

Fórmulas metabólicas disponibles en México para pacientes con fenilcetonuria

Lizbeth López-Mejía, Sara Guillén-López* y Marcela Vela-Amieva

Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Resumen

La fenilcetonuria y otras hiperfenilalaninurias son enfermedades genéticas cuya detección actualmente es obligatoria en México, tanto en el sector público como en el privado. La detección y el tratamiento oportunos han demostrado prevenir las manifestaciones neurológicas y la discapacidad que caracterizan esta enfermedad. Por ello, es de suma importancia que el pediatra y el personal de salud involucrados en la atención de estos pacientes conozcan, comprendan e implementen el manejo nutricional de manera correcta. Aunque existen varios tratamientos, el más utilizado es la restricción dietética de fenilalanina. El tratamiento nutricional incluye el uso de la llamada «fórmula médica» o «fórmula metabólica sin fenilalanina», la cual fue concebida desde el primer tercio del siglo XX. Posteriormente, se han realizado múltiples estudios y modificaciones con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes. El presente trabajo describe las principales características y diferencias entre las fórmulas libres de fenilalanina de seguimiento disponibles en México, para que el personal de salud cuente con elementos para su correcta prescripción.

Palabras clave: Fenilcetonuria. Alimentos especializados. Proteína. Micronutrientes.

Metabolic formulas for phenylketonuric patients available in Mexico

Abstract

Hyperphenylalaninurias such as phenylketonuria are rare genetic diseases whose detection is currently mandated nationwide in both the public and private sectors in Mexico. Timely detection, diagnosis and treatment have been shown to prevent the neurological manifestations and disability that characterize this disease. Therefore, the importance of health personnel in charge of these patients to know, understand, and be able to implement an adequate nutritional management. Currently, although there are several treatment approaches, the most common has been dietary restriction of phenylalanine. Nutritional treatment includes the use of the so-called "medical formula" or "phenylalanine-free metabolic formula", which was conceived from the first third of the 20th century. Subsequently, many studies and modifications have been performed to improve patient outcomes. This review aimed to describe the main characteristics and the differences between the metabolic follow-up formulas available in Mexico, so that health personnel have elements for their correct prescription.

Keywords: Phenylketonuria. Specialized foods. Proteins. Micronutrients.

Correspondencia:

*Sara Guillén López

E-mail: sara_guillen@hotmail.com

1665-1146/© 2021 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02-12-2020

Fecha de aceptación: 12-04-2021

DOI: 10.24875/BMHIM.20000399

Disponible en internet: 29-09-2021

Bol Med Hosp Infant Mex. 2021;78(6):612-620

www.bmhim.com

Introducción

Las hiperfenilalaninemias, cuya forma más grave es la fenilcetonuria clásica (PKU, OMIM ID 261600), constituyen el grupo de errores innatos del metabolismo más común. Se caracterizan por la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, cuya función consiste en transformar al aminoácido esencial fenilalanina (PHE) a tirosina por hidroxilación.

La acumulación de PHE y sus metabolitos tóxicos causa daño principalmente en el sistema nervioso central¹. Por ello, actualmente se incluye la detección de la PKU en el Programa de Tamiz Neonatal de la Secretaría de Salud en México. La instauración de un tratamiento temprano ayuda a prevenir la discapacidad intelectual, por lo que resulta de especial importancia para el pediatra conocer esta enfermedad y su adecuado manejo. El éxito del tratamiento depende de numerosos factores, como la edad de inicio del tratamiento, la continuidad de este y que el equipo multidisciplinario proporcione el tratamiento adecuado e individualizado, entre otros¹.

Dentro de las opciones terapéuticas existen diversos fármacos, como la tetrahidrobiopterina, que es cofactor de la enzima fenilalanina hidroxilasa. Se utiliza principalmente en pacientes con actividad enzimática residual y en aquellos que presentan una mejoría tanto neurológica como bioquímica. Otra opción de tratamiento es la fenilalanina amonio liasa, enzima que metaboliza la PHE en ácido trans-cinámico y una pequeña cantidad de amonio, disminuyendo así los niveles dañinos de PHE en sangre². Sin embargo, hoy en día, el manejo dietético con restricción de PHE continúa siendo el tratamiento más utilizado para la PKU debido a su bajo costo y su accesibilidad, y porque es un tratamiento permanente para los pacientes^{3,4}.

Para evitar que aumente la PHE en sangre, y por ende las complicaciones neurológicas asociadas con la enfermedad, es necesario limitar la cantidad de este aminoácido en la dieta diaria. Por ser un aminoácido esencial, no puede ser eliminado en su totalidad, pero debe restringirse su consumo. Los alimentos que contienen proteínas contienen PHE, y los grupos de alimentos con mayores cantidades de PHE son los productos de origen animal, las leguminosas y las oleaginosas, los cuales deben ser eliminados de la dieta del paciente⁵. Los grupos de los cereales, frutas y verduras pueden ser ingeridos, y por lo general se contabiliza el contenido de proteína y de PHE para cubrir las recomendaciones diarias por edad y mantener los

valores de PHE en sangre por debajo de 6 mg/dL o 360 $\mu\text{mol/L}$ ⁴.

Sin embargo, al restringir la PHE se limita también la cantidad de proteína total de la dieta. En general, esta cantidad no es suficiente para el aporte diario recomendado de proteína por edad y sexo que se necesita para crecer y desarrollarse de forma adecuada⁴. Para proporcionar la cantidad suficiente de proteína sin exceso de PHE se han creado fórmulas de aminoácidos libres sin PHE, cuyo objetivo principal es aportar la proteína que el paciente requiere. De acuerdo con la Food and Drug Administration de los Estados Unidos, estas fórmulas se denominan «alimentos médicos» y constituyen una piedra angular en el tratamiento de la PKU⁶. Dependiendo de la presentación y la marca, las fórmulas metabólicas pueden contener hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, nutrientes inorgánicos adicionales a la proteína o suplementos de ácidos grasos esenciales, como los omega 3^{5,7}. Por lo general, una misma marca maneja diferentes versiones: las denominadas de inicio o etapa 1, enfocadas en el recién nacido o hasta el primer año de vida, y las diseñadas para etapas posteriores, como la niñez y la adolescencia, llamadas de seguimiento o etapa 2.

Debido a que existen variaciones en cuanto a la cantidad de proteína y energía entre las fórmulas de inicio y seguimiento, en esta revisión solo se incluyen las fórmulas de seguimiento libres de PHE que se encuentran disponibles en México. El objetivo de esta revisión es que el pediatra y los profesionales especialistas en nutrición conozcan las principales características y diferencias de las fórmulas de seguimiento libres de PHE que existen en México para el tratamiento de la PKU.

Historia de las fórmulas

La idea de tratar la PKU con una dieta baja en PHE fue sugerida por primera vez por L. Penrose a mediados de los años 1930. Sin embargo, dicha dieta estaba compuesta solo por fruta, azúcar, aceite de oliva y vitaminas^{8,9}. Alrededor de 1949, el químico L.I. Woolf, del Great Ormond Street Hospital de Londres, desarrolló un método para eliminar la PHE y otros aminoácidos aromáticos (triptófano y tirosina). El método consistía en pasar hidrolizados de caseína por columnas de carbón activado y después adicionar aminoácidos esenciales, vitaminas y minerales^{9,10}. Entre 1951 y 1953, H. Bickel y E. Hickmans, del Birmingham University Children's Hospital, utilizaron por primera

vez con éxito la formulación de Woolf^{9,11}. A partir de entonces, esta formulación ha demostrado ser altamente eficiente y sigue siendo la opción más utilizada en todo el mundo. Otra importante aportación de Woolf al tratamiento de la PKU fue enfatizar la necesidad de una estrecha vigilancia nutricional de los pacientes alimentados con fórmulas libres de PHE y de la permanencia del tratamiento⁹.

Con el paso del tiempo, los efectos benéficos de una dieta restringida en PHE suplementada con fórmula han sido ampliamente demostrados^{12,13}.

Panorama de la fenilcetonuria en México

Desde hace poco más de 50 años, la detección de PKU mediante el tamiz neonatal se realiza de forma sistemática en los países desarrollados para, en general, iniciar el tratamiento en etapas tempranas de la vida¹⁴. En México, la detección y el tratamiento de la PKU comenzaron en la década de 1970¹⁵. Sin embargo, el tamiz neonatal para esta enfermedad se suspendió, a pesar de los buenos resultados, y se reinició gradualmente en los años 1990 en diversas instituciones¹⁶. En la actualidad, el tamiz neonatal se realiza de manera obligatoria en todo el sector salud (NOM-034)¹⁷ y se han descrito prevalencias de 1 en cada 27,546 recién nacidos vivos en México¹⁸.

Tratamiento de la fenilcetonuria en México

Por varios años, la única fórmula metabólica para PKU disponible en México fue la de los laboratorios Abbott, llamada Phenex®, para las etapas 1 y 2. Actualmente existen otras dos fórmulas sin PHE que se distribuyen en diferentes sectores de la población mexicana: Enastamine®, de laboratorios Nucitec®, recomendada para mayores de 8 años, y Beu 2 Intoleranz®, de laboratorios Fraca®. En la [Tabla 1](#) se muestran las tres opciones de fórmulas de seguimiento o de etapa 2 disponibles en el mercado mexicano. Se realizó una comparación en términos de 100 g de polvo ([Tabla 1](#)) y otra por 30 g de proteína ([Tabla 2](#)), que es la cantidad promedio que un niño de 4-10 años ingeriría al día de acuerdo con las recomendaciones establecidas¹⁹. Si bien se utiliza comúnmente la comparación por 100 kcal cuando se trata de fórmulas, en este caso es más relevante comparar en gramos de polvo y gramos de proteína, debido a que la fórmula sin PHE se utiliza sobre todo para proporcionar proteína en la dieta de los pacientes. Al ser el principal nutrimento que contiene, el aporte energético se puede completar con

otras fuentes, como alimentos hipoproteicos, cereales, frutas y verduras. En México, las fórmulas libres de PHE de inicio y de seguimiento se encuentran catalogadas en el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos del Sector Salud con los números 010.000.5400.00 y 010.000.5401.00, respectivamente²⁰.

Energía y cantidad de proteína en las fórmulas

Con respecto al aporte energético, existen diferencias entre las tres fórmulas en la misma cantidad de polvo ([Tabla 1](#)). Al comparar la cantidad de energía por 30 g de proteína, Enastamine® es la fórmula con el mayor aporte energético, con 164 kcal más que la Phenex-2® y 78 kcal más que la Beu 2 Intoleranz® ([Tabla 2](#)). Por otro lado, la cantidad de proteína total en 100 g es mayor en la Phenex-2®, con una diferencia importante de 9 g en comparación a las otras dos fórmulas. Esto resulta relevante, ya que el cálculo de la fórmula se realiza en relación a la proteína, por lo que cuanto menor es el contenido de proteína, mayor cantidad de polvo se tendrá que utilizar al día. Si se considera un paciente de sexo masculino de 8 años, de aproximadamente 25 kg de peso, el requerimiento diario de proteína recomendado para su edad, enfermedad y requerimiento de fórmulas a base de aminoácidos libres sería de 35 g al día. El 80% de este aporte total de proteína normalmente proviene de la fórmula metabólica (28 g). Es decir, para cubrir esta cantidad de proteína, este niño tendría que ingerir 93 g de Phenex-2® o 133 g de Enastamine® o de Beu 2 Intoleranz®.

Considerando que las tres fórmulas se presentan en latas de 400 g, una lata de Phenex-2® alcanzaría para 4.3 días de tratamiento, mientras que una lata de cualquiera de las otras dos fórmulas rendiría 3 días. El costo por lata varía entre las tres fórmulas: la Phenex-2® es la de menor costo y la Beu 2 Intoleranz® la de más elevado costo ([Tabla 1](#)). Además, si se toma en cuenta que se utiliza menos producto con la Phenex-2®, se puede concluir que el impacto económico con esta fórmula es menor, ya que el costo total del tratamiento disminuye de manera importante.

En cuanto a los aminoácidos, las tres fórmulas incluyen todos los aminoácidos esenciales; sin embargo, existe una diferencia con los no esenciales. La fórmula Phenex-2® contiene solo tres y la Enastamine® y la Beu 2 Intoleranz® contienen diez.

La tirosina es un aminoácido muy importante, ya que se convierte en un aminoácido esencial en los pacientes con PKU⁷. Al comparar por cada 30 g de proteína,

Tabla 1. Comparación de las fórmulas libres de fenilalanina por 100 g de polvo disponibles en el mercado mexicano

Nutrientos	Phenex-2®	Beu 2 Intoleranz®	Enastamine®
Laboratorio	Abbott	Fraca	Nucitec
Indicación de la fórmula metabólica	Soporte en la nutrición de niños y adultos con fenilcetonuria	Seguimiento para niños mayores de 8 años y adultos con fenilcetonuria	Seguimiento para niños mayores de 8 años y adultos con fenilcetonuria
Costo por lata de 400 g (MXN)	\$551.16	\$1150	\$600
Energía (kcal)	410	360	404.45
Equivalentes de proteína (g)	30	21.8	21.13
Nitrógeno (g)	4.8	SD	SD
Aminoácidos (g)	31.58	SD	22.18
Alanina (mg)	2020	1500	1000
Arginina (mg)	2120	1500	1000
Ácido aspártico (mg)	250	2000	1800
Acido glutámico (mg)	430	SD	SD
Carnitina (mg)	40	30	30
Cistina (mg)	300	500	700
Glutamina (mg)	SD	500	350
Glicina (mg)	2000	1200	1800
Histidina (mg)	840	400	700
Isoleucina (mg)	2160	1600	1800
Leucina (mg)	3360	2700	3200
Lisina (mg)	2000	1800	1900
Metionina (mg)	600	400	500
Fenilalanina (mg)	Trazas	0	0
Prolina (mg)	2870	1000	1800
Serina (mg)	1520	600	1200
Taurina (mg)	50	80	100
Treonina (mg)	1400	1000	1300
Triptófano (mg)	340	300	500
Tirosina (mg)	3000	2500	2800
Valina (mg)	2440	1800	2200
Lípidos (g)	14	7.5	14
Linoleico-linolénico (g)	1.5-0.17	SD	SD
Hidratos de carbono (g)	35	59.1	48.48
Calcio (mg)	880	805	800
Cloruro (mg/mEq)	940	700	850
Cromo (µg)	27	35	35
Cobre (mg)	1	1.25	1.3

(Continúa)

Tabla 1. Comparación de las fórmulas libres de fenilalanina por 100 g de polvo disponibles en el mercado mexicano (continuación)

Nutrientes	Phenex-2®	Beu 2 Intoleranz®	Enastamine®
Yodo (µg)	100	75	80
Hierro (mg)	13	12.5	12.5
Magnesio (mg)	225	200	200
Manganeso (mg)	0.8	1.03	1
Molibdeno (µg)	30	65	60
Fósforo (mg)	760	775	820
Potasio (mg/mEq)	1370	1150	1422.76
Selenio (µg)	35	35	35
Sodio (mg/mEq)	880	725	750
Zinc (mg)	13	12.5	12.5
Biotina (µg)	100	85	100
Colina (mg)	100	105	100
Ácido fólico (µg)	450	370	350
Inositol (mg)	70	60	70
Niacina (mg)	21.7	17.5	20
Ácido pantoténico (mg)	8	6	6.5
Riboflavina (mg)	1.8	2.05	1.5
Tiamina (mg)	3.25	2.44	2
Vitamina A (µg) (retinol)	660	480	480
Vitamina B 6 (mg)	1.3	1.7	1.5
Vitamina B 12 (µg)	5	4	4
Vitamina C (mg) (ácido ascórbico)	60	92.5	120
Vitamina D (µg)	8	8.75	11
Vitamina E (mg) (alfa-tocoferoles)	12.10	8.25	6.6
Vitamina K (µg)	60	45	50

SD: sin dato. Información nutricional recabada en 2020.

Enastamine® aporta una mayor cantidad, con una diferencia del 32% con respecto a Phenex-2® y del 15% con respecto a Beu 2 Intoleranz®.

Lípidos en las fórmulas

La fórmula Beu 2 Intoleranz® proporciona 6.5 g menos de lípidos en 100 g de polvo en comparación con Phenex-2® y Enastamine®. La Phenex-2® proporciona 5.32 g de grasas saturadas, 4.61 g de monoinsaturadas y 2.93 g de poliinsaturadas. El caso de Enastamine® es diferente, ya que únicamente declara

un aporte de grasa saturada de 2.79 g, valor inferior a la otra formulación; la Beu 2 Intoleranz® no reporta estos datos.

Al comparar el contenido de lípidos con la misma cantidad de proteína (Tabla 2), Enastamine® proporciona el 42% más de grasas que Phenex-2®. Este dato resulta relevante en los pacientes cuya dieta contenga un porcentaje alto de lípidos. En tal caso, se debe recalcular el aporte de lípidos al usar esta formulación para no tener un exceso de este macronutriente. Por el contrario, la Beu 2 Intoleranz® contiene el 28% menos de lípidos que Phenex-2®, por lo que si se utiliza

Tabla 2. Comparación de las fórmulas de seguimiento por 30 g de proteína para pacientes con fenilcetonuria

Nutrientos	Phenex-2®	Beu 2 Intoleranz®	Enastamine®
Laboratorio	Abbott	Fraca	Nucitec
Energía (kcal)	410	495	574.23
Equivalentes de proteína (g)	30	30	30
Nitrógeno (g)	4.8	SD	SD
Aminoácidos (g)	31.58	SD	31.49
Alanina (mg)	2020	2064	1419.78
Arginina (mg)	2120	2064	1419.78
Ácido aspártico (mg)	250	2752	2555.60
Ácido glutámico (mg)	430	SD	SD
Carnitina (mg)	40	41	42.59
Cistina (mg)	300	688	993.84
Glutamina (mg)	SD	688	496.92
Glicina (mg)	2000	1651	2555.60
Histidina (mg)	840	550	993.84
Isoleucina (mg)	2160	2202	2555.60
Leucina (mg)	3360	3716	4543.30
Lisina (mg)	2000	2477	2697.58
Metionina (mg)	600	550	709.89
Fenilalanina (mg)	Trazas	0	0
Prolina (mg)	2870	1376	2555.60
Serina (mg)	1520	826	1703.73
Taurina (mg)	50	110	141.97
Treonina (mg)	1400	1376	1845.71
Triptófano (mg)	340	413	709.89
Tirosina (mg)	3000	3440	3975.39
Valina (mg)	2440	2477	3123.52
Lípidos (g)	14	10	19.87
Hidratos de carbono (g)	35	81	68.83
Calcio (mg)	880	1108	1135.82
Cloruro (mg/mEq)	940	963	1206.81
Cromo (µg)	27	48	49.69
Cobre (mg)	1	2	1.84
Yodo (µg)	100	103	113.58
Hierro (mg)	13	17	17.74
Magnesio (mg)	225	275	283.95
Manganeso (mg)	0.8	1	1.419

(Continúa)

Tabla 2. Comparación de las fórmulas de seguimiento por 30 g de proteína para pacientes con fenilcetonuria (*continuación*)

Nutrientes	Phenex-2®	Beu 2 Intoleranz®	Enastamine®
Molibdeno (µg)	30	89	85.18
Fósforo (mg)	760	1067	1164.22
Potasio (mg/mEq)	1370	1583	2020
Selenio (µg)	35	48	49.69
Sodio (mg/mEq)	880	998	1064.83
Zinc (mg)	13	17	17.74
Biotina (µg)	100	117	141.97
Colina (mg)	100	144	141.97
Ácido fólico (µg)	450	509	496.92
Inositol (mg)	70	83	99.38
Niacina (mg)	16	24	28.39
Ácido pantoténico (mg)	8	8	9.22
Riboflavina (mg)	1.8	3	2.12
Tiamina (mg)	3.3	3	2.83
Vitamina A (µg) (retinol)	660	681.4	681.49
Vitamina B 6 (mg)	1.3	2	2.12
Vitamina B 12 (µg)	5	6	5.67
Vitamina C (mg) (ácido ascórbico)	60	127	170.37
Vitamina D (µg)	8	12	15.61
Vitamina E (mg) (alfa-tocoferoles)	12.10	11	9.37
Vitamina K (µg)	60	62	70.98

SD: sin dato. Información nutricional recabada en 2020.

esta fórmula se recomienda aportar otras fuentes externas de grasas.

Cabe mencionar que la fórmula Phenex-2® contiene 1.5 g de ácido linoleico y 0.17 g de ácido linolénico. Aunque estos ácidos grasos son precursores del ácido docosahexaenoico (DHA), este no se encuentra suplementado en ninguna de las fórmulas. Existe evidencia con respecto a la deficiencia de DHA en pacientes PKU²¹, por lo que, actualmente, muchas fórmulas disponibles en otros países ya se encuentran suplementadas con este nutriente, y los pacientes con PKU que se apegan al tratamiento no presentan deficiencia de ácidos grasos²². Sin embargo, al no existir esta suplementación en las fórmulas disponibles en México, resulta importante vigilar los niveles de ácidos grasos esenciales y, en caso necesario, suplementarlos, ya que tampoco existen fuentes

significativas de este tipo de lípidos en la dieta para pacientes con PKU.

Hidratos de carbono en las fórmulas

Con respecto a los hidratos de carbono, se puede encontrar una diferencia considerable entre las tres fórmulas: Beu 2 Intoleranz® aporta una mayor cantidad por 100 g de fórmula y por 30 g de proteína. La comparación por 30 g de proteína reporta 46 g más de hidratos de carbono en Beu 2 Intoleranz® que en Phenex-2® y 12 g más que en Enastamine®. En cuanto a las fuentes de este macronutriente, Enastamine® reporta que el 2.2% corresponde a azúcares como almidón modificado, y el restante, a maltodextrina. En el caso de Phenex-2®, el aporte de hidratos de carbono es proporcionado con sólidos de jarabe de maíz o

maltodextrina en su totalidad (no contiene azúcar). La Beu 2 Intoleranz® no reporta este dato.

Moretti, et al.²³ describieron un alto índice glucémico y carga glucémica en las dietas de 21 pacientes con PKU en comparación con dietas de niños sin PKU. En este mismo estudio se encontró una asociación positiva entre la carga glucémica y el índice de triglicéridos con glucosa, sugiriendo una posible relación entre la calidad de los hidratos de carbono y la resistencia a la insulina periférica.

Vitaminas y micronutrientes en las fórmulas

Al comparar con respecto a la misma cantidad de proteína, Enastamine® es la fórmula que aporta más vitaminas y micronutrientes (Tabla 2). Algunos micronutrientes descritos como deficientes en los pacientes con PKU son hierro, calcio, zinc, cobre y selenio²⁴. A pesar de que las tres fórmulas contienen estos micronutrientes, Enastamine® los presenta en mayor cantidad.

Se sabe que pueden existir deficiencias vitamínicas en los pacientes con PKU, especialmente de vitaminas D y B12, y de ácido fólico. Sin embargo, debido a que las fórmulas metabólicas están suplementadas, se ha observado que la ingesta de cantidades adecuadas de fórmula disminuye el riesgo de presentar dichas deficiencias para los pacientes. Incluso, algunos estudios sugieren que las fórmulas contienen cantidades adecuadas o excesivas de ácido fólico, por lo que ya no representa un riesgo nutricional, siempre y cuando se ingiera la fórmula médica^{25,26}. Recientemente, la evidencia ha demostrado que los niveles de vitamina B12 pueden encontrarse disminuidos en los pacientes^{27,28}, incluso en aquellos con terapia de tetrahidrobiopterina²⁶. Enastamine® contiene el 13% más de vitamina B12 que Phenex-2® y el 2% más que Beu 2 Intoleranz® por cada 30 g de proteína. Solo para la tiamina y la vitamina E, las cantidades son inferiores en Enastamine® en comparación con las otras fórmulas. En el caso específico de la tiamina, Phenex-2® y Beu 2 Intoleranz® aportan una cantidad similar en la misma cantidad de proteína, y Enastamine® contiene el 15% menos. Este dato es relevante porque las fuentes principales de este nutrimento son la levadura, la carne magra de cerdo y las leguminosas, y ninguno de estos alimentos son ingeridos por los pacientes con PKU. Por lo tanto, es necesario vigilar que las cantidades que se administran en aquellos que toman Enastamine® sean adecuadas. El estado nutricional de la tiamina depende de factores como la biodisponibilidad, la presencia de folatos y el aporte

adecuado de proteína. Su deficiencia puede confundirse con datos clínicos de la PKU, como trastornos neurológicos (apatía, pérdida de memoria a corto plazo, confusión e irritabilidad, entre otros)²⁹. En el caso de la vitamina E, si bien la diferencia es marcada entre las fórmulas (Phenex-2® contiene una mayor cantidad y Beu 2 Intoleranz® proporciona un menor aporte), es más fácil que los pacientes con PKU puedan ingerir fuentes que la contengan, ya que principalmente se encuentra en algunas frutas y verduras, y en aceites vegetales. Estos últimos son los que contribuyen de manera más importante al aporte de esta vitamina en la dieta mexicana (1.3 mg/día)²⁹. Se debe realizar un análisis detallado de la dieta de cada paciente e investigar posibles deficiencias o excesos derivados de las restricciones en los grupos de alimentos que se realizan en este padecimiento.

De acuerdo con los datos de esta revisión, se concluye que existen diferencias importantes en las características y la composición de las fórmulas metabólicas para PKU disponibles en México. La más relevante es el porcentaje de proteína con respecto al valor energético total: el 29% en Phenex-2®, el 20.7% en Enastamine® y el 24.2% en Beu 2 Intoleranz®. Las necesidades nutricionales de cada individuo, al ser diferentes, deben ser cubiertas con el fin de no perjudicar su estado de nutrición. Por ello, no se recomienda utilizar el mismo gramaje de manera indistinta para las tres fórmulas aquí descritas, ya que no contienen las mismas cantidades de ningún nutrimento. Es importante que la cantidad de fórmula la indique un profesional de la nutrición especialista en esta área.

Por otro lado, debido a que cada vez son mejores la detección y el tratamiento oportuno de esta enfermedad, los pacientes están llegando a la edad adulta y sus necesidades nutricionales son distintas, por lo que se necesitarán otras opciones de fórmulas metabólicas o alimentos con mayor cantidad de proteína que las que existen en el mercado actual.

A futuro, será necesario hacer modificaciones en las cantidades de proteína, energía y micronutrientes que se adapten a nuestra población, por lo que se requiere que se lleven a cabo más estudios sobre el estado nutricional de los pacientes con PKU con respecto al aporte de diferentes micronutrientes y vitaminas con las distintas marcas de fórmulas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han

realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Ninguno.

Bibliografía

1. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376:1417-27.
2. Lichter-Konecki U, Vockley J. Phenylketonuria: current treatments and future developments. *Drugs*. 2019;79:495-500.
3. Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Paci S, Riva E. Phenylketonuria: nutritional advances and challenges. *Nutr Metab*. 2012;9:7.
4. Vockley J, Anderson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier D, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16:188-200.
5. McLeod EL, Ney DM. Nutritional management of phenylketonuria. *Ann Nestle Eng*. 2010;68:58-69.
6. Berry SA, Brown CS, Greene C, Camp KM, McDonough S, Bocchini JA Jr, et al. Medical foods for inborn errors of metabolism: history, current status, and critical need. *Pediatrics*. 2020;145:e20192261.
7. Acosta P, Matalon KM. Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism. En: Acosta PB, editor. *Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders*. Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers; 2010. p. 119-53.
8. Laxova R. Lionel Sharples Penrose, 1898-1972: a personal memoir in celebration of the centenary of his birth. *Genetics*. 1998;150:1333-40.
9. Alonso-Fernández JR, Colón C. The contributions of Louis I. Woolf to the treatment, early diagnosis and understanding of phenylketonuria. *J Med Screen*. 2009;16:205-11.
10. Woolf LI. The dietary treatment of inborn errors of metabolism. *Proc Nutr Soc*. 1976;35:31-6.
11. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet*. 1953;265:812-3.
12. Armstrong MD, Tyler FH. Studies on phenylketonuria. I. Restricted phenylalanine intake in phenylketonuria. *J Clin Invest*. 1955;34:565-80.
13. Blainey JR, Gulliford R. Phenylalanine-restricted diets in the treatment of phenylketonuria. *Arch Dis Child*. 1956;31:452-66.
14. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963;32:338-43.
15. Carnevale A, Velázquez A, Ruiz F, Del Castillo V. Manejo de los pacientes con fenilcetonuria en México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1979;36:375-84.
16. Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Guillén-López S, Monroy-Santoyo S, et al. Historia de la fenilcetonuria. *Acta Pediatr Mex*. 2011;32:281-6.
17. Gobierno de México. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento, Secretaría de Salud, D.O.F., 24 de junio de 2014.
18. Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Herrera-Pérez L, Caamal-Parra G, Belmont-Martínez L, García-Flores EP. Epidemiología de la fenilcetonuria obtenida mediante tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex*. 2018;39:25S-34S.
19. López-Mejía L, Vergara Vázquez M, Guillén-López S. ¿Qué aspectos considerar al iniciar el tratamiento nutricional para fenilcetonuria? *Acta Pediatr Mex*. 2018;SI(39):66S-74S.
20. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. México: Consejo de Salubridad General; 2016.
21. Lohner S, Fekete K, Decsi T. Lower n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid values in patients with phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Res*. 2013;33:513-20.
22. Gramer G, Haeghe G, Langhans CD, Schuhmann V, Burgard P, Hoffmann GF. Long-chain polyunsaturated fatty acid status in children, adolescents and adults with phenylketonuria. *Prostaglandins Leukot Essent Acids*. 2016;109:52-7.
23. Moretti F, Pellegrini N, Salvatici E, Rovelli V, Banderali G, Radaelli G, et al. Dietary glycemic index, glycemic load and metabolic profile in children with phenylketonuria. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27:176-82.
24. Pimentel FB, Alves RC, Oliva-Teles MT, Costa AS, Fernandes TJ, Almeida MF, et al. Targeting specific nutrient deficiencies in protein-restricted diets: some practical facts in PKU dietary management. *Food Funct*. 2014;5:3151-9.
25. Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, MacDonald A, et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2013;110:S6-17.
26. Crujeiras V, Aldámiz-Echevarría L, Dalmáu J, Vitoria I, Andrade F, Roca I, et al. Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab*. 2015;115:145-50.
27. Procházková D, Jarkovsky J, Hanková Z, Konečná P, Benáková H, Vinohradská H, et al. Long-term treatment for hyperphenylalaninemia and phenylketonuria: a risk for nutritional vitamin B12 deficiency? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28:1327-32.
28. Vugteveen I, Hoeksma M, Monsen AL, Fokkema AR, Reinjoud DJ, van Rijn M, et al. Serum vitamin B12 concentrations within reference values do not exclude functional B12 deficiency in PKU patients of various ages. *Mol Genet Metab*. 2011;102:13-7.
29. Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. Recomendaciones de Ingestión de Nutrientes para la Población Mexicana. Tomo I. México: Médica Panamericana; 2005.