

Tratamiento dietético del recién nacido y el niño

Isidro Vitoria Miñana, Patricia Correcher Medina

INTRODUCCIÓN

El objetivo final del tratamiento de la fenilcetonuria (PKU) es disminuir las cifras de fenilalanina (Phe) en sangre y, por tanto, en el sistema nervioso central. Como la Phe es un aminoácido que forma parte de las proteínas de la dieta, debe reducirse su ingesta mediante la restricción de los alimentos con mayor cantidad de Phe, y la administración de una fórmula especial libre en Phe que contenga los demás aminoácidos y micronutrientes, junto con otros alimentos hipoproteicos. Esta dieta debe mantenerse de por vida para evitar daños neurológicos^[1].

Tanto las guías de consenso europea como americana recomiendan tratar a todos los recién nacidos y niños con niveles plasmáticos de Phe > 360 $\mu\text{mol/L}$. La concentración ideal de Phe en sangre es 120-360 $\mu\text{mol/L}$ hasta los 12 años y 120-600 $\mu\text{mol/L}$ a partir de dicha edad^[2,3].

Para lograr resultados excelentes se necesita^[4]:

- Diagnóstico precoz.
- Tratamiento y seguimiento continuos durante toda la vida.
- Control riguroso durante el embarazo de madres fenilcetonúricas.

En los pacientes respondedores a BH4^[5], cuyo tratamiento se expone en otro capítulo, se permite relajar e incluso liberalizar la dieta controlada en proteínas, no necesitando la fórmula exenta en Phe.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN LOS PRIMEROS DÍAS

Cuando un neonato es derivado a la Unidad de Metabolopatías por PKU el primer paso es reducir las cifras de Phe hasta lograr que esté en el rango de 120-360 $\mu\text{mol/L}$. Para ello puede ser necesario que el niño tome fórmula exenta de Phe de forma exclusiva durante unos días. El número de días será mayor cuanto más elevada sea la cifra inicial (Tabla 1) ("período de lavado" de Phe).

Puesto que la Phe es un aminoácido esencial, requerido para un crecimiento y desarrollo normales, después de los días necesarios con una

TABLA 1. Tiempo necesario para disminuir las cifras de Phe tomando fórmula sin Phe.

Concentración de Phe al diagnóstico ($\mu\text{mol/L}$)	Tiempo sin tomar Phe (período de lavado) (días)
360-600	1
600-1.200	2
1.200-2.400	3
> 2.400	4

Modificado de Van Calcar, 2015^[6].

TABLA 2. Cantidad diaria sugerida de Phe tras el período de lavado^[4].

Concentración de Phe al diagnóstico ($\mu\text{mol/L}$)	Cantidad de Phe prescrita tras el "período de lavado" (mg/kg)
< 600	70
600-1.200	55
1.200-1.800	45
1.800-2.400	35

TABLA 3. Contenido en fenilalanina, tirosina, proteínas y energía de la fórmula infantil y la leche materna^[4].

Componente	Fórmula infantil (al 15%) 100 mL	Leche materna (madura) 100 mL
Fenilalanina	60 mg	46 mg
Tirosina	58 mg	53 mg
Proteínas	1,4 g	1,05 g
Energía	68 kcal	70 kcal

fórmula exenta de Phe se debe añadir leche materna o fórmula infantil para mantener unos niveles plasmáticos dentro de un rango seguro. La cantidad necesaria de Phe varía entre 35 y 70 mg/kg/día según la cifra diagnóstica inicial (Tabla 2).

Así pues, para lograr esta cantidad de Phe se recurre al empleo de lactancia materna o artificial como fuente de Phe, que se combina con una fórmula exenta de Phe. El contenido habitual de la lactancia materna y artificial en Phe, tirosina, proteínas y energía se indica en la Tabla 3.

TABLA 4. Volumen de los biberones de fórmula exenta de Phe que debe tomar el niño con PKU que toma pecho según la cifra inicial de Phe al diagnóstico^[7].

Concentración de Phe al diagnóstico ($\mu\text{mol/L}$)	Volumen de fórmula exenta de Phe (mL)
360-1.000	30 x 5
1.000-2.000	45 x 5
2.000- 2.500	60 x 5
> 2.500	60 x 5

En la práctica se calculan las necesidades de líquidos en 150 mL/kg/día y los aportes de Phe de la lactancia materna o artificial según la Tabla 3, añadiendo la cantidad necesaria de fórmula sin Phe para completar la cantidad de líquido calculada. La situación es distinta según tome pecho o biberón.

Si toma lactancia materna, que es lo idóneo, se puede aconsejar ofrecer cinco tomas diarias de una determinada cantidad de fórmula exenta en Phe (Tabla 4) y después la lactancia materna a demanda.

Si no toma pecho, se ofrecerá una mezcla de fórmula infantil y una fórmula exenta de Phe, asumiendo una ingesta de 150 mL/kg/día. La cantidad de fórmula infantil se determinará teniendo en cuenta que el niño necesita de 35 a 70 mg/kg/día de Phe (Tabla 2). Así, un niño de 3,2 kg cuya Phe inicial fuese de 1.500 $\mu\text{mol/L}$ necesitará unos 45 mg de Phe/kg, lo que supone 145 mg de Phe, lo que equivale a 240 mL de fórmula infantil. Para saber la cantidad de fórmula sin Phe habrá que restarla de los 150 mL/kg/d (480 mL). Por tanto, tomará 240 mL de fórmula infantil y 240 mL de fórmula sin Phe.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN LOS PRIMEROS MESES DE VIDA

Como se indicó anteriormente, se debe llevar a cabo un control periódico de los niveles plasmáticos de Phe, con el fin de mantener valores entre 120 y 360 $\mu\text{mol/L}$ para prevenir el retraso mental debido a la toxicidad de Phe y, a su vez, evitar el retraso del crecimiento debido a un aporte deficiente de Phe.

En los pacientes alimentados con pecho, los cambios a realizar según los resultados de los análisis pueden ser aproximadamente los siguientes:

- Phe < 120 $\mu\text{mol/L}$: disminuir 75 mL/día de fórmula exenta de Phe (15 mL en cada una de las cinco tomas).
- Phe de 120-360 $\mu\text{mol/L}$: no hacer cambios.
- Phe > 360 $\mu\text{mol/L}$: aumentar 75 mL/día de fórmula exenta de Phe (15 mL en cada una de las cinco tomas).

TABLA 5. Recomendaciones para pacientes fenilcetonúricos sobre la cantidad de proteínas diarias, tolerancia de fenilalanina y cantidad de productos con aminoácidos sin fenilalanina^[11].

Edad	Proteínas (g/kg/día)	Tolerancia fenilalanina (mg/día)	Aminoácidos sin Phe (g/día)
0-3 meses	2,3 - 2,1	130-400	3-10
4-12 meses	2,1-2,0	130-400	3-10
1-2 años	1,7	130-400	20-50
2-3 años	1,7	200-400	20-50
4-6 años	1,6	200-400	20-50
7-9 años	1,4	200-400	20-50
10-12 años	1,1	350-800	50-90
13-15 años	1,0	350-800	50-90
Adolescentes/adultos	0,9	450-1.000	60-150

En los pacientes alimentados con fórmula pueden ser útiles herramientas *online* para el cálculo de la cantidad de fórmula con y sin Phe que deben ofrecerse conjuntamente, tales como la calculadora metabólica de Nutricia^[8] o de Mead-Johnson^[9].

La alimentación complementaria se introduce a la misma edad que el resto de lactantes, con la introducción de frutas, verduras, almidón de maíz y cantidades controladas de cereales sin gluten.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN EL NIÑO

En relación con la nutrición del niño con PKU, las necesidades calóricas deben ser las apropiadas a cada edad, aunque las necesidades de proteínas se estiman mayores que las del niño sano debido a la menor biodisponibilidad de las mezclas de aminoácidos (Tabla 5). Las necesidades diarias de vitaminas y oligoelementos son idénticas a las del niño sano^[10].

La Phe es un nutriente esencial, por lo que, aunque se reduzca su aporte nunca se debe eliminar por completo. Es imprescindible mantener estos aportes de Phe en la dieta, dependiendo del grado de tolerancia individual, que se define como aquella cantidad de Phe que el paciente puede ingerir sin que sus niveles en sangre aumenten por encima de los valores recomendados para su edad. Esta cantidad depende de la capacidad residual enzimática de la enzima fenilalanina-hidroxilasa^[12].

TABLA 6. Alimentos permitidos, restringidos y no permitidos en la fenilcetonuria en función del contenido proteico^[13].

Alimentos permitidos		Alimentos restringidos		Alimentos no permitidos	
Grupo alimentos	mg Phe/100 g	Grupo alimentos	mg Phe/100 g	Grupo alimentos	mg Phe/100 g
Fruta fresca	7-232	Cereales	225-1.802	Carnes y derivados	363-1.162
Verduras y hortalizas	15-183	Legumbres	200-1.230	Pescados y mariscos	650-2.450
Tubérculos	99-230	Papillas infantiles	600-850	Huevos y ovoproductos	681-910
Zumos de frutas	7-21	Pastelería y bollería en general	90-480	Frutos secos	670-1.246
Almidones	8-43	Algas	100-300	Lácteos***	150-1.743
Bebidas de avena, arroz y almendra**	20-148	Horchata chufa**	182		
Aceites vegetales	0				
Grasas animales	0-180				
Productos específicos controlados en proteínas	7-383				
Azúcar, miel y mermeladas*	0-11				

*Salvo indicación médico-dietética; **Leer siempre las etiquetas; ***Valoración individual.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA DIETA EN EL PACIENTE CON PKU

La alimentación del niño con PKU se basa en alimentos naturales, productos con aminoácidos sin Phe, productos hipoproteicos y productos proteicos basados en glicomacropéptidos, fundamentalmente.

Alimentos naturales

En la dieta del paciente con PKU se distinguen los alimentos permitidos, restringidos o prohibidos de la dieta en función del contenido proteico (Tabla 6).

Los alimentos con contenido proteico de alto valor biológico contienen mayores concentraciones de Phe junto a otros aminoácidos esenciales, conteniendo del orden de unos 50 mg Phe/gramo de proteínas, por lo que no están permitidos en la dieta del paciente con PKU. Estos alimentos son:

- Carnes y derivados.
- Pescados y mariscos.
- Huevos y ovoproductos.
- Leche y derivados lácteos.

Los alimentos con proteínas de mediano valor biológico y menor cantidad de Phe, cuyo consumo debe ser controlado o restringido, son:

- Frutos secos.
- Legumbres.
- Cereales y derivados (pan, pasta...).

Los alimentos con proteínas de bajo valor biológico y menor concentración de Phe, por lo que su consumo es prácticamente libre, son:

- Verduras.
- Hortalizas.
- Frutas.

Esta clasificación de los alimentos no debe ser rígida. Así, algunos lácteos, como el yogur, pueden considerarse como restringidos o permitidos en función del grado de tolerancia del paciente.

En la Tabla 7 se ofrece un sistema de equivalentes de 50 mg de Phe que permite el intercambio de grupos de alimentos y facilita la elaboración de la dieta.

Productos con aminoácidos sin Phe

Hay diversos productos con aminoácidos sin Phe enriquecidos en tirosina y con un aporte de ácidos grasos esenciales, oligoelementos y vitaminas según la edad. En España estos productos están financiados por la Seguridad Social. Según el protocolo de la Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo, la cantidad recomendada debe ser aquella que, teniendo en cuenta su tolerancia de proteínas naturales, permita al paciente alcanzar un aporte proteico y calórico normal para su edad. Estos productos compiten con el transportador de Phe tanto a nivel intestinal como en la barrera hematoencefálica, por lo que si se administran en varias tomas (6-8 tomas en lactantes y 3-5 al día en otras edades) aumentan la tolerancia a las proteínas naturales y reducen la fluctuación en los niveles de Phe. En la Tabla 8 se indican la composición y tipos de hidrolizados de aminoácidos disponibles en el mercado español, con el contenido energético y de macronutrientes.

TABLA 7. Raciones de intercambios de alimentos con contenido de 50 mg de fenilalanina.

Alimento	g de alimento que contiene 50 mg de Phe	Alimento	g de alimento que contiene 50 mg de Phe
Frutas		Verduras (Cont.)	
Aguacate	22	Calabaza	156
Albaricoque	96	Cebolla	167
Cerezas	208	Cebolla tierna	85
Chirimoya	143	Champiñón	59
Ciruela	357	Col de Bruselas	51
Dátil	100	Coliflor	70
Frambuesa**	167	Endivia	94
Fresa	263	Escarola	122
Granada**	227	Espárragos blancos, en lata	93
Higos	278	Espinacas	39
Higos secos	68	Guisantes	25
Kiwi	114	Habas tiernas	22
Mandarina	278	Judías verdes	75
Mango	294	Lechuga romana	74
Manzana	833	Maíz dulce, en conserva*	56
Melocotón	263	Menestra de verduras**	192
Naranja	161	Nabos*	294
Nectarina	455	Palmito*	51
Níspero	357	Patata cocida	66
Palosanto, Caqui	139	Patata frita	25
Papaya	556	Pepino	263
Pera	455	Pimiento rojo	156
Piña	238	Puerro	91
Piña en almíbar	500	Puré de patata*	13
Plátano	102	Rábanos	217
Pomelo	122	Remolacha	109
Sandía	333	Tomate	227
Uva	263	Zanahoria*	143
Uva pasa*	263		
Zumo naranja	714		
Verduras		Legumbres	
Acelgas	45	Alubia blanca	4
Alcachofa*	47	Alubia riñón (Garrafón)	4
Apio	250	Garbanzo	5
Berenjena	116	Judías pintas	5
Boniato	51	Lentejas	4
Brócoli	43		
Brotos soja	8		
Calabacín	122		.../...

TABLA 7. (Continuación) Raciones de intercambios de alimentos con contenido de 50 mg de fenilalanina.

Alimento	g de alimento que contiene 50 mg de Phe	Alimento	g de alimento que contiene 50 mg de Phe
Cereales		Frutos secos	
Arroz	14	Almendra	4
Avena	6	Anacardo	6
Harina de maíz	15	Avellana	8
Harina trigo	10	Cacahuete	4
Fideos chinos	27	Castaña*	72
Tapioca	1.250	Mantequilla de cacahuete	4
Pan molde integral	11	Nuez	7
Pan molde blanco	13	Pipas girasol	5
Pan trigo	10	Pistacho	5
Bebidas vegetales		Azúcares y dulces	
Bebida de almendras**	167	Cereal desayuno, con miel**	23
Bebida de arroz**	250	Chocolate amargo	25
Bebida de soja	34	Chocolate con leche	16
Huevos		Donuts	14
Huevo de gallina	7	Galletas, tipo María*	17
Huevo de codorniz	7	Carnes, pescados, mariscos...	
Lácteos		Pollo	5
Leche de vaca, entera	34	Ternera	7
Nata	35	Jamón serrano	6
Queso manchego, semicurado*	6	Atún	5
Queso Philadelphia	19	Lenguado	7
Yogurt natural entero	28	Salmón	6
Yogur natural desnatado	21	Calamar	9

Fuente: Couce ML, 2010^[14]; *Odimet, 2008^[11]; **Dietsource, 2008^[15].

Productos hipoproteicos

Hay productos especiales hipoproteicos, sucedáneos de alimentos normales que los pacientes pueden consumir sin restricciones. Se trata de harinas, galletas, pasta, cereales o arroces hipoproteicos, entre otros. La principal ventaja de estos productos es conseguir que el niño se integre más en la alimentación de sus amigos, ya que el aspecto de los mismos es semejante al de los alimentos naturales^[16].

TABLA 8. Contenido energético y de macronutrientes de fórmulas especiales para fenilcetonuria.

Producto comercial	Kcal 100 g	Proteínas 100 g	Hidratos de carbono 100 g	Lípidos 100 g
Indicadas en el lactante				
FleetPKU-1 (<i>Casen Recordati</i>)	508	11	54	28
Phenyl-free 1 (<i>Mead Johnson</i>)	500	16,2	51	26
PKU Anamix Infant (<i>Nutricia</i>)	466	13	49,8	23
Indicadas a partir del año				
FleetPKU-Star (<i>Casen Recordati</i>)	422	31,1	40,6	15
PKU Anamix Junior (<i>Nutricia</i>)	367	28	30	12,5
Vitaflo PKU gel (<i>Vitaflo-Nestlé</i>)	339	41,7	42,9	0,05
Indicadas a partir de 3-4 años				
PKU Air 15/20* (<i>Vitaflo-Nestlé</i>)	56*	11,5*	1,5*	0,4*
PKU Cooler 10/15/20* (<i>Vitaflo-Nestlé</i>)	71*	11,5*	5,4*	0,4*
PKU Express (<i>Vitaflo-Nestlé</i>)	302	60	15	< 0,5
PKU Anamix junior LQ* (<i>Nutricia</i>)	94*	8*	7,0*	3,8*
PKU Lophlex LQ 10/20* (<i>Nutricia</i>)	96*	16*	7*	0,35*
Phenyl-free 2 (<i>Mead Johnson</i>)	410	22	60	8,6
Phenyl-free 2 HP (<i>Mead Johnson</i>)	390	40	44	6,3
FleetPKU-Plus (<i>Casen Recordati</i>)	412	31,1	41,1	13,1
Indicadas a partir de 8 años o más				
XP Maxamum (<i>Nutricia</i>)	297	39	34	< 0,5
FleetPKU-Avant (<i>Casen Recordati</i>)	331	45	36	0

*Por 100 mL.

Productos proteicos basados en glicomacropéptidos

Por otro lado, hay productos proteicos con glicomacroproteínas. La glicomacroproteína proviene de la fabricación del queso con un bajo contenido en Phe. Al tratarse de una proteína completa natural se absorbe mejor y tiene mejor palatabilidad. Sin embargo, según la edad y fenotipo del paciente, la cantidad de Phe que contienen deberá tenerse en cuenta. Los glicomacropéptidos son pobres en otros aminoácidos neutros, por lo que se han añadido en forma de aminoácidos individuales para lograr un aminograma similar al de las fórmulas tradicionales^[17].

Aspectos sociales de la alimentación

Con los alimentos indicados se puede hacer una dieta variada con múltiples preparaciones culinarias. Como la pauta dietética debe ser de por vida, debe fomentarse la búsqueda de nuevas recetas y evitar la monotonía en la dieta. Estos nuevos hábitos deben incorporarse en el seno familiar para que el paciente se sienta integrado. Para ello será necesario educar a la familia en la utilización de alimentos dietéticos controlados en proteínas.

Es importante normalizar todo lo que se pueda la vida de un niño con PKU. Así, acudir al comedor escolar junto con sus compañeros es positivo y puede ayudar a una mejor adherencia a la dieta. Para que esto sea posible es necesario adaptar el menú escolar, sustituyendo los alimentos que el niño tiene restringidos o prohibidos por los alimentos de bajo contenido en proteínas.

Cuando el paciente tiene un proceso catabólico (fiebre, cirugía, diarrea...) se debe disminuir el aporte de Phe y aumentar la ingesta calórica para evitar que aumenten las cifras de Phe en sangre.

Finalmente, debe recordarse que el aspartamo, presente en medicamentos, refrescos y bebidas *light*, libera Phe en el intestino, por lo que se debe evitar en la medida de lo posible. En el caso de los medicamentos, si existe una presentación del mismo medicamento que no contenga aspartamo se elegirá esa opción.

SEGUIMIENTO NUTRICIONAL DEL PACIENTE CON PKU

El seguimiento clínico, antropométrico y nutricional debe ser de por vida. Debe controlarse el aporte calórico, proteico y de distribución de los principios inmediatos. Debe confirmarse con la encuesta dietética que el aporte de vitaminas y oligoelementos es correcto y se comprobará el estado de mineralización ósea. Deben efectuarse análisis periódicos de los parámetros nutricionales (hemograma, estudio del metabolismo del hierro, albúmina, zinc, selenio, vitamina B12, ácido fólico, etc.)^[18].

En los lactantes, el control de los niveles de Phe plasmática debe efectuarse semanal o quincenalmente, pues presentan un rápido crecimiento. Posteriormente se irán espaciando hasta llegar a análisis de Phe cada 1-2 meses en el niño.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bélanger-Quintana A, Campistol J, Stanescu S, Gassió R, Castro M, Arrieta F, et al. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hiperfenilalaninemia. En: Gil D, editor. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Madrid: Ergon; 2018. p. 67-84.

2. Van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European Guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 743-56.
3. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braveman NE, Burton BK, Frazier DM, et al; American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutics Committee. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014; 16: 188-200.
4. Burgard P, Lachmann R, Walter J. Hyperphenylalaninemia. En: Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J, editores. *Inborn metabolic diseases.* Berlin: Springer; 2016. p. 251-61.
5. Aldámiz-Echevarría L, Llerena M, Bueno MA, Dalmau J, Vitoria I, Fernández-Marmiesse A, et al. Molecular epidemiology, genotype-phenotype correlation and BH4 responsiveness in Spanish patients with phenylketonuria. *J Hum Genet.* 2016; 61: 731-44.
6. Van Calcar S. Phenylketonuria: the diet basics. En: Bernstein L, Rohr F, Helm JR, editores. *Nutrition management of inherited metabolic diseases.* New York: Springer; 2015. p. 101-16.
7. Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J, editores. *Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo.* 3ª ed. Madrid: Ergon; 2015.
8. <https://nutriciaprofesionales.nutricia.es/pediatria/metabolicos/materiales-de-apoyo/>
9. <https://www.metabolicosmjn.es/calcul4adora>
10. Crujeiras V, Aldámiz-Echevarría L, Dalmau J, Vitoria I, Andrade F, Roca I, et al. Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab.* 2015; 115: 145-50.
11. Blau N, van Spronsen F. Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin Metabolism. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C, eds. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases.* Berlin: Springer-Verlag; 2014. p.25-34.
12. Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S, Douglas TD, Frazier DM, Hook DG, et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2016;118:72-83
13. Couce ML, Pérez A, Camba MJ, Fraga JM. Organizador dietético metabólico on-line. <http://www.odimet.es>
14. Couce ML, Camba MJ. *Alimentación en las aminoacidopatías. Aspectos nutricionales y dietéticos.* Santiago de Compostela: Ed. Universidade Santiago de Compostela; 2010.
15. Programa informático nutricional Dietsource. 2008.
16. Pena MJ, Almeida MF, van Dam E, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, et al. Special low protein foods for phenylketonuria: availability in Europe and an examination of their nutritional profile. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 162.
17. Ney DM, Stroup BM, Clayton MK, Murali SG, Rice GM, Rohr F, et al. Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, contro-

- lled, crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104: 334-45.
18. Campistol J, Lambruschini N, Castejón E, Gutiérrez A, Fusté E, Gassió R, et al. Hiperfenilalaninemia. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 455-78.