor o mayor grado según la tolerancia del paciente. Además, se debe suplementar con una fórmulas proteicas sin fenilalanina (constituye 90% de su alimentación diaria), enriquecidas con macronutrientes y micronutrientes, necesarios para su correcto desarrollo intelectual y cognitivo. A su vez, proporciona mayor saciedad y control del eczema, beneficia la función muscular y su fuerza. (11-12)

Por otra parte, están los alimentos permitidos que corresponden a frutas, verduras y algunos cereales como arroz y papa (Constituye 10% de la dieta) y también están aquellos que son de libre consumo dentro de ellos encontramos maicena, lechuga, chuño, margarina vegetal, dulces sin leche. (11-12)

En cuanto a suplementos, deben consumir calcio, hierro y acetato de zinc para lograr cubrir sus requerimientos, puesto que su aporte dietético está disminuido por la restricción proteica.

La ingesta proteica debe ser calculada diariamente por los mismos pacientes, luego de que a cada uno se le asigne una cantidad acorde a lo que requiere según su edad y las concentraciones de FA en sangre. (3)

A continuación, se expondrán otras alternativas como tratamiento o terapia, las cuales se recomiendan usar como complemento al tratamiento alimentario nutricional, no como sustituto de éste.

## **Nuevas tecnologías pacientes PKU**

Hoy en día, existen una serie de tratamientos que han sido probados y aplicados en animales, para ver si tiene algún beneficio en este tipo de pacientes. Su efectividad dependerá también del tipo de fenilcetonuria que tengan. (3)

Es importante destacar que estas nuevas terapias o tratamientos en estudio se han realizado con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes como también hacer más fácil la adherencia a está. Una de las causas principales a este incumplimiento, abandono de la dieta estricta por los pacientes son: problemas económicos, ya que tanto la fórmula especial sin fenilalanina y los alimentos apteicos son muy costosos; por lo que muchas familias no tendrían acceso a una dieta más variada y balanceada; teniendo en cuenta que debido a esto pueden tener déficit de algunos nutrientes o micronutrientes esenciales como proteínas, vitaminas complejo B, calcio, hierro, vitamina D, Zinc, etc. (8-9)

A continuación, se explicarán las nuevas metodologías que se usan hoy en día y son objeto de estudio por científicos.

## **Suplementación con aminoácidos neutros de cadena larga (LNAA)**

Este corresponde a un nuevo tipo de tratamiento que se caracteriza por suplementar a los pacientes con aminoácidos neutros de cadena larga (tirosina, triptófano, treonina, metionina, valina isoleucina, leucina e histidina), los cuales compiten por el mismo transportador que la FA a nivel de la barrera hematoencefálica (LAT1) disminuyendo su neurotoxicidad evitando que se produzcan daños a nivel cognitivo. (8-9)

Por otro lado, también se observa que los LNAA competirían por el mismo sistema transportador a nivel intestinal reduciendo las concentraciones de FA en sangre. También se observó que el aumento de la ingesta de aminoácidos como el triptófano y la tirosina mejoraría el metabolismo de los neurotransmisores. El uso de estos LNAA es para aquellos pacientes que tiene problemas para seguir la dieta, sin embargo, no es útil en embarazadas, ya que solo evita el efecto a nivel cerebral, en cambio a nivel sanguíneo tienden a seguir presente las altas concentraciones de fenilalanina, la cual es sumamente peligrosa para el feto debido a que es altamente aterogénico produciendo que el embrión presente malformaciones congénitas, macrocefalias, retraso mental, etc. (8-9)

El objetivo o finalidad de emplear este tratamiento en los pacientes es debido a que:

1. Disminuyen los niveles de fenilalanina en el cerebro y sangre.
2. Aumenta la síntesis de otros neurotransmisores como serotonina, norepinefrina y dopamina a nivel cerebral.
3. Incrementa la concentración de otros aminoácidos neutros (7-9).

Existen otros pacientes que si pueden acceder a este tipo de tratamiento como son:

- Adultos PKU que por algún motivo no siguen la dieta.
- Personas mayores de 18 años que siguen una dieta, pero de repente se relajan.
- Adolescentes que no logran adherirse a la dieta y en el colegio tiene problemas con su conducta que es algo más irritable.
- Personas que fueron diagnosticadas, pero lamentablemente no tempranamente que presentan algún tipo de retraso.
- Niños mayores de 8 años, pero como complemento a la dieta estricta que están siguiendo. (8)

En relación a la disposición en el mercado, se pueden encontrar 2 tipos de formatos o presentaciones PreKUnil Y Neo Phe, ambas tienen un gran aporte de diferentes aminoácidos neutros, que a su vez les incorporaron suplementos de vitaminas del complejo B6 y B12 (8).

A continuación, en la tabla 3 se observarán ambas presentaciones, en donde se identifican el tipo y cantidad de aminoácido que aporta.

Tabla 3 composición tabletas con aminoácidos neutros en 2 presentaciones (LNAA)

Aminoácidos	PrekUil (mg)	Neo Phe (mg)
Tirosina	128	195
Triptófano	128	51
Metionina	35	32
Isoleucina	35	35
Treonina	35	32
Valina	35	35
Leucina	35	130
Histidina	0	30
Lisina	0	30
Arginina	35	30
Total	466	600

Fuente: Verónica Cornejo, profesor asociado jefe laboratorio de genética y enfermedades metabólicas INTA, Universidad de Chile; Fenilquetonuria: Nuevas propuestas de tratamiento.

Junto a ello se realizó un estudio en ratones PKU para aprobar la efectividad de la suplementación con LNAA. En la planeación de esta prueba se definió que utilizarían tres tipos de dietas diferentes la primera dieta normal, dieta suplementada con LNAA y dieta alta en proteínas; midiendo su impacto en los grupos control. (7)

En la tabla 4 se muestra las dietas aplicadas durante el estudio en los ratones PKU junto con su contenido nutricional.

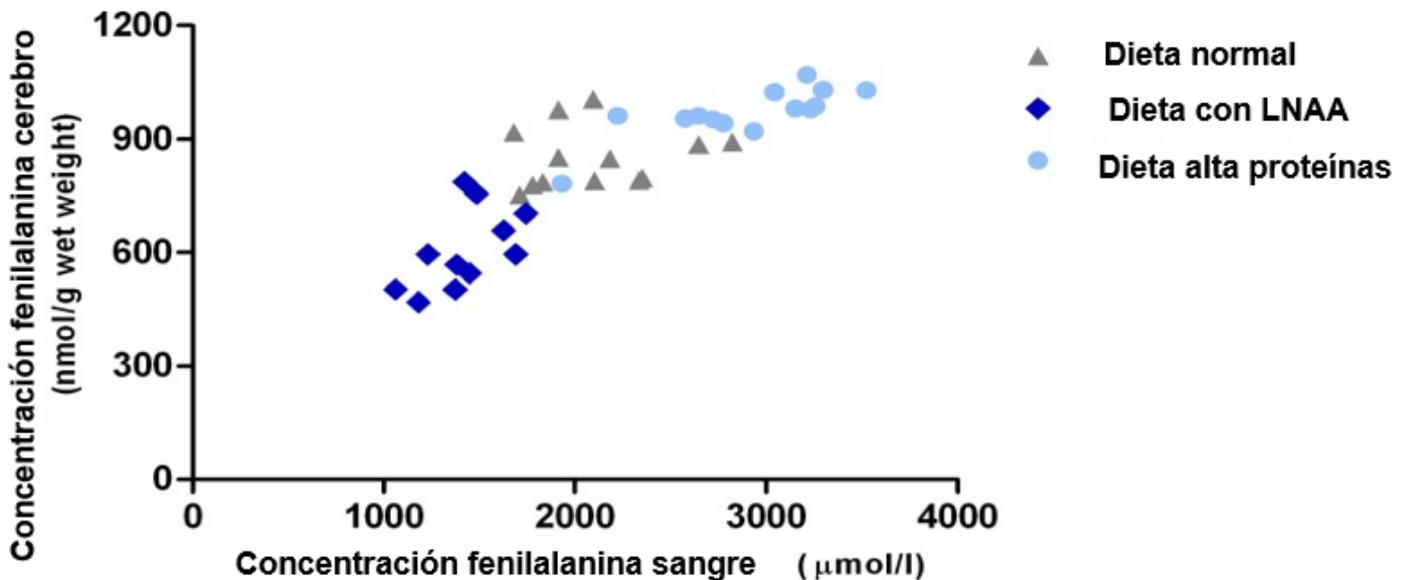
Tabla 4 contenido nutricional de las dietas experimentales (g / kg de dieta).

Contenido nutricional*		Dieta normal	Dieta LNAA		Dieta alta proteínas	
Carbohidratos		674	550		551	
Grasas		41	41		41	
Fibra dietética		50	50		50	
Proteínas		124	248		248	
Aminoácidos						
LNAA	L-Fenilalanina	6.0	6.1	(0.1)	12.2	(6.2)
	L-Tirosina	4.8	20.1	(15.3)	12.1	(7.3)
	L-Valina	7.4	25.0	(17.6)	15.9	(8.5)
	L-Isoleucina	5.9	22.9	(17.0)	12.4	(6.4)
	L-Leucina	10.9	28.0	(17.1)	23.1	(12.2)
	L-Metionina	3.0	19.7	(16.7)	6.9	(3.9)
	L-Histidina	3.2	19.0	(15.8)	6.8	(3.5)
	L-Treonina	5.3	5.7	(0.3)	11.3	(5.9)
	No-LNAA	L-ácido aspártico	9.3	9.7	(0.4)	19.4
L-Serina		7.7	7.9	(0.2)	15.8	(8.1)
L-Glutamic acid		28.2	29.9	(1.7)	59.6	(31.4)
Glicina		2.7	2.7	(0.0)	5.2	(2.5)
L-Alanina		3.9	4.2	(0.3)	8.2	(4.3)
L-Lisina		9.1	9.9	(0.8)	19.5	(10.4)
L-Arginina		4.2	4.7	(0.5)	9.5	(5.3)

Fuente: Large Neutral Amino Acid Supplementation Exerts Its Effect through Three Synergistic Mechanisms: Proof of Principle in Phenylketonuria Mice

A continuación, en la figura 1 se observa los cambios producidos tanto en el cerebro como en sangre, al aplicar las diferentes dietas obteniendo los siguientes resultados:

Figura 1 Concentraciones de Fenilalanina en ratones PKU en diferentes tratamientos.



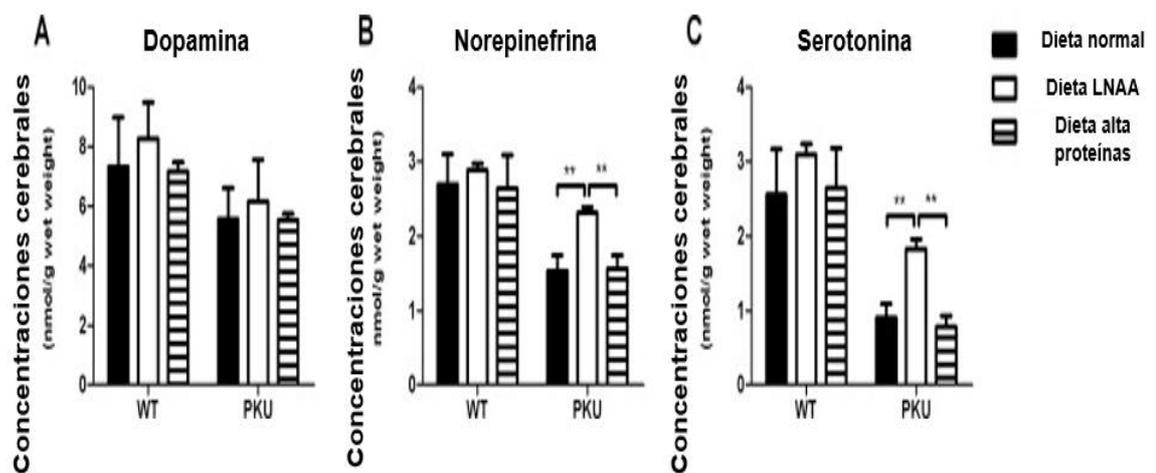
Fuente: Large Neutral Amino Acid Supplementation Exerts Its Effect through Three Synergistic Mechanisms: Proof of Principle in Phenylketonuria Mice

Relación entre concentraciones de fenilalanina en el plasma y cerebro en ratones PKU con dieta normal(n=13), dieta suplementada con LNAA(n=12) y una dieta alta en proteínas. (n=14). (7)

En la figura 1 se observa que al aplicar una dieta suplementadas con LNAA en ratones PKU se obtuvo una reducción significativa de la fenilalanina tanto en sangre como a nivel cerebral entre 33% y 26% en comparación a las otras.(7)

A continuación, en la figura 2 se muestra el efecto que produce a nivel cerebral el aplicar la dieta LNAA generando cambios en las concentraciones de algunos neurotransmisores.

Figura 2 concentraciones de los neurotransmisores en el cerebro de los ratones PKU posterior a la aplicación de las dietas.



Fuente: Large Neutral Amino Acid Supplementation Exerts Its Effect through Three Synergistic Mechanisms: Proof of Principle in Phenylketonuria Mice

En la figura 2 se muestra que al aplicar una dieta suplementada con LNAA produce cambio significativos a nivel cerebral de algunos, neurotransmisores, aumentando los niveles de norepinefrina (57% - 86%) y serotonina (35% - 71%), sin embargo no se observaron incrementos de la dopamina.

## **Glicomacropéptido (GMP)**

Es una proteína de origen vegetal, compuesta por 64 aminoácidos glicosilados; que se extrae del suero del queso de leche bovina, por la acción de la quimosina, obteniéndose como producto la kappa-caseína. El GMP tiene un aporte bajo de fenilalanina (2,0 – 5.0 mg/gr proteína y entrega 5 a 10 gr de proteína de alto valor biológico), debido a que solo contiene dos sustancias B – lactoglobulina y alfa – lactoalbúmina que lo proveen. Además, contiene 2 a 3 veces más de los aminoácidos neutros Valina, Treonina e Isoleucina que LNAA, aun así, es necesario suplementar al paciente con otras fuentes que aporten proteínas, ya que el GMP tiene aminoácidos limitantes, como arginina, histidina, leucina y triptófano. (9-8)

Dentro de los beneficios que tiene el uso de GMP son: una buena fuente de proteínas, la cual mejoraría el control metabólico en los pacientes, mejora la adherencia a la dieta estricta, mejora la utilización de la fenilalanina y su capacidad de acumularse, por lo que reduce los niveles de FA en el cerebro (20%) y sangre (14% pero después de 5 días aplicado el tratamiento con GMP); y por último mejora las características organolépticas de los productos como el sabor y olor haciendo que estos sean más apetecibles por los pacientes PKU. (9-8)

## **Terapia BH4**

Consiste en administrar vía oral una forma sintética de BH4 con el fin de poder aumentar la actividad de la enzima defectuosa FAH y así reducir los niveles de fenilalanina en sangre. Para esto existen dos formulaciones conocidas como 6R- didihidrocloruro de BH4 y dihidrocloruro de sapropterina (kuvan); en donde la segunda forma fue aprobada entre los años 2007 – 2008 por la Food and Drug Administration (FDA) y European Medicines Agency EMEA. (8-9-12)

Por otro lado, es importante mencionar como se utiliza este tratamiento con BH4, en donde se deben administrar dosis de este cofactor, entre 10 a 20 mg/kg y luego medir los niveles sanguíneos de fenilalanina después de haber pasado 24 horas de la toma, así se puede determinar si el paciente es o no respondedor a esta terapia. El punto de corte o resultado aceptable para considerar a un paciente PKU respondedor de este tratamiento es que al menos el valor de FA en sangre disminuya en un 30 % en relación con sus niveles basales recién a las 24 horas post carga. (8-9) En un estudio en el cual se aplicó esta terapia con BH4; se obtuvo que entre 20 – 60% de los pacientes PKU tuvieron una reducción mayor al 30 % en sus volúmenes sanguíneos de FA en comparación con sus niveles normales. (9)

Asimismo, estudios revelan que la acción que ejerce la BH4 sobre esta enzima es principalmente estabilizar su estructura molecular para así evitar que está se desnaturalice o degrade proteínas perdiendo su forma. Sin embargo, durante el tratamiento, solo se han mostrado efectos beneficiosos en pacientes con PKU moderada y leve, no así en pacientes con PKU clásica, porque dependerá del genotipo de la enzima, es decir, aquellos pacientes PKU que tengan alguna

mutación que afecte en la síntesis del cofactor BH4 y no así a la enzima propiamente tal. (8-9)

Además, en los estudios que se han llevado a cabo se ha observado que tienen efectos secundarios el uso de este tratamiento, pero este efecto es leve, dentro de los cuales son aumento dolores de cabeza, rinorrea y malestares gastrointestinales en aquellos pacientes que se sometieron a este tratamiento. (9)

### **Terapia de ácidos grasos de cadena larga**

Consiste en una forma de poder suplementar aquellos pacientes PKU que siguen dietas muy estrictas, restringidas por algunos alimentos que son de origen animal, como por ejemplo carne, huevo, leche entre otros. En donde se puede observar que hay una serie de carencias nutricionales en estos niños como son los ácidos grasos de cadena larga (LC-PUFA). Estos nutrientes se obtienen de una dieta que es rica en proteínas. (9)

Por lo tanto, se crea este nuevo tratamiento que se basa en suplementar a niños PKU con los LC-PUFA, que son principalmente ácido araquidónico (AA) y ácido docosahexaenoico (DHA), ya que estos proporcionarían una buena fuente de lípidos que son necesarios para nuestro desarrollo neurológico, mejorando la función neural y cognitiva, como también su coordinación y motricidad. También, se recomienda suplementar con el ácido eicosapentaenoico (EPA), debido a que también es una dieta baja en grasas en especial insuficiente en el aporte de alfa-linoleico. (9)

## **Terapia de fenilalanina amonio - liasa**

Esta terapia consiste en administrar una enzima llamada fenilalanina amonio - liasa (PAL) que es de origen vegetal, porque esta tiene una estructura similar a la FAH además de ser más estable y no necesita de la presencia de un cofactor para su función. Por consiguiente, actúa metabolizando a la fenilalanina sin obtener tirosina, sino que amonio y ácido transcinámico que son desechados por la orina. (9-16)

Para la utilización de la PAL como tratamiento en los pacientes PKU, esta requiere de una capa glusídica y así disminuya la formación de anticuerpo por su alta capacidad inmunogénica. (9)

En diferentes estudios se han probado 2 formas de administrar la PAL, la primera es vía oral en donde se observó una disminución del 40 % de la fenilalanina en sangre en ratones PKU. La segunda es vía subcutánea mediante inyecciones semanales con esta enzima en donde se obtuvieron como resultado una reducción total de la fenilalanina sanguínea manteniéndose durante un año; aún hay que esperar para evaluar si existirán reacciones adversas al tratamiento. Por lo tanto, esta terapia al no depender de su genotipo puede ser aplicada a cualquier clasificación de los niños PKU. (9)

## **Terapia de genes**

Se administran ciertos genes vía porta hepática para que modifiquen el gen deficiente de la enzima (PHA), a través de vectores recombinantes adenovirales y retrovirales. Sin embargo, los retrovirales no están recomendados, por que producen efectos secundarios como la leucemia. En cambio, los adenovirales son efectivos porque poseen resultados comprometedores en los pacientes PKU, además de ser tener una antigenicidad mínima y no muestra signos de la inducción de daño hepático. Sin embargo, aún no está aceptado el uso de este tratamiento en humanos, debido a que faltan estudios en el tema y no se conocen los efectos adversos a largo plazo. (16)

## **Conclusiones**

Hace unos años, el foco central de la ciencia era diagnosticar precozmente la enfermedad fenilquetonuria en los recién nacidos, para poder aplicar eficaz y oportunamente el tratamiento correspondiente y así evitar sus graves consecuencias. Sin embargo, hoy en día este foco se centra en investigar nuevas terapias que logren mejorar la calidad de vida de los pacientes PKU y quizás en un futuro próximo encontrar la cura a esta enfermedad genética.

Para ello uno de los objetivos es lograr disminuir las concentraciones de FA a nivel sanguíneo y cerebral, aumentando así los niveles de los neurotransmisores, los cuales se encuentran disminuidos en el sistema nervioso central, como serotonina, dopamina, norepinefrina, triptófano y evitando de esta manera el retraso mental severo en los niños. Otro de los objetivos de este es mejorar la aceptación al tratamiento alimentario nutricional, lo cual se puede realizar mediante la administración de una gran cantidad de proteínas como en el caso del tratamiento GMP y el uso de suplementos con LNAA, permitiendo así una mayor sensación de saciedad durante un periodo de tiempo más prolongado. Por lo tanto, los pacientes deben seguir su régimen dietético y a su vez complementarlo con alguna de estas terapias y así permitir que puedan desarrollarse sin complicaciones tanto en su vida social como laboral. No obstante, aún faltan más estudios acerca de los nuevos tratamientos, ya que no se han confirmado su efectividad y uso en los seres humanos, debido que algunos tiene efectos secundarios.

Como se puede observar, queda un largo camino por recorrer, para que los científicos logren crear una forma más efectiva para mantener a las personas exentas de los riesgos producidos por dicha patología.

## Bibliografía

1. Creces: Ciencia y tecnología. Chile: Revista Creces- Gonzalo Sánchez Doñas; c2012 [updated 2012; cited 2015 nov 9]. Available on <http://www.creces.cl/new/index.asp?imat=++%3E++68&tc=3&nc=5&art=3059>
2. Williams RA, Mamotte CDS, Burnett JR. Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. Clin Biochem Rev. 2008 feb; 29: 31- 41
3. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Genetics in medicine. 2013 agos 29; (16): 188-200.
4. Arrieta Blanco F, Bélanger Quintana A, Vásquez Martínez C, Martínez Pardo M. Importancia del diagnóstico precoz de fenilcetonuria en la mujer y del control de los niveles de fenilalanina en la gestación. Nutr. Hosp. [serial on internet] 2012 sept.-oct [cited on 2015 nov. 9]; 7 (5): 1658- 1661. Available on [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112012000500043](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112012000500043)
5. Becerra C. Hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en el niño. Rev. Chil pediatric [serial on internet]. 2008 nov [cited on 2015 nov. 9]; 79(1):96-102. Available on [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062008000700015](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062008000700015)
6. Camp MK, Parisi AM, Acosta BP, Berry TG, Bilder AD, Blau N, Phenylketonuria scientific review conference: State of the science and future research needs. Molecular Genetic and Metabolism. 2014; 112; 87-122
7. Danique van Vliet, Vibeke M. Bruinenberg, Priscila N. Mazzola, Martijn H. J. R. van Faassen, Pim de Blaauw, Ido P. Kema, M. Rebecca Heiner-Fokkema, Rogier D. van Anholt, Eddy A. van der Zee, and Francjan J. van Spronsen; Large Neutral Amino Acid Supplementation Exerts Its Effect

- through Three Synergistic Mechanisms: Proof of Principle in Phenylketonuria Mice. United States, PLoS ONE. 2015; 10(12).
8. Cornejo Verónica. Fenilketonuria: Nuevas propuestas de tratamiento: Chile: INTA, Febrero 2012 Individualmentos.
  9. González Muñoz Yuniesky, Palomino Camargo Carolina, Pérez Sira Elevina, Mahfoud Hawilou Antonieta. Terapias nutricionales novedosas y otros enfoques utilizados en el tratamiento de pacientes con fenilcetonuria. Actualización en nutrición, Venezuela. septiembre 2013; 14(3): 219-223.
  10. Cornejo Verónica, Castro Gabriela, Fernández Eloina, Cabello Juan Francisco, Raimann Erna, Ps. De la Parra A, TM. Betta Katherine, Arias Carolina, Peredo Pilar, Valiente Alf, Colombo; Modelo chileno de seguimiento a largo plazo para fenilcetonuria (PKU), Acta pediátrica de México. 2012; 33(6):301-307.
  11. Verónica Cornejo E., Erna Raimann B.; Diagnóstico, clínica y tratamiento de la Fenilketonuria (PKU), Rev Chil Nutr. Abril 2003; 31(1):25-30.
  12. Ronen Eavri, Haya Lorberboum-Galski; Nuevos enfoques del tratamiento de la fenilcetonuria, universidad hebrea, Israel, Annales Nestle. 2010; 68:72–78.
  13. Dpto. alimentos y nutrición ministerio de salud, programa de salud del niño ministerio de salud, consejo asesor en nutrición y expertos como nutr. Verónica Cornejo Espinoza, Dra. Erna Raiman Ballas, Nutr. Gabriela Castro Chávez, Nutr. Eloina Fernandez, Dr. Juan Francisco Cabello Andrade, Dra. Pilar Peredo; Manual de programación nacional de alimentación complementaria para niños y niñas con fenilketonuria (PNAC-PKU). Santiago: Gobierno de Chile, Ministerio de Salud; octubre 2008.
  14. Corral Riocerezo Lucía. Aminoacidopatías congénitas: Fenilcetonuria. Valladolid: facultad de medicina; junio 2016.
  15. Cornejo Verónica y colaboradores. Normas para el óptimo desarrollo de programas de búsqueda masiva de Fenilketonuria (PKU) e Hipotiroidismo congénito (HC) y otros errores innatos del metabolismo (EIM). Santiago: República de Chile, ministerio de salud, división de prevención y control de enfermedades; 2007.
  16. Strisciuglio Pietro, Concolino Daniela; New Strategies for the treatment of phenylketonuria (PKU); Metabolites. 2014, 4 noviembre; 1007 – 1070.