



Fenilcetonuria: una actualización de la teoría

Phenylketonuria: an update of the theory

Fenilcetonúria: uma atualização da teoria

Diego Alejandro Zarabia Tenorio ^I

dzarabiatenorio@yahoo.es

<https://orcid.org/0000-0001-5202-4344>

Carmen Variña Barba Guzmán ^{II}

barinia37@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9237-295X>

Correspondencia: dzarabiatenorio@yahoo.es

Ciencias de la Salud

Artículo de Revisión

* **Recibido:** 23 de mayo de 2022 ***Aceptado:** 12 de junio de 2022 * **Publicado:** 11 de julio de 2022

- I. Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.
- II. Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.

Resumen

La fenilcetonuria es un error innato del metabolismo, producto de una mutación en el gen encargado de codificar la fenilalanina hidroxilasa. En esta patología, las altas concentraciones de fenilalanina causan un mal funcionamiento cerebral. Si no se trata de manera oportuna lleva a una discapacidad intelectual severa, epilepsia y otras disfunciones del sistema nervioso central. Su prevalencia mundial se ha calculado en aproximadamente 1:24.000 recién nacidos vivos. El diagnóstico se lo realiza mediante pruebas de screening metabólico al nacimiento. El tratamiento de esta patología se fundamenta en la restricción dietética de fenilalanina y el apoyo farmacológico, sin embargo, se encuentran en desarrollo nuevos métodos para tratar esta patología, principalmente aquellos que tiene que ver con la ingeniería genética. Al ser esta una de las enfermedades moleculares que se conocen y se diagnostican a través del tamizaje neonatal del Ecuador, se realiza una revisión bibliográfica que recoge 27 artículos que abarcan puntos como su fisiopatología, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y tratamientos disponibles.

Palabras Clave: Errores innatos del Metabolismo; Fenilcetonuria; Hiperfenilalanemias; Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa.

Abstract

Phenylketonuria is an inborn error of metabolism, the product of a mutation in the gene responsible for encoding phenylalanine hydroxylase. In this pathology, high concentrations of phenylalanine cause brain malfunction. If not treated in a timely manner, it leads to severe intellectual disability, epilepsy, and other dysfunctions of the central nervous system. Its worldwide prevalence has been estimated at approximately 1:24,000 live births. Diagnosis is made by metabolic screening tests at birth. The treatment of this pathology is based on the dietary restriction of phenylalanine and pharmacological support, however, new methods are being developed to treat this pathology, mainly those that have to do with genetic engineering. As this is one of the molecular diseases that are known and diagnosed through neonatal screening in Ecuador, a bibliographic review is carried out that includes 27 articles that cover points such as its pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic methods and available treatments.

Keywords: Inborn errors of metabolism; Phenylketonuria; Hyperphenylalanemias; Phenylalanine hydroxylase deficiency.

Resumo

A fenilcetonúria é um erro inato do metabolismo, produto de uma mutação no gene responsável pela codificação da fenilalanina hidroxilase. Nesta patologia, altas concentrações de fenilalanina causam mau funcionamento do cérebro. Se não for tratada em tempo hábil, leva a deficiência intelectual grave, epilepsia e outras disfunções do sistema nervoso central. Sua prevalência mundial foi estimada em aproximadamente 1:24.000 nascidos vivos. O diagnóstico é feito por testes de triagem metabólica ao nascimento. O tratamento desta patologia baseia-se na restrição alimentar de fenilalanina e suporte farmacológico, no entanto, novos métodos estão a ser desenvolvidos para tratar esta patologia, principalmente aqueles que têm a ver com engenharia genética. Como esta é uma das doenças moleculares conhecidas e diagnosticadas através da triagem neonatal no Equador, é realizada uma revisão bibliográfica que inclui 27 artigos que abrangem pontos como sua fisiopatologia, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e tratamentos disponíveis.

Palavras-chave: Erros inatos do metabolismo; Fenilcetonúria; Hiperfenilalanemias; Deficiência de fenilalanina hidroxilase.

Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM), son un grupo heterogéneo de patologías que se caracterizan por la presencia de una interrupción o bloqueo en alguna de las muchas vías metabólicas que posee nuestro organismo, las cuales están causadas por una enzima, cofactor o transportador insuficiente o defectuoso, produciendo así un cuadro clínico derivado de la acumulación de sustratos, a menudo tóxicos, y/o la deficiencia del producto. Estas entidades, por separado son consideradas raras, sin embargo, cuando se habla de ellas en su conjunto ya se tornan comunes. Muchas de estas tienen un tratamiento, que básicamente consiste en la restauración de la homeostasis de la vía metabólica afectada. (1)(2)

Los EIM se pueden clasificar de varias maneras, como enfermedades de moléculas pequeñas (como aminoacidopatías, trastornos del ciclo de la urea, acidemias orgánicas, trastornos de oxidación de ácidos grasos, trastornos de purinas y pirimidinas y trastornos del metabolismo de los metales) y enfermedades de moléculas grandes (como lisosomal) trastornos de almacenamiento, trastornos de almacenamiento de glucógeno, trastornos peroxisomales y trastornos congénitos de la glicosilación. A su vez, las enfermedades de moléculas pequeñas se pueden clasificar en trastornos por intoxicación (como acidemias orgánicas, trastornos del ciclo de la urea o aminoacidopatías,

causadas por acumulación de un compuesto tóxico), o trastornos por deficiencia energética (como trastornos de oxidación de ácidos grasos, trastornos del metabolismo del piruvato y la gluconeogénesis, y trastornos mitocondriales). (2)(3)(4)

Con el pasar del tiempo y el advenimiento de nuevas tecnologías que permiten desarrollar novedosos métodos de tratamiento, tales como el empleo de plásmidos, gran parte de los EIM han llegado a ser tratables e incluso, muchos se han logrado mejorar su detección de manera más temprana, tales así, que están incluidos en los programas de detección de recién nacidos en varios países, por lo cual, las personas afectadas pueden recibir un diagnóstico oportuno lo que facilitará un tratamiento más adecuado para éstas patologías. (1)(2)

Muchos de los EIM suelen manifestar alguna sintomatología de origen neurológico durante los primeros meses o años de vida, mayoritariamente con encefalopatía, sin embargo, también pueden presentar convulsiones, hipotonía neonatal, letargia o incluso coma. (1)(4)

La fenilcetonuria (PKU, OMIM #261600) es una aminoacidopatía que afecta a la fenilalanina. Esta es una patología autosómica recesiva que se provoca como resultado de una deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (PAH) en el hígado, la cual se codifica en el gen 12q23.2 y, si no se trata, da como resultado una discapacidad intelectual irreversible entre otros síntomas clínicos (1)(3)(5)(6).

Hasta el 12 de diciembre de 2021, en la base de datos internacional de pacientes y genotipos causantes de hiperfenilalaninemia (HPA) se han registrado más de 1281 variaciones genéticas que llegan a causar esta alteración metabólica. (www.biopku.org) (7)

En los pacientes con PKU, la Phe se acumula en la sangre y en el cerebro, y si las personas afectadas por esta patología no reciben tratamiento llegan a desarrollar una discapacidad intelectual grave, epilepsia y problemas de comportamiento, psiquiátricos y de movimiento, así como una ligera pigmentación de la piel, los ojos y el cabello, eczema y olor a humedad. Las formas menos graves de deficiencia de PAH se denominan HPA leve o HPA benigna, PKU leve, PKU moderada, mientras que las formas graves se denominan PKU clásica. (6)

El objetivo del tratamiento de la PKU es mantener las concentraciones sanguíneas de Phe dentro del rango terapéutico, para ello, existe un gran abanico de posibilidades, partiendo desde la restricción de proteínas naturales y, en su lugar, administrar suplementos de aminoácidos sintéticos sin Phe, pasando por tratamientos que usa la tetrahidrobiopterina, hasta llegar a la ingeniería

genética con la utilización de plásmidos, todos con el fin de mejorar la calidad y expectativa de vida de los pacientes. (2)(3)(4)

Metodología

El presente trabajo es un estudio de revisión prospectivo, que recaba la información de artículos, utilizando palabras clave como “fenilketonuria”, “PKU”, “errores innatos del metabolismo”, “*deficiency phenylalanine*”, “*phenylketonuria*”, “*phenylalanine hydroxylase*”, “*hyperphenylalaninemia*” en distintas revistas y bases de datos, como: PubMed, American Academy of Pediatrics, JAMA, UpToDate, Cochrane, ELSEVIER. En ciertos casos se tomaron como referencia a Guías de Práctica Clínica para ampliar las fuentes bibliográficas de consulta.

Epidemiología

La prevalencia de PKU es muy variable, dependiendo así de la localización geográfica hasta de las características étnicas de la población. Según Hillert *et al.* la prevalencia mundial de esta enfermedad se ha calculado en 1 por cada 23.930 nacidos vivos (nv), y que esta patología es común en poblaciones blancas, especialmente las europeas, o del este de Asia (1 de cada 10.000-15.000 nv.) encabezando la lista Italia, con una prevalencia de 1 por cada 4.000 nv., en Irlanda con una prevalencia de 1 por cada 4.545 nv. Existen poblaciones en las que la prevalencia de esta enfermedad es aún más común, así es el caso de la República Rusa de Karachay-Cherkessia o la provincia de Fars en Irán, donde la prevalencia es de 1:850 y 1:4.698 nv. respectivamente, esto probablemente por la gran cantidad de matrimonios consanguíneos que se dan en estos lugares. El caso de Finlandia es muy distinto al resto del panorama europeo, debido a que en este país, la prevalencia de este EIM es de menor a 1 caso por cada 100.000 nv. De igual manera, esta patología es poco común en ciertas poblaciones asiáticas, como lo es en Tailandia donde su prevalencia es de apenas <1 por cada 210.000 nv. En Japón se presenta <1 caso por cada 120.000 nv. Así mismo, es rara en la población afroamericana, con una incidencia de aproximadamente 1 de cada 50.000 nv. (6)(8)

En el caso de las Américas, Canadá posee una prevalencia de 1:15.000 nv, mientras que Estados Unidos muestra una presencia de 1:25.000 nacidos vivos. Para América latina y el caribe, los datos epidemiológicos generados son muy escasos, sin embargo, según van Spronsen *et al.* en un estudio

publicado en el 2021, estiman que la prevalencia de la PKU en Sudamérica se encuentra comprendida entre ~1:25,000 – 50,000 nv. (6)(8)

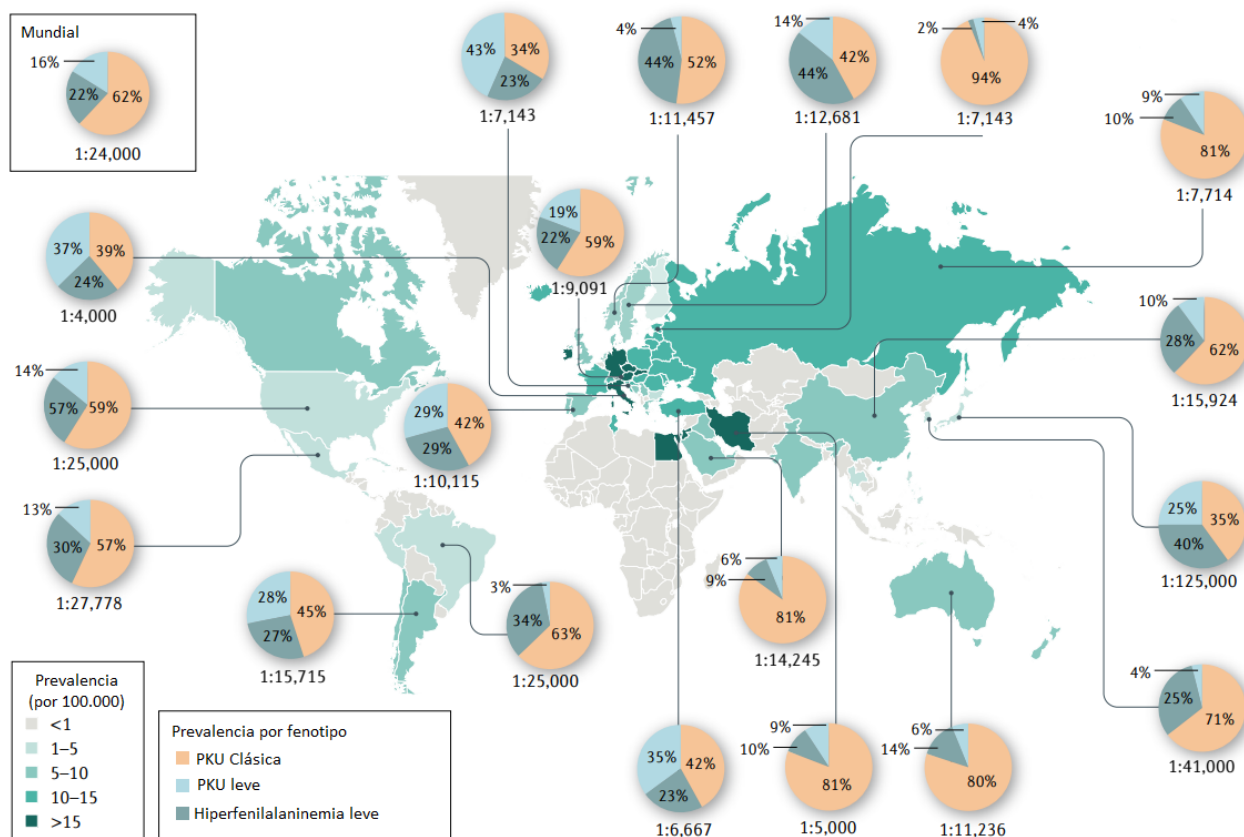
En el caso de Ecuador, según datos otorgados por parte del Ministerio de Salud Pública, desde el año 2014 hasta el año de 2021 se diagnosticaron cerca de 154 pacientes con PKU clásica, dando así una prevalencia muy baja de esta patología en el país, siendo la provincia de Pichincha la que más casos ha detectado, con un total de 28 casos, seguida de Guayas, con un total de 25 casos. (9)

Tabla N°1. Estimaciones de prevalencia al nacer de deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (PAH)

Región	Prevalencia por cada 10.000 recién nacidos vivos (intervalo de confianza 95%)
Europa	1.14 (0.89–1.41)
América latina	0.98 (0.29–2.03)
Medio Oriente/África del Norte	1.18 (0.64–1.87)
América del Norte	0.81 (0.58–1.07)
Pacífico occidental	0.68 (0.43–0.98)
Sudeste Asiático	0.03 (0.02–0.05)
Global (no ponderado regionalmente)	0.96 (0.75–1.19)
Global (ponderado regionalmente)	0.64 (0.53–0.75)

Adaptado de: Foreman, P. K., et al (2021). Birth prevalence of phenylalanine hydroxylase deficiency: a systematic literature review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 253.

Gráfico 1. Prevalencia de la deficiencia de PAH y los diferentes fenotipos de deficiencia de PAH en todo el mundo



Tomado de: van Spronsen, F. J., et al. (2021). Phenylketonuria. Nature Reviews. Disease Primers, 7(1), 36

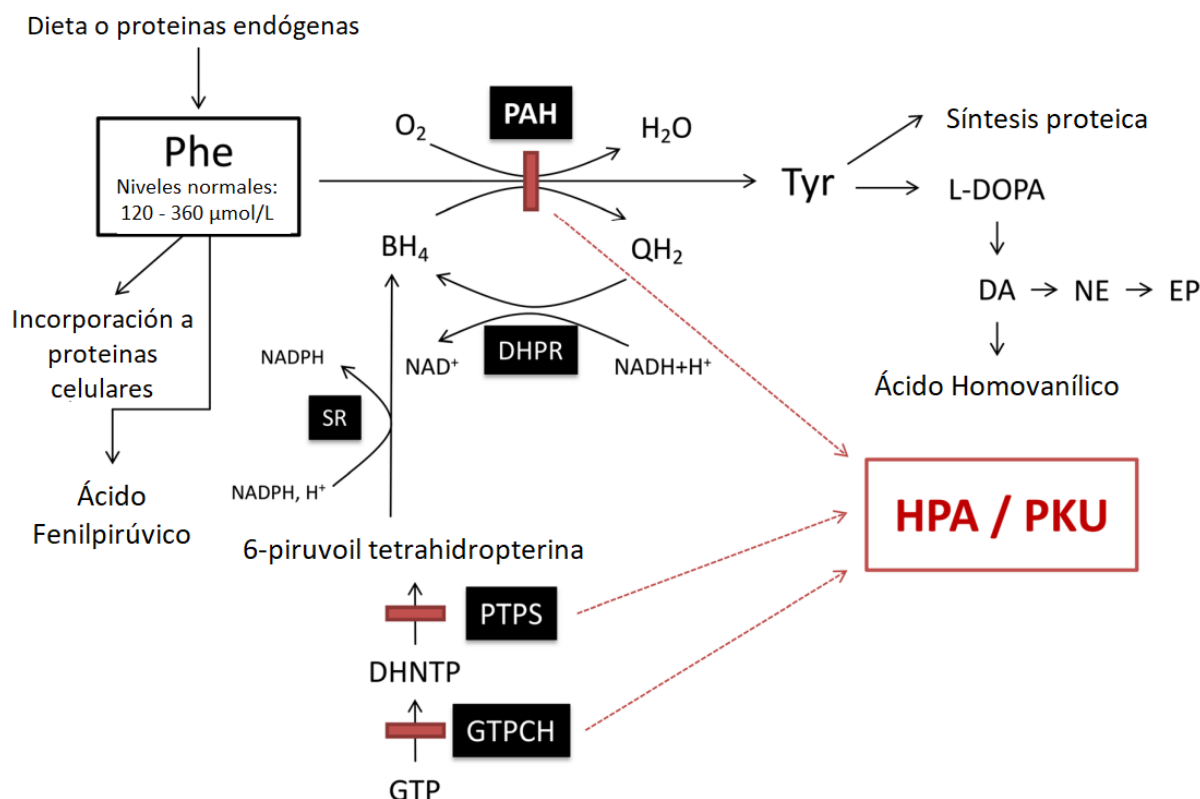
Fisiopatología

La PAH es una enzima hidroxilasa de aminoácidos aromáticos citoplasmáticos que se sintetiza en los hepatocitos, de manera general, esta enzima se encarga de catalizar la conversión de la Fenilalanina en Tirosina (Tir), que es el primer paso del metabolismo de la fenilalanina, para poder llevarse a cabo esta reacción se requiere la presencia de oxígeno molecular como cofactor y las pterinas reducidas de BH4 como cosustrato. Mediante este proceso, aproximadamente el 75% de la L-Phe es degradada a H₂O y CO₂, mientras que el valor restante se transforma en Tir, que va a ser utilizado en la fabricación de distintas moléculas, tales como neurotransmisores monoamínicos (dopamina, serotonina, adrenalina y norepinefrina), y la síntesis de melanina en los melanocitos, además, participa en el catabolismo del acetoacetato y fumarato, este último suele ser utilizado como combustible. Esta vía explica la mayor parte del catabolismo y es responsable de la eliminación de aproximadamente el 75% de la fenilalanina de la dieta, y el resto se utiliza para la síntesis de proteínas. (3)(6)(11)

La PKU al ser causada por una deficiencia de PAH provoca que las concentraciones de Phe y sus metabolitos (fenilacetato y fenilactato) en sangre aumenten (HPA), por consiguiente, estos también van a aumentar sus niveles en orina. La HPA posee un efecto neurotóxico debido a que esta produce una hipomielinización y gliosis en la sustancia gris, que se acompaña con leucodistrofia y retraso en el desarrollo de la corteza cerebral. Esta neurotoxicidad, en conjunto con la baja cantidad de neurotransmisores, produce la sintomatología propia tras la afectación del SNC por la HPA, esta se caracteriza por presentar complicaciones neuropsiquiátricas como depresión, desorden hiperactivo, déficit de atención, ansiedad, afectación neurocognitiva (problemas de memoria, dificultad para razonar y/o tomar decisiones) y complicaciones neurológicas (convulsiones y disfunción motora). (6)(11)(12)

Todos estos efectos neurológicos sobre el feto se observan a partir del nacimiento, debido a que durante la gestación, la PAH de origen materno lo protege y ayuda a controlar todos los efectos de la HPA, sin embargo, en los casos de que la madre sea fenilcetonúrica (PKU materna), lo más probable es que el feto nazca con HPA, debido a que está expuesto a concentraciones elevadas de Phe materna, por el gradiente de concentración positiva que posee la placenta, lo cual incrementa los niveles de Phe fetal entre 1.5 a 2 veces con respecto al valor materno, sin embargo, es poco probable que el neonato adquiera o desarrolle PKU, tomando en cuenta que la PKU clásica es netamente hereditaria y en el caso de PKU-materna es una alteración bioquímica del metabolismo sin afectación del gen PAH. (11)(16)

También se ha estudiado el efecto que el estrés oxidativo causado por la HPA puede llegar a causar al cerebro, mediante una alteración en su desarrollo. Según experimentos en modelos animales de ratas con HPA, en su cerebro se redujo el potencial antioxidante total de captura de radicales y se incrementó la quimioluminiscencia. La fenilalanina inhibió tanto la catalasa como la glutatión peroxidasa in vivo. Sin embargo, la catalasa se inhibió solo in vitro y la superóxido dismutasa no se vio afectada en ninguna de las dos condiciones. (11)(13)

Figura 2. Vía metabólica de la fenilalanina (Phe)

Nota: BH₄: tetrahydropterina; DA: dopamina; NE: norepinefrina; EP: epinefrina; QH₂: dihidrobiopterina; DHPR: dihidropteridina reductasa; DHNTP: trifosfato de dihidroneopterina; GTP: guanosa trifosfato; GTPCH: GTP-ciclohidrolasa I; PAH: fenilalanina hidroxilasa; PTPS: piruvilo-tetrahydropterina sintasa; RS: sepiapterina reductasa; Tyr: tirosina.

Tomado de: Wyse, A. T. S., et al. (2021). Insights from animal models on the pathophysiology of hyperphenylalaninemia: Role of mitochondrial dysfunction, oxidative stress and inflammation. *Molecular Neurobiology*, 58(6), 2897–2909.

Embriopatía por hiperfenilalanemia (pku materna)

La concentración elevada de fenilalanina sérica durante el embarazo en una madre con PKU o HPA con niveles consistentes de fenilalanina >360 micromol/L puede resultar en embriopatía por fenilalanina, debido a que la placenta aumenta los niveles de Phe fetal a casi el doble con respecto a la Phe sérica materna; la neurotoxicidad y teratogenicidad de L-Phe provoca que el feto, aunque no tenga dos alelos mutantes de PAH, desarrollará miocardiopatía, microcefalia, discapacidad intelectual grave y retraso del crecimiento debido a los altos niveles de L-Phe que está siendo expuesto durante el embarazo y la PAH materna no lo puede proteger; incluso en pacientes con PKU tratados de forma temprana y continua, con frecuencia se observan resultados

neuropsicológicos subóptimos, lo que indica una cronicidad inducida por niveles de L-Phe controlados, pero no fisiológicamente normales. (11)(14)(15)(16)

El riesgo de anomalías depende de la concentración de fenilalanina en sangre materna y es independiente del genotipo fetal, es decir, si es heterocigoto u homocigoto; en el caso de la hiperfenilalaninemia materna leve (Phe sérica 120-600 $\mu\text{mol/L}$) y PKU leve y moderada (Phe sérica 600-1200 $\mu\text{mol/L}$), se ha observado que es menos probable que se presenten las anormalidades antes mencionadas, no es así, con la PKU clásica, en donde los niveles séricos de Phe se encuentran por encima de los 1200 $\mu\text{mol/L}$, por consiguiente, la teratogenicidad de la L-Phe va a llevar a un mayor número de malformaciones congénitas, incluso, si la PKU materna no tiene un buen control durante el embarazo, se aumenta el riesgo de presentar hipoplasia del cuerpo caloso y atrofia cerebral. (11)(15)(16)

Para evitar cualquier tipo de malformación en hijos de madres con PKU, es importante el control de los niveles séricos de Phe, teniendo un mejor resultado cuando el control metabólico empieza desde antes de la concepción; según el *Maternal PKU Collaborative Study*, en donde se estudiaron 572 embarazos en mujeres con PKU, de las cuales, el grupo que tuvo un control metabólico antes de la concepción obtuvo una tasa del 3.6% de padecimiento de microcefalia, mientras que en las que tuvieron un control a las 10 semanas de gestación tuvieron una tasa de microcefalia del 5%, por otro lado, en aquellas que no hubo un control metabólico adecuado, la tasa de microcefalia llegó al 90%. (17)

Por otro lado, el mismo estudio menciona que el riesgo de que la descendencia padezca una cardiopatía congénita está en dependencia de las concentraciones séricas de Phe materna al inicio y durante el período de cardiogénesis (4 a 10 semanas de gestación), dando como resultado que las cardiopatías congénitas se presentaron en 34 de 235 neonatos (14%) de madres con un nivel de Phe sérica basal $\geq 900 \mu\text{mol/L}$, al igual que en aquellas madres que mantenían sus niveles de Phe $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ hasta la 8va y 10ma semana de gestación. (15)(17)

A las HPA se las ha clasificado de manera histórica de acuerdo a los niveles séricos de Phe (Tabla N°2), sin embargo, hay que tomar en cuenta que se debe realizar la cuantificación de Phe en sangre previo a iniciar una dieta restringida en Phe, ya que la disminución de la ingesta de este aminoácido produce una depleción de su concentración en sangre, lo cual puede provocar la orientación de un mal diagnóstico, que retrasaría el inicio de un tratamiento adecuado en esta patología. (15)(18)

Tabla No. 2. Clasificación de los trastornos por deficiencia de PAH

Trastorno relacionado con la Phe	Niveles de Phe/sangre	Tolerancia a la Phe (>5 años)	Fenotipo
PKU clásica	> 1200 $\mu\text{mol/L}$ (> 20 mg/dL)	< 12 mg/kg/día	Severa
PKU moderada	900–1200 $\mu\text{mol/L}$ (15–20 mg/dL)	12–18 mg/kg/día	Severa
PKU leve	600–900 $\mu\text{mol/L}$ (10–15 mg/dL)	> 18 mg/kg/día	Leve-moderada
HPA leve persistente – zona gris	360–600 $\mu\text{mol/L}$ (6–10 mg/dL)	No hay información	Leve/benigna
HPA leve persistente	120–360 $\mu\text{mol/L}$ (2–6 mg/dL)	No hay restricción en la dieta	Benigna

Tomado de: Rajabi, F. et al. (2019). Phenylalanine hydroxylase genotype-phenotype associations in the United States: A single center study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 128(4), 415–421

Como se muestra en la Tabla 2, la PKU clásica, es la deficiencia primaria de Fenilalanina hidroxilasa, que es la manifestación metabólica más grave del grupo, esta patología por sí sola representa una gran amenaza para el desarrollo normal del feto y requerirá una restricción estricta de Phe en la dieta a partir del nacimiento. Por otro lado, la PKU moderada puede ser casi tan peligrosa para el desarrollo normal como la PKU clásica, sin embargo, en esta la restricción de la dieta no es tan estricta y permite un poco más la ingesta de Phe; la PKU leve es considerablemente menos amenazante para el desarrollo fetal normal, por lo que permite una ingesta mayor de Phe en la dieta, y finalmente, las HPAs leves son las más benigna del grupo, por lo que no requiere tratamiento dietético. Es importante recalcar la importancia de identificar las formas secundarias de la deficiencia de PAH, principalmente por carencia de BH_4 , ya que para estas el tratamiento dietético por sí solo es ineficaz y requiere la adición de cofactores, el no detectar esta condición metabólica y su necesidad de una terapia específica puede conducir a un daño neurológico irreversible. (6)(18)

La tolerancia a la Phe (medida o estimada por la ingesta prescrita, o el historial dietético de 3 días de un diario) se ha considerado durante mucho tiempo como un criterio alternativo para la clasificación de la PKU, pero este método también depende de la edad del paciente, la

concentración sérica de Phe, la tasa de crecimiento corporal actual, el estado de salud del paciente con posibilidad de catabolismo proteico, la precisión de la ingesta dietética y la adherencia al control dietético. (6)(15)

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

Los pacientes menores de 7 años que padecen de PKU o que no han tenido un adecuado control dietario, suelen desarrollar discapacidad intelectual grave irreversible, epilepsia y problemas de comportamiento, psiquiátricos y de movimiento, olor a humedad, microcefalia y, en algunos pacientes, pigmentación más clara de la piel, los ojos y el cabello, y ceguera cortical y eccema. Si se inicia inmediatamente después del nacimiento, el tratamiento puede prevenir estas secuelas. Sin embargo, si el tratamiento ha sido inadecuado durante largos períodos de tiempo, los adultos con PKU desarrollan problemas clínicos, como espasticidad en las extremidades inferiores y ataxia cerebelosa, temblores, encefalopatía y anomalías visuales. Curiosamente, la demencia también se ha descrito en pacientes con PKU que se presentan por primera vez durante la edad adulta. (6)(15)(19)(20)

Si el tratamiento es administrado en los primeros días después del nacimiento previene los principales déficits cognitivos y neurológicos, la incidencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad y las discapacidades específicas del aprendizaje, que probablemente estén relacionadas con déficits en las funciones ejecutivas, podría seguir siendo mayor en pacientes no tratados con PKU que en individuos con tratamiento para PKU. Las concentraciones más altas de Phe debido a la dificultad para adherirse al tratamiento dietético estricto durante la adolescencia y la edad adulta se asocian con la aparición de efectos adversos sobre la atención, el estado de ánimo, la memoria y la función ejecutiva. (15)(19)(20)

Screening

Hoy en día, la implementación de pruebas de detección de fenilcetonuria en recién nacidos en la mayoría de los países/regiones del mundo ha dado lugar a que el diagnóstico se produzca normalmente en el período neonatal. El examen consiste en recolectar una gota de sangre de un recién nacido sano mediante un pinchazo en el talón. Aunque el momento exacto del pinchazo en el talón varía entre países/regiones, el momento adecuado para la extracción de sangre esta entre

las 24 y 72 horas después del nacimiento. Se pincha el lado externo o interno del talón del bebé y se gotea sangre sobre una tarjeta de papel de filtro (tarjeta de Guthrie) para que los círculos marcados en la tarjeta queden completamente saturados. La fase analítica del proceso de selección consiste en el análisis bioquímico y la derivación del recién nacido para pruebas de confirmación. Existen diferentes metodologías de cribado de laboratorio para la evaluación de las concentraciones de Phe en sangre. En el ensayo de inhibición bacteriana (BIA), que es la prueba original de Guthrie, los DBS se colocan en placas de agar que contienen una cepa de *Bacillus subtilis*. El agar también contiene β -2-tienilalanina, un análogo de Phe que inhibe el crecimiento bacteriano. Cuando hay altas concentraciones de Phe en el DBS, se inhibe el transporte del análogo a la bacteria y se produce un crecimiento bacteriano, que es fácilmente detectable. (15)(19)(20)

Tratamiento

Restricción de sustrato dietético

El manejo dietético es la base del tratamiento para muchos EIM e implica limitar el sustrato específico de la enfermedad en la dieta. En los trastornos del metabolismo de las proteínas, por ejemplo, las proteínas naturales están restringidas y las necesidades de proteínas residuales se satisfacen con proteínas médicas que carecen de sustratos de aminoácidos. El manejo dietético de la PKU implica una dieta restringida en fenilalanina, lograda mediante la restricción de formas naturales de proteína dietética con suplementos de fórmula equivalente de aminoácidos rica en tirosina y sin fenilalanina. Con la terapia dietética de por vida a partir del nacimiento, la mayoría de los pacientes con PKU pueden llevar una vida independiente con neurocognición normal o casi normal. (2)(3)(5)(19)(21)

Tirosina y fórmulas especiales

En pacientes con PKU, la fenilalanina no se convierte en tirosina debido a la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa y la tirosina se vuelve condicionalmente esencial, como ya se explicó anteriormente, la tirosina tiene varias responsabilidades fisiológicas, incluida la síntesis de epinefrina, norepinefrina y dopamina, así como melanina. Las fórmulas específicas para PKU están enriquecidas con tirosina para satisfacer esta necesidad, cabe mencionar, que si bien es cierto que mediante estudios se ha evidenciado una mejoría en el rendimiento neuropsicológico de los

pacientes que reciben suplementación de tirosina, la respuesta a este tratamiento va a estar en dependencia de la condición del paciente. (2)(15)(21)(22)

Terapia de cofactores

Los cofactores son compuestos que ayudan en la actividad enzimática. Un claro ejemplo es la suplementación con cofactores en el tratamiento con sapropterina en PKU. La tetrahidrobiopterina (BH4) es un cofactor de PAH, la enzima deficiente en PKU. La sapropterina es una BH4 sintética administrada por vía oral. A pesar de los niveles normales de BH4, aproximadamente del 25 al 50% de los pacientes con deficiencia de PAH responden a la sapropterina. (19)(23)

Se plantea la hipótesis de que la sapropterina actúa como acompañante de la enzima residual. Los pacientes que responden a la sapropterina pueden tener un aumento de 2 a 3 veces en la intolerancia a las proteínas y se encuentra que tienen mejora de los síntomas neuropsiquiátricos e impacto positivo en la calidad de vida. (19)(23)

Sin embargo, una investigación preliminar realizada en el 2022 demuestra que las terapias tradicionales, es decir, la restricción dietaria, la administración de sapoproteínas y equivalentes nutricionales aún mantienen concentraciones elevadas de Phe por encima del umbral aceptable ($360\mu\text{mol/L}$), lo que quiere decir que estas terapias ayudan a reducir el empeoramiento de la PKU pero no reduce de manera constante las concentraciones en sangre de la misma. Razón por la cual se ha empezado a investigar nuevas vías de tratamiento, que van desde la farmacología hasta la ingeniería genética. (24)

Terapias en desarrollo

Un estudio realizado por Winn *et al*, en el 2022, en el cual emplea modelos de ratones deficientes de PAH, a los cuales se les administró una terapia de sustitución enzimática con “Pegvaliasa”, que es una forma oral de derivado pegilado de la enzima bacteriana fenilalanina amoníaco liasa (PAL) que metaboliza la Phe a amoníaco y ácido transcinámico, reduciendo así sus niveles plasmáticos, este ensayo arrojó como resultado que el tratamiento semanal con Pegvaliasa de por vida evitó los déficits cognitivos asociados con HPA. (25)

De igual manera, Adolfsen *et al*, en 2021 publicaron un estudio en el que emplean un plásmido (cepa SYN1934 de *Escherichia coli* Nissle) que expresa la enzima metabolizadora de Phe

fenilalanina amoníaco liasa (PAL), buscando de esta manera degradar la Phe desde el interior del tracto gastrointestinal, obteniéndose metabolitos no tóxicos para el organismo, cabe destacar que esta posible terapia para la PKU se encuentra cursando sus primeras fases de ensayos clínicos, sin embargo, se muestra prometedora a futuro. (26)

Recientemente se ha empezado a experimentar en modelos de ratones con terapia de reemplazo de ARNm, mostrando ciertos beneficios, como por ejemplo, no tiene un enfoque integrador, es decir, el ARNm es entregado al citoplasma de los hepatocitos y no a su núcleo, lo que evita que se una a otros sitios no deseados, además que el ARNm utiliza la misma maquinaria de traducción de la célula para producir la PAH, brindando una alternativa terapéutica, sin embargo, el tiempo de vida del ARNm es corto, por lo que se requieren varias dosis. (27)

Conclusiones

Desde el año de 1934 cuando fue descubierta la PKU hasta la actualidad se ha evidenciado una gran evolución de los conocimientos del origen molecular de la enfermedad, partiendo de la mejor comprensión de su neurofisiopatología, las alteraciones genéticas que originan este error innato del metabolismo e incluso, las vías diagnósticas que existe en la actualidad para detectar esta patología, principalmente, el *screening* o tamizaje neonatal, el cual se originó gracias a la necesidad existente para detectar este tipo de enfermedades.

Asimismo, el gran avance en la investigación de nuevas formas de tratamientos o terapias génicas para la fenilcetonuria, que dejan de lado los métodos tradicionales y emplean novedosas metodologías, como el manejo de plásmidos, terapias de sustitución enzimática, suplemento con cofactores, mediante los cuales vislumbran que las personas que padecen esta patología tengan una mejor calidad y expectativa de vida.

Sin embargo, en ciertas regiones del planeta, los sistemas de salud no cuentan con la capacidad adecuada ni los recursos necesarios para poder mantener un programa de tamizaje neonatal, por lo que, es dificultoso obtener datos epidemiológicos claros que den a conocer la frecuencia y prevalencia de esta patología. En el Ecuador, la instauración del programa de tamizaje neonatal ha sido de gran importancia para poder obtener datos acerca de la prevalencia de esta enfermedad, por ello es necesario fortalecer este programa para contar en el presente y futuro cercano con un abanico más amplio de enfermedades moleculares que se puedan detectar en los neonatos y que permita

ofrecer un mejor diagnóstico y pronóstico tanto de la fenilcetonuria como de los otros EIM que pueden encontrarse en la población ecuatoriana.

Referencias

1. Ferreira, C. R., & van Karnebeek, C. D. M. (2019). Inborn errors of metabolism. *Handbook of Clinical Neurology*, 162, 449–481. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00022-9>
2. Breilyn, M. S., & Wasserstein, M. P. (2020). Established and emerging treatments for patients with inborn errors of metabolism. *NeoReviews*, 21(10), e699–e707. <https://doi.org/10.1542/neo.21-10-e699>
3. Rice, G. M., & Steiner, R. D. (2016). Inborn errors of metabolism (metabolic disorders). *Pediatrics in Review*, 37(1), 3–15; quiz 16–17, 47. <https://doi.org/10.1542/pir.2014-0122>
4. Saudubray, J.-M., & Garcia-Cazorla, À. (2018). Inborn errors of metabolism overview: Pathophysiology, manifestations, evaluation, and management. *Pediatric Clinics of North America*, 65(2), 179–208. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.002>
5. Vela-Amieva, M., Alcántara-Ortigoza, M. A., Ibarra-González, I., González-Del Angel, A., Fernández-Hernández, L., Guillén-López, S., López-Mejía, L., Carrillo-Nieto, R. I., Belmont-Martínez, L., & Fernández-Lainez, C. (2021). An updated PAH mutational spectrum of phenylketonuria in Mexican patients attending a single center: Biochemical, clinical-genotyping correlations. *Genes*, 12(11), 1676. <https://doi.org/10.3390/genes12111676>
6. van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria. *Nature Reviews. Disease Primers*, 7(1), 36. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>
7. Blau, N. (16 de septiembre de 2021). BIOPKU: International database of patients and mutations causing BH4-responsive HPA/PKU. *Biopku.org*. Recuperado el 12 de diciembre de 2021 de <http://www.biopku.org/home/biopku.asp>
8. Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burton, B. K., Carducci, C., Chiesa, A. E., Christodoulou, J., Đorđević, M., Desviat, L. R., Eliyahu, A., Evers,

- R. A. F., Fajkusova, L., Feillet, F., Bonfim-Freitas, P. E., Gizewska, M., Gundorova, P., Karall, D., Kneller, K., ... Blau, N. (2020). The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. *The American Journal of Human Genetics*, 107(2), 234–250. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.06.006>
9. Dirección Nacional de Estadísticas y Análisis de Información de Salud-DNEAIS. (2022). Pacientes con Fenilcetonuria desde 2014 hasta 2021.
 10. Foreman, P. K., Margulis, A. V., Alexander, K., Shediach, R., Calingaert, B., Harding, A., Pladevall-Vila, M., & Landis, S. (2021). Birth prevalence of phenylalanine hydroxylase deficiency: a systematic literature review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 253. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01874-6>
 11. Borges, A. C., Broersen, K., Leandro, P., & Fernandes, T. G. (2021). Engineering Organoids for in vitro Modeling of Phenylketonuria. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 14, 787242. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.787242>
 12. Lowe, T. B., DeLuca, J., & Arnold, G. (2021). Neurocognitive, neuropsychiatric, and neurological outcomes associated with phenylalanine hydroxylase deficiency: Assessment considerations for nurse practitioners. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing: JSPN*, 26(1), e12312. <https://doi.org/10.1111/jspn.12312>
 13. Wyse, A. T. S., Dos Santos, T. M., Seminotti, B., & Leipnitz, G. (2021). Insights from animal models on the pathophysiology of hyperphenylalaninemia: Role of mitochondrial dysfunction, oxidative stress and inflammation. *Molecular Neurobiology*, 58(6), 2897–2909. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02304-1>
 14. Rohde, C., Thiele, A. G., Baerwald, C., Ascherl, R. G., Lier, D., Och, U., Heller, C., Jung, A., Schönherr, K., Joerg-Streller, M., Luttat, S., Matzgen, S., Winkler, T., Rosenbaum-Fabian, S., Joos, O., & Beblo, S. (2021). Preventing maternal phenylketonuria (PKU) syndrome: important factors to achieve good metabolic control throughout pregnancy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 477. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02108-5>
 15. van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Gizewska, M., Huijbregts, S. C., Kearney, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., van Rijn, M., Trefz, F., Walter, J. H., & van Spronsen, F. J. (2017). The complete European guidelines on

- phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>
16. Caletti, M. T., Bettocchi, I., Baronio, F., Brodosi, L., Cataldi, S., Petroni, M. L., Cassio, A., & Marchesini, G. (2020). Maternal PKU: Defining phenylalanine tolerance and its variation during pregnancy, according to genetic background. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 30(6), 977–983. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.02.003>
 17. Levy, H. L., Guldberg, P., Güttler, F., Hanley, W. B., Matalon, R., Rouse, B. M., Trefz, F., Azen, C., Allred, E. N., de la Cruz, F., & Koch, R. (2001). Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatric Research*, 49(5), 636–642. <https://doi.org/10.1203/00006450-200105000-00005>
 18. Rajabi, F., Rohr, F., Wessel, A., Martell, L., Dobrowolski, S. F., Guldberg, P., Güttler, F., & Levy, H. L. (2019). Phenylalanine hydroxylase genotype-phenotype associations in the United States: A single center study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 128(4), 415–421. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.09.004>
 19. van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Giżewska, M., Huijbregts, S. C., Kearney, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., Trefz, F. K., van Rijn, M., Walter, J. H., & MacDonald, A. (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 5(9), 743–756. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5)
 20. Bayat, A., Møller, L. B., & Lund, A. M. (2015). Diagnostics and treatment of phenylketonuria. *Ugeskrift for læger*, 177(8), 1–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25697170>
 21. Jameson, E., & Remington, T. (2020). Dietary interventions for phenylketonuria. *The Cochrane Library*, 2021(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001304.pub3>
 22. Remington, T., & Smith, S. (2021). Tyrosine supplementation for phenylketonuria. *The Cochrane Library*, 2021(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001507.pub4>
 23. Staudigl, M., Gersting, S. W., Danecka, M. K., Messing, D. D., Woidy, M., Pinkas, D., Kemter, K. F., Blau, N., & Muntau, A. C. (2011). The interplay between genotype,

- metabolic state and cofactor treatment governs phenylalanine hydroxylase function and drug response. *Human Molecular Genetics*, 20(13), 2628–2641. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr165>
24. McWhorter, N., Dhillon, J., & Hoffman, J. (2022). Preliminary investigation of microbiome and dietary differences in patients with phenylketonuria on enzyme substitution therapy compared to traditional therapies. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 122(7), 1283-1295.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2021.12.011>
25. Winn, S. R., Dudley, S., Scherer, T., Rimann, N., Thöny, B., Boutros, S., Krenik, D., Raber, J., & Harding, C. O. (2022). Modeling the cognitive effects of diet discontinuation in adults with phenylketonuria (PKU) using pegvaliase therapy in PAH-deficient mice. *Molecular Genetics and Metabolism*, 136(1), 46–64. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.03.008>
26. Adolfsen, K. J., Callihan, I., Monahan, C. E., Greisen, P., Jr, Spoonamore, J., Momin, M., Fitch, L. E., Castillo, M. J., Weng, L., Renaud, L., Weile, C. J., Konieczka, J. H., Mirabella, T., Abin-Fuentes, A., Lawrence, A. G., & Isabella, V. M. (2021). Improvement of a synthetic live bacterial therapeutic for phenylketonuria with biosensor-enabled enzyme engineering. *Nature Communications*, 12(1), 6215. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26524-0>
27. Perez-Garcia, C. G., Diaz-Trelles, R., Vega, J. B., Bao, Y., Sablad, M., Limphong, P., Chikamatsu, S., Yu, H., Taylor, W., Karmali, P. P., Tachikawa, K., & Chivukula, P. (2022). Development of an mRNA replacement therapy for phenylketonuria. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*, 28, 87–98. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.02.020>