

INTRODUCCIÓN

Los Errores Congénitos del Metabolismo (ECM) son trastornos de origen genético (codificación genética anormal), que se expresan a través de cambios específicos en la estructura (primaria, secundaria y/o terciaria) de una proteína (apoenzima) y así en la función de las moléculas holoenzimáticas que la misma constituya.¹⁻³

La Fenilcetonuria (FNC) es una enfermedad hereditaria, caracterizada por un ECM de los aminoácidos (aa) que afecta la fenilalanina (*Phe*), debido a alteraciones de la función de la holoenzima fenil-hidroxilasa (por trastorno de la apoenzima o de su coenzima pteridina), lo que provoca un bloqueo en el paso metabólico de la *Phe* a tirosina (*Tyr*), lo que causa un aumento de las concentraciones de la primera en líquidos corporales y una deficiencia de la segunda, que convierte este último en un aa esencial para el individuo enfermo de tal error, que provocan efectos tóxicos por trastornos estructuro-funcionales en el Subsistema Nervioso (SN), con expresión fenotípica de retraso mental entre otras manifestaciones.⁴⁻⁵ Este bloqueo activa rutas metabólicas alternativas que llevan a la eliminación por la orina de metabolitos (no usuales) que le confieren a ésta un olor peculiar. Este detalle fue lo que hizo que Fölling describiera por primera vez la enfermedad en dos hermanos con retraso mental en Noruega en 1934.⁶⁻⁷

La FNC es una enfermedad característica de los individuos calificados étnicamente como caucásicos, y de aquí su mayor incidencia en Europa del Norte en el orden de 1 x 10,000 (o mayor). En los EEUU y Canadá se reporta entre 1 x 15,000 y 1 x 20,000. En México se estima que la FNC afecte a 1 x 25,000 niños.^{4,8} En Cuba su incidencia es mucho menor, y se cifra entre 1 x 45,000 y 1 x 50,000 nacidos vivos.⁹⁻¹⁰

La causa molecular de la FNC son las mutaciones en el gen PAH, el cual se encuentra localizado en el cromosoma 12q (región q22-q24.1). Hasta el momento han sido reportadas más de 500 mutaciones. Afortunadamente este trastorno es susceptible de tratamiento y se habló de esto por primera vez en 1954 en Inglaterra por Bickel.¹¹ En esa época se planteó la restricción proteica en la alimentación,¹² y tuvo resultados tan alentadores que en 1960 ya se diagnosticaba masivamente la enfermedad en Gran Bretaña.¹³⁻¹⁴

El inicio del tamizaje neonatal se hizo posible cuando Guthrie y Susi establecieron un método simple, rápido y confiable para diagnosticar la FNC en muestras de sangre seca sobre papel de filtro.¹⁵ Desde entonces se han perfeccionan los métodos dietoterapéuticos de la enfermedad orientados a estabilizar los niveles séricos de *Phe* en los pacientes tratados. De inmediato surgió la disyuntiva de que al proporcionarle una dieta pobre en proteínas a los pacientes, para evitar la sobre ingestión de *Phe*, corrían el riesgo de no lograr un crecimiento y desarrollo adecuado, por tanto comienza la elaboración de productos industriales a los cuales se les extraía una parte o el total del contenido de *Phe*.¹⁶⁻¹⁷

La prescripción de dietas específicas para este trastorno se fundamenta en dar un aporte mínimo de *Phe*, que sea suficiente para el crecimiento y desarrollo, pero que no eleve el nivel sanguíneo del aa *Phe* más allá de cierto valor crítico, además de administrar un aporte total de proteínas acorde a las recomendaciones según la edad, el sexo y el peso, y de carbohidratos y grasa en cantidades apropiadas para satisfacer las necesidades de energía. También se deben proporcionar suplementos adecuados de vitaminas y minerales por sus funciones moduladoras del metabolismo.¹⁸⁻²³ En la actualidad, gracias a esos productos alimenticios, puede

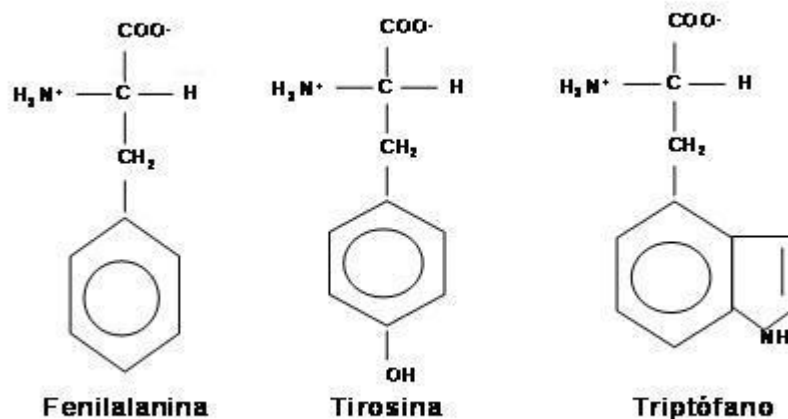
proporcionarse al paciente un aporte adecuado de proteínas, sin riesgo de administrarle *Phe* en exceso, la que se encuentra en todas las proteínas naturales entre un 2.5 – 5.0%, como promedio.²²⁻²³

En la actualidad las instituciones más experimentadas en el tratamiento de enfermedades metabólicas, aconsejan dar la mayor parte de la proteína/día requerida en forma del producto industrial y una pequeña porción en forma de proteína natural. La proporción exacta que debe ser ingerida dependerá de los niveles séricos de *Phe* del paciente y de la tolerancia individual (según variante genética). En cada caso se inicia la dieta y se monitorean los niveles sanguíneos hasta encontrar la cantidad adecuada de *Phe* tolerada en la ingesta.²⁴⁻²⁷

Defectos enzimáticos en el metabolismo de los aminoácidos aromáticos que se pueden acompañar de hiperfenilalaninemia

La Figura 1 muestra los 3 aa aromáticos conocidos: *Phe*, *Tyr* y triptófano (*Trp*). La *Phe* se absorbe en el intestino delgado (con mayor intensidad en la tercera porción del duodeno y el yeyuno proximal) mediante transporte activo sodio-dependiente, y compite con la *Tyr* y el *Trp* en lo que a su especificidad se refiere.²⁷⁻²⁹ La *Phe* es un aa precursor de las hormonas tiroideas, de la melanina y de las catecolaminas (como la tiramina, dopamina, epinefrina, norepinefrina). También la *Phe* es un constituyente importante de los neuropéptidos, de la somatostatina, vasopresina, melanotropina, encefalina, adrenocorticotropina, angiotensina, colecistoquinina, secretina, gastrina y β -endorfinas.²⁸⁻³⁰

Figura 1. Aminoácidos aromáticos.



Las fuentes naturales más importantes de *Phe* son los alimentos ricos en proteína de origen animal, como las carnes, los productos lácteos y el huevo. Como fuentes farmacológicas, muchas drogas conocidas como psicotrópicas contienen *Phe*.²⁷⁻³⁰

La *Phe* puede bloquear *in vivo* (según su concentración en sangre) la actividad de ciertas enzimas, como las encefalinasas en el SN central, que normalmente son las encargadas de

degradar las hormonas naturales (opiáceos endógenos) parecidas a la morfina, como se muestra en la Figura 2. Estas hormonas se llaman endorfinas y encefalinas y actúan como potentes analgésicos intrínsecos.²⁷⁻³⁰

Figura 2. Inhibición de la degradación de los opiáceos endógenos por la Fenilalanina.



Los bloqueos o afectaciones de las rutas metabólicas de los aa aromáticos se expresan en la clínica como la FNC (en sus formas clásica, atípica, benigna, y maligna); las tirosinemias (tipos I, II y III); la alcaptonuria, y el albinismo.³¹ Además, están descritas afectaciones del metabolismo del triptófano que tienen como expresión clínica los cuadros conocidos como “Síndrome del pañal azul” y triptofanuria.³²

La ruta metabólica de los aa aromáticos es uno de los encantos en la fisiología humana, capaz de cautivar la atención de muchos estudiosos de la materia.³³ Se pueden seguir sus huellas iniciando la descripción con la entrada de la *Phe* al interior del organismo, mediante los alimentos de la dieta, donde el primer paso metabólico después del proceso de digestión de las proteínas y absorción de los aa descritos anteriormente, es la llegada al hígado de la *Phe*, a través de la sangre de la circulación portal. Una vez allí es transformada en *Tyr* por una reacción de hidroxilación mediada por la enzima hepática fenil-hidroxilasa en presencia de una coenzima, la tetrahidrobiopterina (BH_4), con consumo de oxígeno y dependiente del NADP reducido. Es aquí donde puede ocurrir la primera falla metabólica en esta vía (en el sistema holoenzimático que involucra la apoenzima y/o coenzima), lo que origina una serie de cuadros clínicos que se conocen como hiperfenilalaninemias, por tener en común un aumento de la *Phe* en sangre. Dentro de este grupo la más conocida es la FNC clásica.³⁴⁻³⁹ La *Phe* elevada en sangre se elimina intacta por la orina (cuando los valores normales de excreción urinaria del aa están entre 18.4 y 41.4 $mg \cdot mL^{-1}$); pues con esto se sobrepasa la cota tubular máxima de reabsorción de la *Phe*; o toma otras vías alternativas.⁴⁰ Todas estas hiperfenilalaninemias se acompañan además de niveles séricos normales o bajos de *Tyr*, por la sencilla razón de existir dificultad para su obtención.

La continuación de la ruta metabólica es más compleja, pues la *Tyr* formada debe seguir varios caminos, todos importantes. Uno de ellos es la transformación de *Tyr* en ácido p-hidroxifenilpirúvico en una reacción de transaminación donde interviene el ácido α -cetoglutarico que se transforma en ácido glutámico. A continuación el ácido p-hidroxifenilpirúvico se transforma en ácido 2,5-dihidroxifenilpirúvico en presencia de la enzima p-hidroxifenilpirúvico oxidasa, vitamina C y vitamina B₁₂. En este sitio puede aparecer otro fallo metabólico por deficiencia de esta enzima y manifestarse un cuadro de tirosinemia, que también tiene hiperfenilalaninemia, al igual que los anteriormente mencionados, pero se diferencia de ellos, entre otras cosas, por tener niveles séricos altos de *Tyr*.

La Tirosinemia de Tipo I es una enfermedad grave que puede causar la muerte poco después del nacimiento. La de Tipo II presenta un curso crónico y conduce a graves trastornos hepáticos.⁴⁰ El ácido 2,5-dihidroxifenilpirúvico se transforma seguidamente en ácido 2,5-dihidroxifenilacético (también denominado como ácido homogentísico) en presencia de oxígeno. Este último se transforma en ácido maleil-acetil-acético en presencia de la enzima oxidasa homogentísica, siendo este otro sitio de error metabólico si hay falla de la enzima encargada de esta transformación. En este caso se produce el cuadro clínico de la alcaptonuria, caracterizado por la eliminación en la orina del mencionado ácido homogentísico, lo que le confiere a ésta un color oscuro. El ácido homogentísico también se acumula en las articulaciones, produciendo degeneración de las mismas. Aquí también habrá aumento de la *Tyr* sérica, pero no siempre hiperfenilalaninemia, dado por la cierta lejanía que existe entre este último paso metabólico y el inicio de esta cadena de reacciones de enzimas acopladas. En la medida en que se sobrecargue la vía con la ingestión de los aa aromáticos, podrá o no aparecer la hiperfenilalaninemia (Principio de Le Chatelier). La alcaptonuria tiene enorme interés histórico, al ser la enfermedad con la que Sir Archibald Garrod acuñó en el año de 1908, a principios del siglo XX, el término de "Error Congénito del Metabolismo".⁴¹⁻⁴²

Otra vía que sigue la *Tyr* es su transformación en L-DOPA en una reacción de hidroxilación por la enzima tirosin-hidroxilasa con la coenzima tetrahidrobiopterina (BH₄) y dependiente del NADP reducido. La L-DOPA seguirá una de sus rutas, que es la síntesis de neurotransmisores, transformándose en dopamina en presencia de la enzima dopadecarboxilasa, posteriormente en artonol (mediada por la enzima dopamina- β -descarboxilasa), y luego en noradrenalina. Si existe una deficiencia de la coenzima BH₄ habrá dificultades con la síntesis de neurotransmisores.

La L-DOPA debe también abastecer la ruta de la melanina. Ella debe entrar en el melanocito y allí transformarse en dopacromo (pigmento rojo) mediante una oxidación cíclica, posteriormente en 5-6 dihidroindol por una descarboxilación, luego en indol 5-6 dihidroxiquinona por reducción, y por último en melanina (pigmento pardo). Si existe error metabólico en el paso de DOPA a DOPA-cromo (al entrar la DOPA en el melanocito) se produce el cuadro clínico de albinismo, debido a la ausencia de pigmentación.⁴²

La *Tyr* tiene otra ruta también muy importante: la vía de las hormonas tiroideas, donde la *Tyr* penetra en las células de la glándula tiroidea y por la enzima tirosin-yodinasas da lugar a las hormonas tiroideas, luego de la yodación de la misma.

El conocimiento de estas rutas metabólicas y sus diferentes defectos o errores congénitos es de suma importancia en el diagnóstico diferencial de las hiperfenilalaninemias, sobre todo en el recién nacido y lactante menor de tres meses en los cuales tan pobre o ambigua sintomatología pueden presentar. Se llama la atención sobre la importancia de su conocimiento y la implementación de medios diagnósticos para probar la evidencia de estos trastornos, que la más

de las veces no es tomado en consideración o para cuyo diagnóstico se carece de los recursos necesarios.

Los avances en la comprensión de estas metabolopatías tienen también implicaciones, no sólo en el ámbito de la medicina y de la terapia génica de enfermedades congénitas, sino también en el estudio de la historia y migraciones de las poblaciones humanas.

Posibles trastornos en la ruta metabólica de la Fenilalanina y sus expresiones clínicas

La FNC es posiblemente la metabolopatía mejor conocida a escala epidemiológica y genético-molecular, debido a los programas de pesquiasaje de la enfermedad en neonatos y al detallado estudio y conocimiento de las mutaciones encontradas en diversas poblaciones.²⁷⁻²⁸

La transmisión genética de los ECM es en el 95% de los casos de la forma autosómica recesiva. Los heterocigotos, portadores del gen mutante, presentan un fenotipo normal. En este tipo de herencia ambos padres de los individuos afectados son necesariamente, portadores del gen mutante. En cada nuevo embarazo que se produzca entre dos portadores, existirá 25% de probabilidades de tener un hijo afectado, 25% de que sea absolutamente normal y 50% de que sea portador igual que los padres. Si el embarazo se produce entre un portador y un enfermo, existe 50% de posibilidades de que nazca un hijo afectado y 50% de que sea portador. En aquellos ECM en los que el modo de herencia sea recesivo ligado al cromosoma X, si la madre es portadora, cada hijo varón tendrá un riesgo 50% de padecer la enfermedad.⁴³

La mutación genética para la codificación del componente apoenzimático del sistema holoenzimático de la fenil-hidroxilasa, se ha localizado en el cromosoma 12 entre q22 y q24, con más de 300 mutaciones descritas causantes de la FNC clásica, mientras que en la FNC maligna el defecto genético afecta la coenzima pteridina.⁴³

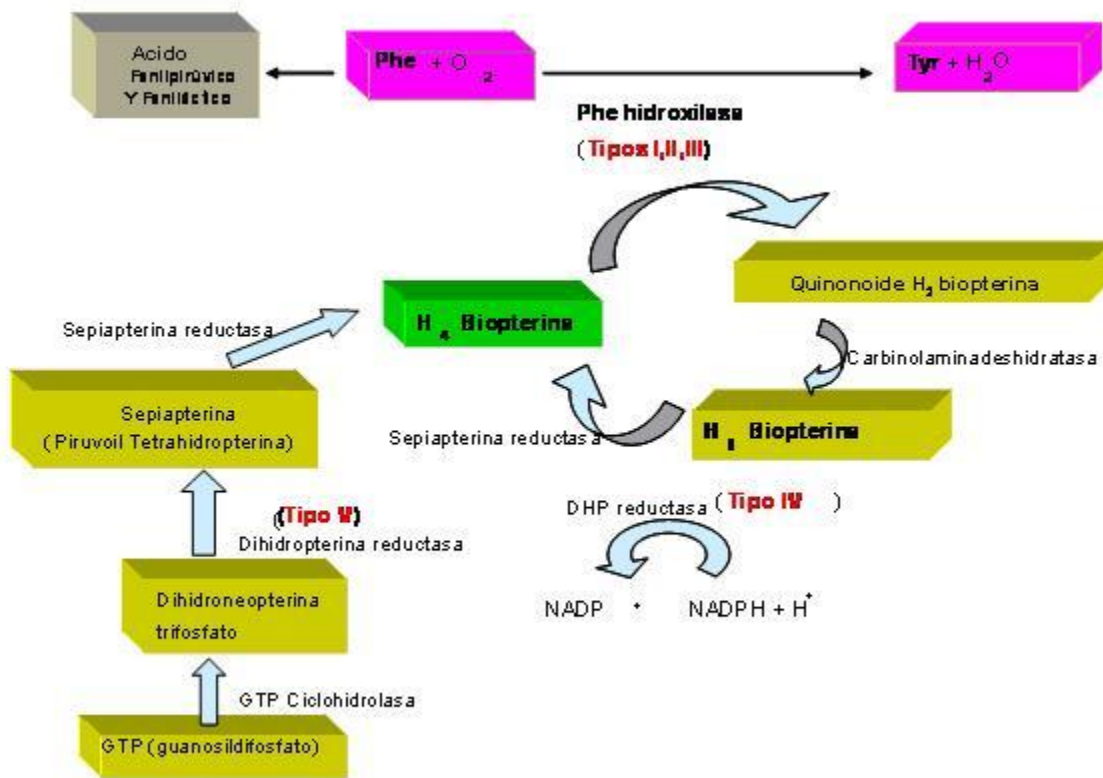
El principal paso metabólico consiste en la transformación de la *Phe* en *Tyr* mediante la enzima fenilalanina-hidroxilasa, como se muestra en la Figura 3. Esta enzima requiere una coenzima: la tetrahidrobiopterina (BH₄), para llevar a cabo la transformación enzimática. La biopterina actúa además como coenzima necesaria para la hidroxilación de otros aa aromáticos como *Tyr* y triptófano. La reducción de dihidrobiopterina a tetrahidrobiopterina se realiza mediante la enzima dihidrofolato-reductasa dependiente del NADPH. La regeneración de BH₄ se produce mediante la DHPR, que es dependiente del NADH, a través de un compuesto intermediario, el quinonoide de dihidropterina.^{29,44-45}

Se distinguen dos grupos de hiperfenilalaninemias. El primer grupo (tipos I, II y III) está constituido por las hiperfenilalaninemias típicas, que tienen en común la deficiencia de la enzima fenil-hidroxilasa (Figura 3). El segundo grupo está formado por las hiperfenilalaninemias malignas (tipos IV y V), y el defecto se encuentra a nivel del cofactor BH₄ (tipo V), o de su reciclaje por deficiencia de DHPR (tipo IV). Los tipos IV y V representan únicamente el 1-3% de todas las hiperfenilalaninemias.⁴⁶⁻⁴⁹

No obstante, las clasificaciones encontradas en la literatura son muy variadas pues cada autor se ha atribuido la facultad de clasificar a un cortejo de síntomas y signos acorde a la forma que más entendible, lógica y didáctico le parezca, pues este es el objetivo de clasificar los fenómenos en la naturaleza. Por tanto, no se pretende en este trabajo discrepar con otras clasificaciones con fines didácticos que los lectores puedan haber encontrado en la literatura especializada. Cada lector debe escoger para su interpretación la clasificación que más lógica y completa le parezca.

El diagnóstico de hiperfenilalaninemias se basa en la demostración de concentraciones elevadas de *Phe* en sangre (cuando los valores normales en sangre están entre 0 y 4 mg.dL⁻¹; ó entre 0 y 240 $\mu\text{mol.L}^{-1}$).⁵⁰ En el caso de las hiperfenilalaninemias tipos IV y V se deben poner además en evidencia una deficiencia de DHPR en hematíes o una alteración de la excreción urinaria de las pteridinas (biopterina y neopterina). La cuantificación de ambas pteridinas se realiza mediante cromatografía líquida de alta resolución.⁵¹ En caso de no iniciarse rápidamente el tratamiento indicado, los cuadros de hiperfenilalaninemias pueden cursar con una gran variedad de signos y síntomas clínicos, leves o muy graves. Entre estos últimos se incluyen retraso psicomotor, retraso mental y convulsiones, según la forma clínica.⁴²

Figura 3. Ruta metabólica de la *Phe* y puntos claves de defectos en los que se originan los diferentes tipos de hiperfenilalaninemias.



En el recién nacido la sintomatología es escasa, aunque pueden aparecer tempranamente vómitos, convulsiones, olor especial en la piel y en la orina, irritabilidad o letargia, rechazo al alimento y eczema. A partir de los 6 meses se hace intensa la afectación del desarrollo psicomotor con retardo cada vez más acuciado.⁴⁹ Los signos que van añadiéndose están dados por retardo pondoestatural, microcefalia, conducta agitada, hipertonia muscular, hiperreflexia que recuerda al síndrome de la primera neurona, incapacidad para andar, incapacidad para

hablar, pelo claro y piel más clara que la de sus progenitores, incontinencia de esfínteres, temblor, eczema, convulsiones (en el 25% de los casos), síndrome autista y otros trastornos de conducta con un retraso mental que puede llegar a severo. El tono claro de la piel y el cabello se debe a que la *Phe* elevada inhibe la enzima tirosinasa necesaria para la transformación de *Tyr* en melanina, pigmento que como es sabido colorea la piel y el cabello.

Tabla 1. Formas clínicas de las hiperfenilalaninemias. Los niveles de *Tyr* pueden ser normales, o estar disminuidos. Para más detalles: Consulte el texto de esta sección.

Forma clínica		Características	
Forma típica	Tipo I	FNC clásica (Mutación: locus 12 entre q 23 y q24.1)	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia grave de la enzima Phe hidroxilasa (de 0 a 6% de la actividad) • Phe en sangre > de 20 mg /dL • Cuadro clínico florido • Tolerancia a la ingesta de menos de 500 mg de Phe al día
	Tipo II	Hiperfenilalaninemia neonatal transitoria (No hay mutación)	<ul style="list-style-type: none"> • No hay defecto enzimático. Sólo inmadurez temporal del sistema enzimático hepático • Phe en sangre aumentada, entre 2 y 15 mg/dL, sólo en el período neonatal • No hay manifestaciones clínicas • No tratamiento.
	Tipo III	Hiperfenilalaninemia benigna persistente (Diferentes mutaciones)	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia parcial de la actividad de la enzima Phe hidroxilasa (entre 6 y 30 %) • Phe en sangre entre 2 y 10 mg/dl • Paciente asintomático • Riesgo de SFM en la hembra en edad fértil • Tolerancia a la ingesta de más de 500 mg de Phe al día
Forma atípica		Hiperfenilalaninemia atípica (Diferentes mutaciones)	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia parcial de la actividad de la enzima Phe hidroxilasa (entre 6 y 30 %) • Phe en sangre entre 10 y 20 mg/dL • Paciente con sintomatología variable • Riesgo de SFM en la hembra en edad fértil.
Formas malignas, o variantes (constituyen el 1% de todas las hiperfenilalaninemias)	Tipo IV	Por deficiencia de DHPR que impide el reciclaje de la coenzima (Mutación: locus 4 q15 y q31)	<ul style="list-style-type: none"> • La coenzima no se recicla de BH₂ a BH₄ • Cuadro clínico florido • No hay respuesta satisfactoria a la dietoterapia • Phe desde 2 hasta 40 mg/dL • Hay deficiencia de DHPR en los hematíes • Se eliminan pteridinas en la orina.
	Tipo V	Disminución en la síntesis de la coenzima, por deficiencia de la enzima Dihidropterina sintetasa que permite su síntesis (Mutación: locus 11 q22. y q23)	<ul style="list-style-type: none"> • La coenzima no se sintetiza • Phe desde 2 hasta 40 mg/dL • Cuadro clínico florido • No hay respuesta satisfactoria a la dietoterapia

Fuentes: Referencias: [28], [43], [47], [49].

El tratamiento depende del tipo de hiperfenilalaninemia de que se trate y en cualquier caso debe indicarse una dieta con bajo contenido en *Phe*. La deficiencia de BH₄ tiene diferente tratamiento, debiéndose administrar además neurotransmisores como L-DOPA y 5-hidroxitriptófano y/o la propia coenzima BH₄, y el ácido fólico.⁵²⁻⁵³

Debido a que la coenzima BH₄ interviene en la síntesis de dopamina y serotonina, la deficiencia de estos neurotransmisores pueden justificar los síntomas neurológicos persistentes a pesar de corregir los niveles plasmáticos de *Phe* con una dieta restringida en dicho aa, por tanto en este caso el deterioro neurológico no se modifica, al no poder compensarse la deficiencia de neurotransmisores. El tratamiento antes mencionado puede ser beneficioso siempre que se inicie en las primeras etapas.⁵⁴⁻⁵⁵

Existen diferentes criterios para determinar si se incluye una enfermedad específica en esos programas, en algunos casos con un enfoque más restrictivo que en otros, de acuerdo con los principios tradicionales de tamizaje enunciados por Wilson y Jungner. El programa de pesquisaje se fundamenta en que esta enfermedad cumple los requisitos exigidos para que una metabolopatía se busque de forma sistemática y programada en todos los recién nacidos, los cuales son: Frecuencia apreciable, Metodología de diagnóstico confiable y económico, y Posibilidad de tratamiento exitoso siempre y cuando se accione temprano.

Durante las tres décadas siguientes el número de ECM que se agregó a estos programas de tamizaje fue muy reducido. La principal limitación tecnológica era que cada enfermedad tamizada necesitaba de un análisis independiente y de una porción diferente de la muestra de sangre seca del neonato, lo que hubo de ser reevaluado a la luz de la nueva tecnología, pues con la aparición de la Espectrometría de Masa en Tándem es posible la inclusión de un gran número de entidades a ser diagnosticadas simultáneamente con bajos costos relativos (sin incluir los iniciales del equipamiento) y reducida invasividad al paciente.⁵⁶⁻⁵⁷

Posibles causas del daño neurológico en la Fenilcetonuria

La función metabólica es la función biológica más importante, de la cual dependen todas las demás funciones físico-orgánicas del sistema u organismo. Ella consiste en un sistema de reacciones químicas, esencialmente acopladas, mediadas y catalizadas por enzimas que se producen en una célula, y que trascienden a tejidos, órganos y al organismo como un todo y en un tiempo determinado.

Los mecanismos de toxicidad en los diferentes ECM son variados, y en algunos de ellos están imbricados daños físico-orgánicos a diferentes niveles. De esta forma, así será la evolución del ECM especificado, que puede oscilar desde muy leve hasta muy grave, como se muestra a continuación:

Sin alteraciones físicas ni mentales importantes	• Hiperfenilalaninemia benigna persistente
Con rápidos cambios del Sistema Nervioso Central que llevan al retraso mental severo	• Fenilcetonuria. Formas clásica y maligna • Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce • Tirosinemia tipo II
Letales poco después del nacimiento	• Tirosinemia tipo I

Al reducir la ingestión del precursor de la reacción enzimática bloqueada, el trastorno bioquímico es corregido, y el progreso de la enfermedad puede ser mitigado (aunque ello no

ocurre siempre). Por otro lado, la compensación de un defecto bioquímico no determina, por sí solo, que sean eliminadas las consecuencias del mismo sobre la biología general de individuo.

Los mecanismos moleculares que originan el RM y el daño neurológico en la FNC son varios, como se aprecia en la Tabla 2.

Tabla 2. Mecanismos moleculares detrás del daño neurológico y el retraso mental en la Fenilcetonuria.

Por toxicidad directa de los derivados cetósicos de la <i>Phe</i> : Ácido fenilpirúvico, Ácido feniláctico, Ácido fenilacético	
Por consecuencias adversas del aumento de las concentraciones de <i>Phe</i> . ⁵⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Se produce un desequilibrio en el transporte de <i>Phe</i> y otros aa ramificados a través de la barrera hematoencefálica, lo que altera la síntesis de proteínas • Competencia de la <i>Phe</i> con otros aa por el transportador al interior de la neurona, lo que genera un desequilibrio de aa dentro de la célula, e inhibe la síntesis de proteínas y las sinaptogénesis. Todo esto dificulta la síntesis de mielina. La degeneración mielínica aumenta con la edad del enfermo. • Se inhibe la bomba Na-K ATP-asa dependiente, lo que afecta el potencial de membrana en reposo y la neurotransmisión por efecto de campo eléctrico.
Por deficiencia de <i>Tyr</i> , lo que provoca a su vez una disminución en la síntesis de neurotransmisores. ⁵⁹	

Referencias: [58], [59].

Fundamento de la dietoterapia en la Fenilcetonuria

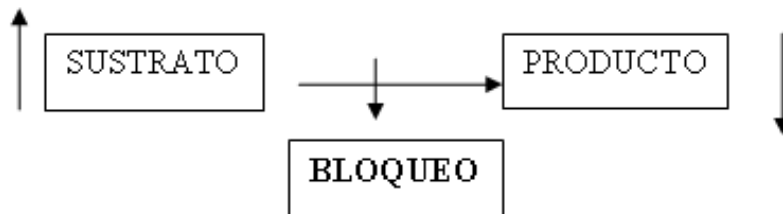
Los abastecedores y sostenedores, en el tiempo y en el espacio, de la función metabólica son los nutrimentos ingeridos con la dieta, es decir, cambiando el perfil alimentario del individuo, se puede modificar su función metabólica, lo cual constituye desde el punto de vista metodológico y conceptual, la esencia del Soporte Alimentario, Nutrimental y Metabólico (referido de aquí en lo adelante como *SANM*) en cualquier situación de salud y/o enfermedad del organismo vivo.⁶⁰

Una anormalidad en el metabolismo celular de un aa se refleja por la acumulación de un sustrato en el líquido extracelular. Cantidades mayores de sustratos son filtradas por los glomérulos renales, y si la capacidad absorbiva tubular normal es excedida para un determinado compuesto, éste aparece en la orina en concentraciones anormales. Por consiguiente, los defectos enzimáticos del metabolismo de los aa pueden que estén o no asociados con una aminoaciduria anormal, en presencia de funciones renales normales.

Las técnicas colorimétricas son uno de los métodos más utilizados para el diagnóstico de un ECM, y se corresponden con pruebas cualitativas que permiten la detección rápida de cantidades excesivas de un metabolito específico en orina. Además de estos métodos, durante los últimos años se han realizado estudios enzimáticos en cultivos de linfocitos y fibroblastos humanos para la identificación de los ECM, después de biopsia de piel y otros tejidos, y la aplicación de técnicas de Biología molecular.^{27,48}

Los ECM son diagnosticados mediante la identificación de metabolitos especificados que están presentes en los fluidos biológicos como la orina, la sangre y el líquido cefalorraquídeo. El compuesto presente en estos fluidos puede ser, indistintamente, un precursor inmediato de una reacción química bloqueada, un precursor remoto según la reversibilidad de las reacciones que preceden al bloqueo, y metabolitos no usuales, a causa de la reactivación de una vía alternativa anormal, para evitar (dando un rodeo) la vía metabólica principal interrumpida. En estos aspectos se fundamenta el Soporte Alimentario, Nutricional y Metabólico (SANM), como se muestra en la Figura 4.

Figura 4. Comportamiento de una ruta metabólica bloqueada.



Si se tiene una reacción metabólica donde se produce un bloqueo, ocurre un aumento de la concentración del sustrato junto con una deficiencia en la concentración del producto. El sustrato (*Phe*) que se acumula en sangre por el no correcto aprovechamiento, se elimina por la orina, o tomará otras vías alternativas, causando la eliminación de metabolitos no usuales por las vías de excreción. También la elevación de las concentraciones del sustrato en la sangre hace que este llegue a diferentes lugares del organismo, donde habitualmente no se encuentra en tales concentraciones, como son el líquido cefalorraquídeo y el líquido intersticial que baña las células cerebrales. La deficiencia del producto (*Tyr*) provoca la falta de otros productos, a los cuales les daría origen si siguiera su ruta metabólica normal. Por tanto, en la dieta del enfermo FCN se debe disminuir la concentración del sustrato, a la vez que suplementarla con el producto deficitario para lograr la mejoría de los síntomas.⁶¹⁻⁶³

Resumiendo, lo que se ha llamado en este trabajo como “el SANM en los trastornos metabólicos” va encaminado a restringir la cantidad de sustrato que se acumula, suplir la cantidad de los productos que estén deficitarios, suplementar la ruta metabólica afectada con cofactores y/o coenzimas; y asegurar una correcta combinación de estos aspectos. Esto puede resultar cuando se trata de aa no esenciales (como en la prolinemia o la glicinemia); pero no si el sustrato es un nutriente esencial, que no se sintetiza en el organismo, pues la restricción del sustrato es de valor limitado en la dietoterapia, y la restricción en la ingestión de proteínas naturales es el único modo de hacer frente a la situación metabólica existente.

Los trastornos del metabolismo de los aa son más difíciles de tratar nutricionalmente, al ser el compuesto que se acumula un compuesto esencial. En cambio, el tratamiento nutricional es relativamente fácil cuando los nutrimentos no son esenciales (como en la galactosemia).

Basado en la fisiopatología descrita en los párrafos precedentes, la dieta del fenilcetonúrico requiere de la disminución de la administración de *Phe*, y el aumento de la administración de *Tyr* que, aún siendo un aa no esencial, se convierte en estos enfermos en un aa esencial, por ser limitada su obtención en el organismo. Además, el enfermo FCN debe recibir en su alimentación las cantidades de nutrimentos que se correspondan con las recomendaciones adelantadas para el sexo, la edad, y el peso; y que satisfagan las necesidades reales (léase requerimientos) del individuo. Esto quiere decir: cantidades semejantes de energía, carbohidratos y grasas como cualquier otro que comparta el mismo sexo, edad, y peso. Se podría decir incluso que el enfermo FCN requiere de cantidades similares de proteínas totales durante el día.⁶⁴⁻⁶⁵ Lo que variará será la calidad de la proteína en cuanto a su composición, debido a la restricción del aporte de *Phe*: el aporte de este aa debe ser casi nulo.

Para variar la calidad de la proteína alimentaria, y, a la vez, disminuir la cantidad de *Phe* de origen dietético, se indican las siguientes medidas dietoterapéuticas.⁶⁴⁻⁶⁷

- Se prohíbe la proteína de origen animal, por el rico contenido de la misma en *Phe*.
- En lo que respecta a la proteína de origen vegetal, se prohíben los cereales, por ser alimentos que aportan cantidades importantes de *Phe*. Solo se permite el arroz, por ser el que menos proteínas aporta. Aún así, se brinda solo en pequeñas cantidades.
- También se prohíben las leguminosas, debido al elevado contenido de *Phe*. Se hace la excepción con la semilla del algarrobo mediterráneo que, por su alto contenido en proteínas, es utilizada en Europa en la confección de una harina que se incluye en la alimentación de estos pacientes.⁶⁶
- Se prefieren alimentos como las hortalizas, las frutas y las viandas, como fuentes alternativas de proteína vegetal, debido al escaso contenido en proteínas; a fin de que suministren los pequeños aportes de *Phe* que requieren los enfermos FCN para que el crecimiento y desarrollo sean normales. Se hace la salvedad que las viandas sean consumidas en cantidades controladas,
- Se recomienda el suministro de cantidades muy pequeñas de leche para contribuir al aporte mínimamente necesario de *Phe*, por un lado; y satisfacer los requerimientos de calcio para el desarrollo de la masa ósea, sobre todo en los períodos de máximo crecimiento, como la adolescencia.

Junto con todo lo apuntado, la dieta regular del enfermo FCN debe suplementarse con un hidrolizado de proteínas de origen industrial libre de *Phe*, y que, además, contiene los restantes aminoácidos, y está enriquecido especialmente con *Tyr*, vitaminas, minerales y oligoelementos.⁶⁷

El paciente FCN debe recibir vitaminas, minerales y oligoelementos suficientes para integrar una función metabólica normal que garantice a su vez mantener buen equilibrio nutricional. En cuanto a las grasas, es beneficioso que éste reciba aceites de pescado como fuente de ácidos grasos de la serie $\omega 3$ que, de otra forma, no podrían consumir debido a la restricción casi total de las fuentes de proteína animal.⁶⁸ Los ácidos grasos $\omega 3$ intervienen en el mantenimiento de la estructura y función (normales) del tercio externo de los conos y los bastones de la retina del ojo. Además, se han encontrado derivados de éstos ácidos, con una longitud de entre 26-28 átomos de carbono, en la membrana del componente post-sináptico de las sinapsis neuro-neuronales a nivel del SNC, lo que pudiera relacionarse con el aprendizaje y la memoria, y el desarrollo de engramas sensoriales y motores involucrados en el desempeño psicomotor del individuo, e

incluso en la integración normal de los movimientos finos que requieren un alto grado de precisión en su ejecución.^{53,56,69}

Beneficios de la dietoterapia en la Fenilcetonuria, y algunas particularidades

Nunca se insistirá lo suficiente sobre los beneficios de una dieta restrictiva tanto para el enfermo de entre uno a tres meses de vida extrauterina, en el que aún no hay manifestaciones de daño neurológico; como para el que ya tiene afectado el SNC, pues se ha comprobado que el enfermo gravemente dañado, al recibir una dieta con un contenido muy bajo de *Phe*, muestra alivio de síntomas como son la agitación, la agresividad y la autoagresividad (que puede llegar a la automutilación); y los rasgos esquizoides que les caracterizan, y se hacen mejor custodiables. En los casos de daño intermedio, y aún en los no dañados, la dieta restrictiva permite el logro de mejores relaciones interpersonales, un mejor carácter, mejor control del sueño y una mayor atención, concentración y memoria.⁶⁵

En todos los sujetos fenilcetonúricos se recomienda la dieta restringida en el aporte de *Phe*, desde el momento del diagnóstico (no importa que sea en los primeros meses de nacido), y durante toda la vida. La suspensión de la dieta restringida en *Phe* durante la adolescencia trajo consigo experiencias muy malas, ya que el enfermo FCN, después de probar nuevamente los alimentos prohibidos por la afección metabólica de base, modificaba radicalmente sus hábitos dietéticos, y se hacía refractario a adherirse a la dieta nuevamente, aún cuando ello fuera necesario por su estado de salud.

Se ha podido comprobar el deterioro del CI y el aprendizaje tras el abandono de la dieta restringida en *Phe*. También se observó el resurgimiento de otras alteraciones neurológicas como las convulsiones, la ataxia, los signos de afectación de la primera neurona, y el temblor. Algunos de estos síntomas mejoraron con la restauración de la dieta.⁷⁰⁻⁷¹ Asimismo, una restricción excesiva del *Phe* de origen dietético puede ocasionar retraso del crecimiento, retraso de la edad ósea, hepatomegalia, infecciones a repetición (por deficiencia inmunológica), hipoglucemia, síntomas neurológicos (como la letargia), anorexia, erupciones cutáneas, enrojecimiento de la mucosa oral y la lengua, anemia, diarreas, deficiencias de minerales y oligoelementos (entre ellos, el zinc, hierro, selenio, y cobre); y niveles plasmáticos elevados de fosfatasa alcalina y transaminasas hepáticas. Todo esto constituye un *Síndrome por deprivación de Phe* que puede llevar al enfermo a la muerte.

Otro aspecto en consideración es que, aún con la aplicación del SANM, puede haber elevación de la *Phe* sérica. Por supuesto que la primera causa para ello sería que el SANM no sea el adecuado y en este caso se puede tratar de ingresos energéticos y/o proteicos insuficientes, lo que provoca hipercatabolia celular, y con ello liberación de *Phe* a la sangre; lo anterior debido a ayunos intermitentes pero crónicos, dietas mal calculadas, y consumo en cantidades insuficientes del producto industrial hidrolizado. Si se ingiere una cantidad menor de la prescrita del producto industrial, se produce una hipercatabolia por aporte insuficiente de proteínas en la dieta, y desbalance en la síntesis de proteínas.⁷² También en esta situación el paciente se siente insatisfecho y hambriento. En cambio, con un aporte adecuado del producto, éste le suministra al paciente sensación de saciedad, y así, hay menos probabilidades de que ocurran transgresiones dietéticas.¹⁹⁻²⁰

La hipercatabolia tisular durante alguna enfermedad intercurrente (infecciones, traumas, intervenciones quirúrgicas) también es causa de elevación de los niveles séricos de *Phe*. Durante la infección aumentan los requerimientos de *Phe*, al incrementarse los requerimientos de

catecolaminas. De igual manera sucede en las enfermedades inflamatorias, donde hay un aumento del catabolismo muscular, como sería el caso de la Artritis reumatoide. Por lo tanto, para evitar la degradación tisular en estas circunstancias, debe aumentarse el aporte energético en un 25-45% por encima de las recomendaciones, aumento que se cubrirá con grasas y carbohidratos, además de disminuir la ingestión de *Phe* en un 5 al 10%.

La elevación de los niveles séricos de *Phe* con un SANM adecuado puede deberse a situaciones singulares, no reconocidas, como la ingestión de *Phe* por encima de las necesidades condicionadas por el crecimiento del niño, ya sea por “robos” de alimentos, o por “*Phe* encubierta”. Con este término de “*Phe* encubierta” se denomina al incremento en la *Phe* sérica provocada cuando se ingiere este aa formando parte de algunas sustancias cuya composición es desconocida para la familia, e incluso, puede serlo para el médico, como serían antibióticos del tipo de la Gramicidina y la Tirocidina; y edulcorantes como el Aspartamato.

La Fenilcetonuria y el papel de los lípidos en el neurodesarrollo

La FNC y el estado nutricional de los lípidos sanguíneos también requieren sus consideraciones. El humano es incapaz de sintetizar los ácido linoleico (18:2, ω6) y α-linolénico (18:3, ω3). Es por esto que ellos se consideran esenciales para la salud, y deben incorporarse obligatoriamente en la dieta regular. La carencia de ambos ácidos grasos esenciales se manifiesta por falla en el crecimiento, lesiones cutáneas, una menor pigmentación de la piel, la pérdida del tono muscular, cambios degenerativos en el riñón, pulmón e hígado; aumento del metabolismo basal, alteraciones en la permeabilidad de las membranas celulares, trastornos en el balance de agua, aumento en la susceptibilidad a las infecciones, y cambios en los trazados electrofisiológicos (EEG/ECG). Estas manifestaciones desaparecen al proporcionar ácidos linoleico y α-linolénico en cantidades diarias que representen del 2 al 5% de las necesidades energéticas diarias.^{26,38}

El colesterol y los ácidos grasos poli-insaturados (AGPI) como los ácidos araquidónico (20:4, ω6) y DHA docohexanoico (22:6, ω3) se encuentran presentes sólo en alimentos de origen animal, y por lo tanto, ricos en *Phe*. La dieta del enfermo FCN es pobre en colesterol y AGPI, por lo que este tipo de enfermo muestra bajos niveles séricos de colesterol con un patrón normal de lipoproteínas plasmáticas, y dependen casi exclusivamente de la síntesis endógena de AGPI a partir de precursores de 18 carbonos como los ácidos linoleico y α-linolénico. Se han reportado niveles disminuidos de AGPI (como el DHA) en el plasma y la membrana de los glóbulos rojos. Cuando el enfermo FCN es suplementado con una mezcla balanceada de AGPI, las cantidades circulantes de DHA mejoran, sin que se modifiquen los niveles de ácido araquidónico, con un efecto positivo sobre la función visual.

El desarrollo físico y psíquico, y la integración social de niñas y niños desde su nacimiento, dependen de la maduración estructuro-funcional del cerebro que se alcanza durante los primeros años de vida. La mielogénesis se desarrolla en los primeros tres años de vida, y durante este período se establecen múltiples relaciones funcionales sinápticas (dentro-dendríticas, dentro-somáticas y dentro-axónicas). De ellas, perdurarán solo aquellas que permitan una mejor función, con la desaparición progresiva de otras, lo que posibilita una mejor integración funcional cerebral (lo que se conoce como el fenómeno de “encefalización”). El hecho de que se establezcan y perduren interrelaciones funcionales sinápticas más eficientes depende, de manera particularmente importante, del ambiente nutrimental del entorno de las neuronas y de las particularidades metabólicas de las mismas.⁷³⁻⁷⁴

Los ácidos grasos de la serie $\omega 3$ son esenciales para la formación de las membranas celulares, particularmente en el cerebro y la retina. Se sabe también que tienen un papel funcional importante en las neuronas y receptores retinianos, en las sinapsis interneuronales, la transmisión del impulso nervioso, y el desarrollo de movimientos finos y habilidades. Los ácidos grasos de cualquier tipo (tanto saturados como insaturados) han sido considerados componentes importantes en la provisión de la energía necesaria para el mantenimiento del metabolismo celular, la actividad física y el crecimiento. El hecho de que algunos de ellos sean, además, ácidos grasos esenciales y que sirvan de precursores de los eicosanoides (como las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), ha causado un interés aumentado por su estudio.⁷⁵

Durante los dos primeros años de vida extrauterina, la grasa neutra (léase saturada) cumple una doble función. Por un lado, es la principal fuente energética para el ser humano, mientras que por el otro, constituye, junto con otros lípidos de origen alimentario, un importante elemento estructural de las membranas biológicas, al proveer los ácidos grasos y el colesterol requeridos para la síntesis de las mismas.

La leche materna tiene una cantidad balanceada de ácidos grasos esenciales de las series $\omega 6$ y $\omega 3$. El balance entre estas dos series de ácidos grasos es fundamental para la formación de los derivados de cadena larga (aquellos con más de 18 átomos de carbono).⁷⁶ Se debe aclarar entonces que el enfermo FCN tiene limitada la ingestión de leche materna en dependencia de la tolerancia individual a la *Phe*.

En el niño con edades mayores de dos años, los lípidos continúan siendo de gran importancia para permitir un nivel adecuado de actividad física, siendo además necesarios para el completamiento del desarrollo estructural y funcional del SNC, en el que todavía transcurre el proceso de mielinización. Un adecuado aporte de grasas alimentarias dentro de la alimentación complementaria es entonces indispensable para el correcto desarrollo y maduración del SNC.

La Fenilcetonuria en relación con los oligoelementos

Existen estudios sobre el estado nutricional de los oligoelementos en la FNC. Éstos han reportado una disminución significativa del selenio plasmático y eritrocitario. Se han anunciado también carencias de otros oligoelementos, aunque no tan evidentes como sería el caso del selenio.⁷⁶ Los niños FNC reciben aportes bajos de proteína natural, a razón de entre 2-18 g diarios, en correspondencia con el sexo, la edad, el peso y los niveles séricos de *Phe*. Los sustitutos proteicos industriales son suplementados de manera variable de producto-a-producto con cantidades desiguales de vitaminas, minerales y oligoelementos. Algunos productos industriales incluso no contienen selenio en su composición.⁷⁸

Es evidente que las principales fuentes dietéticas de selenio se corresponden con los alimentos prohibidos en la dietoterapia de la FNC: los mariscos, las vísceras, otras carnes, y algunos granos y semillas. Además, la presencia de este elemento traza en los productos vegetales depende de la cantidad del mismo presente en el suelo de cultivo. Algunos vegetales y frutas se destacan por contener cantidades considerables de selenio. Se consideran como buenas fuentes de selenio el vinagre de cidra, las especias, la acelga y el nabo; y como fuentes regulares (entre el 5-10% de los requerimientos diarios) la berza, la col, la zanahoria, el zumo de uvas, y el jugo de naranja. Es necesario, por lo tanto, velar por la variabilidad de la dieta del fenilcetonúrico en cuanto a la diversidad de los vegetales a ingerir.

También se ha encontrado que, unido a la carencia de selenio, existe una disminución de la Glutatión Peroxidasa (GSH): una enzima selenio-dependiente presente en el plasma y la

membrana de los eritrocitos, lo que trae aparejado el consiguiente aumento de marcadores de la peroxidación lipídica como el malonil-di-aldehído (MDA) tisular, plasmático y urinario; y las hidroxiperoxidasas orgánicas (HPO). Estos marcadores indican una disminución de la capacidad antioxidante del organismo, y por tanto, un aumento del estrés oxidativo, lo que incrementa el daño neurológico.⁷⁹

En la revisión realizada no se pudo comprobar la presencia de manifestaciones clínicas en los niños FNC debido a la carencia de selenio, lo que no niega la existencia de efectos nocivos a mediano y largo plazo por una excesiva peroxidación lipídica. No obstante, todo niño FCN debe suplementarse con selenio mediante el aporte específico en forma de preparaciones de polivitaminas que incluyan minerales y oligoelementos, hasta tanto los productores de hidrolizados de aminoácidos suplementen directamente los mismos. También deben seleccionarse en la dieta aquellos vegetales y frutas que más contenido de selenio presenten. De aquí la importancia de un SANM definido sobre la base de la naturaleza y particularidades de la enfermedad al cual será dirigido.

La suplementación enteral especializada en el enfermo fenilcetonúrico

Los primeros hidrolizados de aa en el mundo preparados específicamente para enfermos FCN fueron el “Berlofén” (desarrollado en la hoy extinta RDA República Democrática Alemana), el “Lofenalac” (de Mead Jonson, Estados Unidos), y el “Nofelan” (Polfa, Polonia). Posteriormente, aparecieron el “Tetraphen” (Rusia) y el “Phenilfree” (también de Mead Jonson, Estados Unidos), que han sido certificados como totalmente exentos de *Phe*.^{16,17,19} En estos momentos existen en el mercado los productos de la línea PKU (de Milupa, Nutricia, Holanda), y los productos SHS (Scientific Hospital Supplies, Inglaterra), que también han sido declarados como libres de *Phe*.

Estos productos deben complementar la dieta regular del enfermo FCN, a fin de corregir los desbalances introducidos forzosamente debido a las restricciones introducidas. Asimismo, estos productos también deben aportar vitaminas, minerales y oligoelementos requeridos para el crecimiento y desarrollo normales del enfermo diagnosticado en la infancia.