



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:

FENILCETONURIA: UNA ACTUALIZACIÓN DE LA TEORÍA

Requisito previo para optar por el título de Médico:

Autor: Zarabia Tenorio, Diego Alejandro

Tutora: Bio. Msc. Barba Guzmán, Carmen Variña

**Ambato – Ecuador
Octubre 2022**

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de Tutora del artículo científico sobre el tema: **FENILCETONURIA: UNA ACTUALIZACIÓN DE LA TEORÍA** de Zarabia Tenorio Diego Alejandro, estudiante de la Carrera de Medicina; considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador, designado por el H. Consejo de la Facultad Ciencias de la Salud.

Ambato, octubre 2022

LA TUTORA

.....
Bio. Msc. Barba Guzmán Carmen Variña

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el presente trabajo de investigación: **FENILCETONURIA: UNA ACTUALIZACIÓN DE LA TEORÍA**. Como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de responsabilidad de mi persona, como autor de este trabajo de titulación.

Ambato, octubre 2022

EL AUTOR

.....
Zarabia Tenorio Diego Alejandro

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que haga de este proyecto de investigación o parte de él, un documento disponible para su lectura consulta y procesos de investigación. Cedo los Derechos en línea patrimoniales de mi proyecto de investigación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de Proyecto de Investigación, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta producción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, octubre 2022

EL AUTOR

.....
Zarabia Tenorio Diego Alejandro

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Los miembros del Tribunal de Grado aprueban el Informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: **FENILCETONURIA: UNA ACTUALIZACIÓN DE LA TEORA**, de Zarabia Tenorio Diego Alejandro, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, octubre 2022

Para su constancia firman

PRESIDENTE/A

1er Vocal

2 do Vocal

DEDICATORIA

A Dios por ser artífice, guía, fortaleza y forjador de mi camino, ayudándome en cada decisión y paso que he tomado durante mi vida.

A mis padres, Luis y Gardenia, por ser el aliento y soporte necesario en cada obstáculo que se ha presentado a lo largo de mi vida durante mi formación académica. Por ser la base a partir de la cual he podido impulsar mis sueños y por ser testigos de cómo aquellos anhelos se han ido cumpliendo. Por su esfuerzo y dedicación que han sido fundamentales para expresar la mejor parte de mi ser.

A mis hermanos, Luis Carlos y María Verónica, por su compañía y preocupación a pesar de la distancia física entre cada uno de nosotros.

A aquellas personas especiales que he conocido durante mi formación profesional por ser cómplices, por engrandecer mi amor por esta carrera, por crear memorias que ni el tiempo se atreve a borrar y hacer un poco más llevadero este arduo camino.

ZARABIA TENORIO DIEGO ALEJANDRO

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por su amor y la esperanza que infundió en mi durante este camino de formación profesional.

A mis padres que han sido el pilar principal durante esta etapa de mi vida

A mi tutora de tesis, por paciencia, guía y enseñanzas durante el desarrollo de este trabajo de investigación.

A mi alma mater, la Universidad Técnica de Ambato, por brindarme los conocimientos necesarios para afrontar la vida profesional.

ZARABIA TENORIO DIEGO ALEJANDRO

ÍNDICE

PORTADA.....	i
APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....	iii
DERECHOS DE AUTOR	iv
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO	v
DEDICATORIA	vi
AGRADECIMIENTO	vii
ÍNDICE.....	viii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	x
RESUMEN EJECUTIVO	xi
ABSTRACT.....	xii
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO 1.- MARCO TEÓRICO.....	2
1.1 Antecedentes investigativos.....	2
1.2. Objetivos	3
CAPITULO II. ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN	4
CAPITULO III.- CONCLUSIONES	23
3.1 Conclusiones.....	23
MATERIALES DE REFERENCIA	23
Referencia Bibliográfica Marco Teórico.....	23
Referencias Bibliográficas Artículo Científico.....	24
ANEXO	29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Estimaciones de prevalencia al nacer de deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (PAH)	8
Tabla 2. Clasificación de los trastornos por deficiencia de PAH.....	13

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Prevalencia de la deficiencia de PAH y los diferentes fenotipos de deficiencia de PAH en todo el mundo	9
Gráfico 2. Vía metabólica de la fenilalanina (Phe)	11

RESUMEN EJECUTIVO

La fenilcetonuria es el error innato del metabolismo más frecuente que existe, esta patología es producida por la mutación en el gen 12q23.2 el cual es el responsable de codificar la enzima fenilalanina hidroxilasa, la cual se encarga de catalizar la conversión de fenilalanina en tirosina y demás sustratos. Al existir un mal funcionamiento de mencionada enzima, la fenilalanina se acumula en grandes concentraciones sanguíneas, lo cual produce un gran daño a nivel neuronal, razón por la cual es de imperante necesidad su detección pronta mediante el tamizaje neonatal para enfermedades. Si no esta patología no es tratada a tiempo puede derivar en una discapacidad intelectual severa.

La prevalencia a nivel mundial de esta patología se ha logrado estimar en un aproximado de 1 por cada 24.000 recién nacidos vivos.

El tratamiento de la fenilcetonuria se basa principalmente en la limitación de la ingesta de fenilalanina, no obstante, existen nuevas vías terapéuticas, como la Pegvaliasa, fármaco de gran ayuda para controlar los niveles de fenilalanina sérica, o los nuevos métodos que están en desarrollo para tratar esta patología, principalmente aquellos que tiene que ver con el campo de la terapia génica, que busca utilizar plásmidos para mejorar la calidad de vida de los pacientes que tienen este padecimiento.

Se realiza una revisión bibliográfica en distintas bases de datos y artículos científicos, así como guías de práctica clínica, de los cuales se escogieron 27 artículos que hablan de temas 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 the most frequent inborn error of metabolism that exists, this pathology is caused by the mutation in the 12q23.2 gene, which is responsible for encoding the enzyme phenylalanine hydroxylase, which is responsible for catalyzing the conversion of phenylalanine into tyrosine and other substrates. When there is a malfunction of said enzyme, phenylalanine accumulates in high blood concentrations, which produces great damage at the neuronal level, which is why its prompt detection through neonatal screening for diseases is imperative. If this pathology is not treated in time, it can lead to severe intellectual disability.

The worldwide prevalence of this pathology has been estimated at approximately 1 per 24,000 live births.

The treatment of phenylketonuria is mainly based on limiting the intake of phenylalanine, however, there are new therapeutic routes, such as Pegvaliase, a drug of great help to control serum phenylalanine levels, or the new methods that are being developed to treat this pathology, mainly those that have to do with the field of gene therapy, which seeks to use plasmids to improve the quality of life of patients with this condition.

A bibliographic review is carried out in different databases and scientific articles, as well as clinical practice guidelines, of which 27 articles were chosen that talk about topics such as its pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic methods and available treatments.

KEYWORDS: INBORN ERRORS OF METABOLISM, PHENYLKETONURIA, HYPERPHENYLALANEMIAS, PHENYLALANINE HYDROXYLASE DEFICIENCY.

INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria (PKU) es un trastorno metabólico congénito que se asocia con un trastorno en la conversión de fenilalanina (Phe) a tirosina (Tyr) como resultado de un defecto en la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). Debido a esto, la fenilalanina y sus metabolitos tóxicos (fenilcetonas) aumentan de manera anormal en la sangre y en varios órganos, provocando daños irreversibles en la mayoría de los casos. Como resultado del bloqueo enzimático que ocurre en la PKU, el nivel de neurotransmisores monoaminérgicos (dopamina, norepinefrina), hormonas (tiroxina y triyodotironina) y melanina formada a partir de Tyr puede disminuir.

Actualmente se han detectado más de 1000 mutaciones que dan origen a la PKU. Se estima que la incidencia de la PKU a nivel mundial es de aproximadamente 1/24.000 recién nacidos. Esta incidencia es mayor para las poblaciones caucásicas y nativas americanas y menor para las poblaciones afroamericanas, hispanas y asiáticas. Sin embargo, es importante mencionar que existe una gran variación mundial en la incidencia de PKU.

El diagnóstico a tiempo de esta patología es sumamente importante, razón por la cual, su Gold Estándar es mediante el tamizaje neonatal, paso fundamental para instaurar un tratamiento adecuado y prevenir afecciones neurológicas a futuro.

El tratamiento de la PKU desde un inicio tuvo su pilar fundamental en la limitación de la ingesta de Phe, sin embargo, con el avance científico se han abierto nuevas opciones terapéuticas, como el desarrollo de fármacos o terapias que incluyen plásmidos, todos estos orientados hacia un mismo objetivo, mejorar la calidad de vida de los pacientes que tienen esta enfermedad.

CAPITULO 1.- MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes investigativos

La historia del estudio de la enfermedades metabólicas empezó en el año de 1934 con Asbjørn Følling, el cual, mientras estudiaba a dos hermanos que poseían un aparente deficiencia en sus capacidades intelectuales, en su búsqueda por cuerpos cetónicos, descubrió el ácido fenilpirúvico en la orina de los hermanos. Este descubrimiento fue seguido por muchos expertos a nivel mundial, a tal punto, que fue rebautizada como “Fenilcetonuria”. En el año de 1949, Louis Woolf, sugirió la restricción dietética de fenilalanina para afrontar esta nueva patología que afectaba el desarrollo neurológico de los neonatos y en el año de 1958, se instauraron las bases del tamizaje neonatal, mediante el estudio obligatorio de la orina de los neonatos para determinar así la presencia de esta enfermedad, evolucionando y mejorando, hasta llegar al método de Guthrie, el cual emplea sangre. (1)

El *Screening* o tamizaje neonatal, tiene como objetivo el diagnóstico de patologías congénitas antes que desarrollen signos o síntomas, para que puedan recibir un tratamiento adecuado, mejorando así la calidad de vida de los pacientes a futuro. En la actualidad, el tamizaje neonatal se lo realiza mediante un pinchazo en el talón, la sangre resultante de dicho procedimiento se la coloca en un papel similar al papel absorbente y posterior a esto, es transportado a un laboratorio especializado para que se pueda procesar la muestra. (2)(3)

Las errores innatos del metabolismo son una de las principales problemáticas que busca detectar el *screening* neonatal, siendo la de mayor interés la fenilcetonuria (PKU), debido a su predominancia. (4)

La fenilcetonuria (PKU) es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo de la fenilalanina (Phe) debido a más de 800 mutaciones en el gen que codifica la Phe-hidroxilasa (PAH) las cuales dan como resultado desde hiperfenilalaninemia leve (HPA) hasta PKU clásica. Debido a que la Phe en sí misma es un elemento tóxico para el cerebro, las manifestaciones clínicas de esta patología estarán relacionadas con la acumulación de

este aminoácido en el cerebro, produciendo un daño irreparable a las neuronas, lo que conlleva a la deficiencia en el desarrollo neurológico, pero, además, también conduce a graves anomalías físicas y cognitivas. (5)(6)

La PKU es el error congénito del metabolismo más común de los aminoácidos en todo el mundo, posee una prevalencia variable a nivel mundial, sin embargo, se ha estimado que se presenta en 1-10 000 recién nacidos vivos, sin olvidar mencionar que existen países en los cuales su prevalencia es mucho mayor, siendo así el caso de Turquía con una prevalencia de 1 por cada 4000 recién nacidos vivos. (7)

La fisiopatología de la PKU se atribuye principalmente a niveles elevados de Phe y sus metabolitos, como el cetoácido, fenilpiruvato. Los mecanismos fisiopatológicos moleculares precisos que dan lugar al deterioro cognitivo en la PKU no se conocen por completo, sin embargo, se cree que el aumento del estrés oxidativo ha surgido como un posible mecanismo subyacente de la neurodegeneración observada en la PKU. Otros mecanismos para la fisiopatología de la PKU incluyen la alteración del metabolismo de los neurotransmisores, la disminución de la síntesis de proteínas cerebrales y la energía (7)

El tratamiento en la actualidad se lo maneja de distintas maneras, desde la restricción dietética para disminuir la ingesta de fenilalanina, hasta llegar al campo de la ingeniería genética, donde se está estudiando nuevas formas de tratar la patología mediante plásmidos. (7)(8)

1.2. Objetivos

- Revisar la evidencia científica actual en el marco de las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de la PKU.
- Analizar la fisiopatología de esta entidad y su relación con la sintomatología que genera.

CAPITULO II. ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

Autor: Zarabia Tenorio Diego Alejandro

Tutora: Barba Guzmán Carmen Variña

Fecha: Septiembre 2021

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.

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 “fenilcetonuria”, “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)

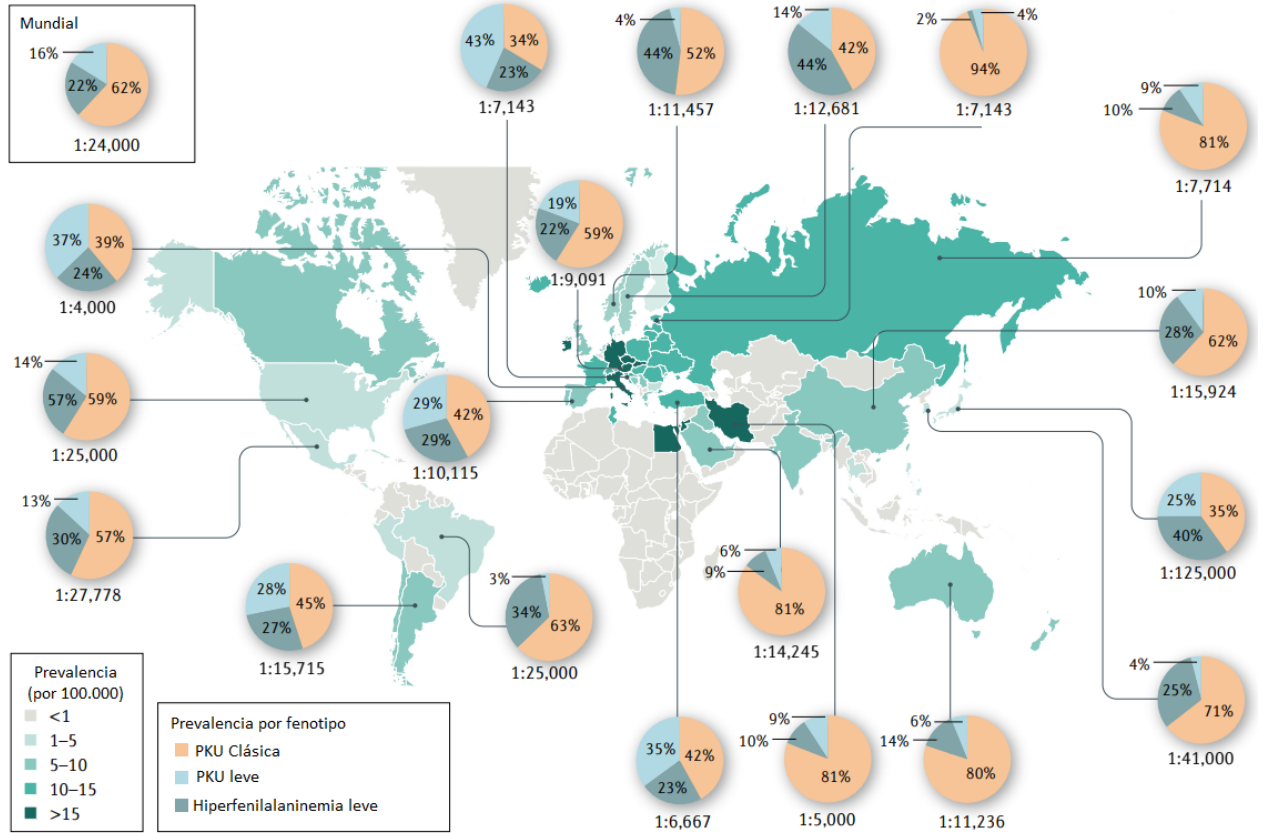
En el caso de Ecuador, según datos otorgados por parte del Ministerio de Salud Pública, desde el año 2014 hasta el año de 2021 se diagnosticaron cerca de 154 pacientes con PKU clásica, dando así un prevalencia muy baja de esta patología en el país, siendo la provincia de Pichincha la que más casos ha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

Tabla 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

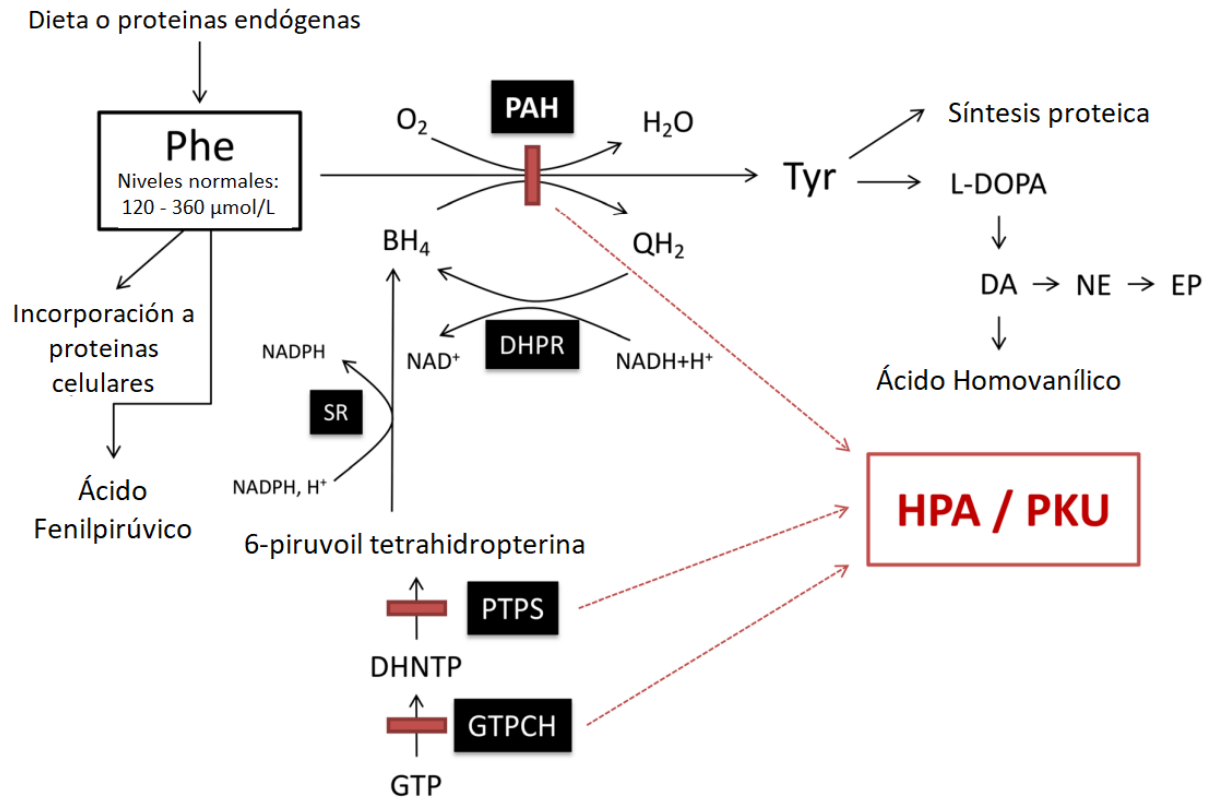
combustible. Esta vía explica la mayor parte del catabolismo y es responsable de la eliminación de aproximadamente el 75% de la fenilalanina de la dieta, y el resto se utiliza para la síntesis de proteínas. (3)(6)(11)

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)

Gráfico 2. Vía metabólica de la fenilalanina (Phe)



Nota: BH₄: tetrahidropterina; DA: dopamina; NE: norepinefrina; EP: epinefrina; QH₂: dihidrobiopterina; DHPR: dihidropteridina reductasa; DHNTF: trifosfato de dihidroneopterina; GTP: guanosin trifosfato; GTPCH: GTP-ciclohidrolasa I; PAH: fenilalanina hidroxilasa; PTPS: piruvoil-tetrahidropterina sintasa; SR: 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 HIPERFENILANEMIA (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 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 si 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 BH₄, 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 está 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 que poseemos sobre esta 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. Sin embargo, ciertas regiones del planeta, en las que el sistema de salud no cuenta con la capacidad adecuada ni los recursos necesarios para poder mantener un programa de tamizaje neonatal, sigue siendo una dificultad poder obtener datos epidemiológicos claros que nos den a conocer la frecuencia y prevalencia de esta patología. En Ecuador, el programa de tamizaje neonatal ha sido de gran importancia para poder obtener datos acerca de la prevalencia de esta enfermedad, por lo cual destaca la necesidad de fortalecer este programa.

Asimismo, el gran avance en la investigación de nuevas formas de tratar esta enfermedad, que dejan de lado los métodos tradicionales y emplean novedosos métodos, como el manejo de plásmidos o la terapia génica, mediante los cuales vislumbran que las personas que padecen esta patología tengan una mejor calidad de vida en un futuro.

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., Elyahu, A., Evers, R. A. F., Fajkusova, L., Feillet, F., Bonfim-Freitas, P. E., Giżewska, 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., Gizewska, 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>

CAPITULO III.- CONCLUSIONES

3.1 Conclusiones

- Los estudios actuales sobre la fenilcetonuria han demostrado la importancia de la identificación de esta patología en edades tempranas mediante el tamizaje neonatal y su respectivo tratamiento desde los primeros momentos de la vida. Si bien el tratamiento dietético temprano ha ayudado a mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren esta enfermedad a largo plazo, el impacto clínico de la enfermedad está lejos de eliminarse. El tratamiento de sustitución enzimática con pegvaliasa representa una terapia innovadora, además, la terapia génica, a pesar de ser un tratamiento en surgimiento, se ha evidenciado que proporciona soluciones a más largo plazo con pocos efectos secundarios. Sin embargo, el costo de dichas terapias representa un nuevo desafío que los sistemas de salud deberán abordar. A pesar de estos problemas, el futuro es brillante para la mejora continua en las terapias para la PKU.
- Mediante la recopilación de información científica se pudo evidenciar que la PKU al ser causada por una deficiencia de PAH provoca un aumento en las concentraciones séricas de Phe y sus respectivos metabolitos, dicho aumento, tiene un efecto neurotóxico ya que afecta a las vainas de mielina de las neuronas lo que lleva a un pobre desarrollo de la corteza cerebral por lo que es un terreno propicio para que se desarrollen sus síntomas neurológicos y psicológicos característicos.

MATERIALES DE REFERENCIA

Referencia Bibliográfica Marco Teórico

1. Woolf LI, Adams J. The early history of PKU. Int J Neonatal Screen [Internet]. 2020;6(3):59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijns6030059>
2. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJC, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. Semin Perinatol [Internet]. 2015;39(3):171–87. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.03.002>

3. El-Hattab AW, Almannai M, Sutton VR. Newborn screening. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2018;65(2):389–405. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.013>
4. Koracin V, Mlinaric M, Baric I, Brincat I, Djordjevic M, Drole Torkar A, et al. Current status of newborn screening in Southeastern Europe. *Front Pediatr* [Internet]. 2021;9:648939. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.648939>
5. Green A. The first treatment for PKU: The pioneers-Birmingham 1951. *Int J Neonatal Screen* [Internet]. 2021;7(1):19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijns7010019>
6. Oussalah A, Jeannesson-Thivisol E, Chéry C, Perrin P, Rouyer P, Josse T, et al. Population and evolutionary genetics of the PAH locus to uncover overdominance and adaptive mechanisms in phenylketonuria: Results from a multiethnic study. *EBioMedicine* [Internet]. 2020;51(102623):102623. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.102623>
7. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2021;7(1):36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>
8. Lichter-Konecki U, Vockley J. Phenylketonuria: Current treatments and future developments. *Drugs* [Internet]. 2019;79(5):495–500. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-019-01079-z>

Referencias Bibliográficas Artículo Científico

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., Giżewska, 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., Giżewska, 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., Gizewska, 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>

ANEXO