



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Caracterización fisiopatológica de la fenilcetonuria

*Pathophysiological characterization of phenylketonuria*

Yonathan Estrada Rodríguez <sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9161-6545>

Shania Naranjo Lima <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6248-2963>

José Antonio Méndez Fiallo <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0616-9862>

Arelis Garnache Piña <sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-7588-3211>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Facultad de Ciencias Médicas de Matanzas Dr. Juan Guiteras Gener. Matanzas, Cuba

\***Autor para correspondencia:** [yonathanestrada010308@gmail.com](mailto:yonathanestrada010308@gmail.com)

**Recibido:** 07/03/2023

**Aceptado:** 27/11/2023

**Cómo citar este artículo:** Estrada Rodríguez YE, Naranjo Lima S, Méndez Fiallo JA, Garnache Piña A. Caracterización fisiopatológica de la fenilcetonuria. Med. Es. [Internet]. 2023 [citado fecha de acceso]; 3 (3). Disponible en: <https://revmedest.sld.cu/index.php/medest/article/view/173>

### RESUMEN

**Introducción:** la fenilcetonuria constituye un trastorno congénito del metabolismo causado por el déficit en la síntesis de la enzima fenilalanina hidroxilasa, ocasionando pérdida de su función o disminución de la misma, bloqueando el metabolismo del aminoácido esencial fenilalanina de tipo oligofrénico.

**Objetivo:** caracterizar fisiopatológicamente a la fenilcetonuria.

Los artículos de la Revista MedEst se comparten bajo los términos de la [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](#)

Email: [revmedest.mtz@infomed.sld.cu](mailto:revmedest.mtz@infomed.sld.cu) Sitio Web: [www.revmedest.sld.cu](http://www.revmedest.sld.cu)



**Diseño Metodológico:** se identificaron 34 artículos, de los cuales se incluyeron 20, siendo más del 75 % de los últimos 3 años. Provenientes de buscadores académicos como PubMed, MedLine, Ovid, ResearchGate y Google Scholar.

**Desarrollo:** es considerada en la actualidad como un error innato del metabolismo de los aminoácidos, caracterizada por una alteración en el cual el organismo no puede metabolizar el aminoácido tirosina a partir de fenilalanina. En Cuba, el programa de pesquisa neonatal de fenilcetonuria ha permitido mantener una vigilancia y seguimiento de cada enfermo en todo el territorio nacional, con resultados satisfactorios que han permitido que se eleve la calidad de vida de todos los pacientes con esta patología.

**Conclusiones:** la fenilcetonuria es la enfermedad metabólica hereditaria más prevalente en la edad adulta que se produce por un defecto en el metabolismo de la fenilalanina. De acuerdo a la heterogeneidad, se considera alélica. En cuanto a su efecto pleiotrópico se puede evidenciar diversas manifestaciones clínicas propias de la enfermedad. Se puede lograr un adecuado control metabólico y así retrasar sus complicaciones y aumentar la esperanza de vida con el tratamiento que, en la mayoría de los casos, es fundamentalmente dietético-nutricional.

**Palabras claves:** Enfermedad; Fenilalanina; Fenilalanina Hidroxilasa; Tirosina.

## ABSTRACT

---

**Introduction:** phenylketonuria is a congenital disorder of metabolism caused by a deficit in the synthesis of the enzyme phenylalanine hydroxylase, causing loss of its function or a decrease in it, blocking the metabolism of the essential amino acid phenylalanine of the oligophrenic type.

**Objective:** to characterize phenylketonuria pathophysiologically.

**Methodological Design:** 34 articles were identified, of which 20 were included, being more than 75 % from the last 3 years; from academic search engines such as PubMed, MedLine, Ovid, ResearchGate and Google Scholar.

**Development:** it is currently considered as an inborn error of amino acid metabolism, characterized by an alteration in which the organism cannot metabolize the amino acid tyrosine from phenylalanine. In Cuba, the neonatal



phenylketonuria screening program has allowed surveillance and follow-up of each patient throughout the national territory, with satisfactory results that have allowed the quality of life of all patients with this pathology to rise.

**Conclusions:** Phenylketonuria is the most prevalent hereditary metabolic disease in adulthood that is caused by a defect in the metabolism of phenylalanine. According to heterogeneity, it is considered allelic. Regarding its pleiotropic effect, various clinical manifestations of the disease can be evidenced. Adequate metabolic control can be achieved and, thus, delay its complications and increase life expectancy with treatment that, in most cases, is fundamentally dietary-nutritional.

**Keywords:** Disease; Phenylalanine; Phenylalanine Hydroxylase; Tyrosine.

## INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria (FCU) constituye un trastorno congénito del metabolismo, causado por el déficit en la síntesis de la enzima fenilalanina hidroxilasa, ocasionando pérdida de su función o disminución de la misma, bloqueando el metabolismo del aminoácido esencial fenilalanina, de tipo oligofrénico (deficiencia o debilidad mental).<sup>(1)</sup>

Fue descrita por primera vez por el médico noruego Ivar Asbjorn Folling en el año 1934. Posteriormente Folling desarrolla un test con el que pudo lograr la detección de la acumulación del ácido fenilpirúvico por el color verde que produce al contacto con el cloruro férrico, denominándola en un primer momento como la enfermedad *imbecillitas phenylpyruvica* y luego como enfermedad de Folling. A continuación, Lionel Penrose y Juda Hirsch Quastel la bautizaron como Fenilcetonuria, con que se le conoce actualmente. Luego de varias décadas de estudio, en el año 1975, queda instaurado en Canadá el primer programa de tamizaje sin la inclusión de descarte de fenilcetonuria.<sup>(1,2)</sup>

En el continente europeo esta enfermedad es uno de los problemas más representados en los programas de tamizaje, teniendo mayor crecimiento e incidencia en los últimos años.<sup>(2)</sup> Por su parte, en América Latina, países como Costa Rica, Chile, Uruguay entre otros, cuentan con desarrollados programas de tamizaje neonatal basados en una correcta supervisión y control por parte del sistema de salud y gobierno. México, Brasil y Argentina cuentan con un programa que va dirigido fundamentalmente a detectar el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria. Colombia, Paraguay, Venezuela, Nicaragua, entre otros, cuentan con este tipo de programas. Sin embargo, en América



del Sur, son pocos los países que aún no cuentan con un programa de tamizaje neonatal. (3,4)

Actualmente se estima que 1 de cada 10.000 nacidos vivos puede presentar la enfermedad. En Europa y Norteamérica la incidencia es aproximadamente de 2-6 casos por cada 100.000 habitantes, teniendo mayor frecuencia en los países del norte de Europa siendo común los matrimonios entre vecinos y familiares. Suele tener mayor predominio en personas con rasgos caucásicos que en afroamericanos y en los indogermanos. La frecuencia de aparición varía en dependencia de cada población, por ejemplo, en China la incidencia es de 1 en 35 000. En Japón oscila desde 1 cada 143 000 nacidos vivos. En Estados Unidos y Canadá se reportan incidencias de 1 por cada 15 mil o veinte mil aproximadamente y, en México, de 1 por cada 25 mil. En Cuba, la incidencia de este defecto varía alrededor de 1 por cada 45 a 50 000 recién nacidos vivos. (5)

La pesquisa en Cuba se inició en el año 1981 y se extendió a todo el país en el marco del Programa de Diagnóstico de Tecnología Avanzada que incluía el Subprograma de Genética en el año 1986. El mismo se realizó en una primera etapa mediante el test de inhibición microbiológico de Guthrie y a partir del año 2005 mediante la técnica del sistema ultramicroanalítico (SUMA). (5)

Actualmente esta patología sigue siendo un reto para la Salud Pública de Cuba y del mundo. Debido al avance científico-tecnológico y la implementación de nuevas técnicas para el estudio de la enfermedad, se decidió realizar una revisión bibliográfica con el objetivo de caracterizar fisiopatológicamente a la fenilcetonuria.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

---

Se realizó una investigación mediante el uso de las palabras claves fenilcetonuria, mutaciones, tamizaje, oligofrénico. Se identificaron 34 artículos de los cuales se incluyeron 20, siendo más del 75 % de los últimos 3 años. Se seleccionaron todo tipo de artículos, provenientes de buscadores académicos médicos como PubMed, MedLine, Ovid, ResearchGate y Google Scholar, cada uno de ellos permitieron que se analizaran diferentes aspectos relacionados con la etiología, tipo de herencia, causa, tipo de defectos, características estructurales, tipo de mutaciones, incidencia, heterogeneidad, efecto pleiotrópico, diagnóstico, tratamiento nutricional, prevención y control bioquímico. La búsqueda se limitó a idioma inglés y español.

## **DESARROLLO**

---

---

*Los artículos de la Revista MedEst se comparten bajo los términos de la [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](#)*

*Email: [revmdest.mtz@infomed.sld.cu](mailto:revmdest.mtz@infomed.sld.cu) Sitio Web: [www.revmedest.sld.cu](http://www.revmedest.sld.cu)*



La fenilcetonuria es considerada en la actualidad como un error innato del metabolismo de los aminoácidos, también conocida como PKU (por sus siglas en inglés *Phenylketonuria*). Caracterizada por una alteración del metabolismo en el cual el organismo no puede metabolizar el aminoácido tirosina a partir de fenilalanina (Phe), la cual es un aminoácido aromático necesario para la síntesis de proteínas, usado también como fuente de energía alterna durante el catabolismo muscular. <sup>(1)</sup>

La tirosina es un aminoácido que es producido por la hidroxilación de la PHE siendo precursor de la síntesis de melanina y de neurotransmisores como dopamina. Las cantidades normales de fenilalanina en sangre se incrementan y producen hiperfenilalanina, característica de la enfermedad. Los niveles normales de fenilalanina en sangre son:  $58 \pm 15$  mmol/L en adultos,  $60 \pm 13$  mmol/L en adolescentes y  $62 \pm 18$  mmol/L en niños. En recién nacidos normales el límite superior es de 120 mmol/L. <sup>(2)</sup>

### **Etiología y Tipo de Herencia**

La característica principal de la fenilcetonuria es la herencia genética autosómica recesiva, es decir, los padres son portadores de genes defectuosos y, cuando se transmiten de ambos padres, la enfermedad se manifiesta en la descendencia. Cada vez que 2 portadores conciben un hijo, la probabilidad de que este reciba los dos cromosomas con el gen alterado es de un 25 %. La probabilidad de que el niño sea sano pero portador es de un 50 %, finalmente la probabilidad que sea sano y no portador es del 25 %. <sup>(3)</sup>

### **Causa y Tipo de Defectos**

La enfermedad es causada por una deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (FAOH) o dihidropterina reductasa (DHPR) (también llamada tirosina hidroxilasa). Ambas enzimas son responsables de la hidroxilación del aminoácido fenilalanina en una reacción que produce tirosina. <sup>(3)</sup> El defecto en la síntesis de la enzima fenilalanina hidroxilasa (FAOH): se debe a una anomalía génica localizada en el cromosoma 12 y el defecto de la dihidropterina reductasa (DHPR): se debe a una anomalía génica localizada en el cromosoma 4. <sup>(4)</sup>

La incapacidad de una persona para convertir la fenilalanina en tirosina puede deberse a tres causas principales: disfunción de la enzima fenilalanina hidroxilasa, deficiencia en la producción de dehidrobiopteridina y defecto en el metabolismo de la tirosina que conlleva a un aumento de la fenilalanina en sangre. <sup>(4)</sup>

## Características estructurales y tipo de mutaciones

El PAH tiene una longitud de 171 kilobases (kb) e incluye 13 exones con intrones de entre 1-24kb y exones entre 57-197 pares de bases (pb). El gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), está localizado en la región cromosómica 12q24.1. <sup>(4)</sup> Actualmente se han detectado más de 1000 mutaciones que dan origen a la PKU en el locus que codifica la fenilalanina hidroxilasa (PAH). Entre estas aparecen alteraciones en el sitio de empalme que producen ARNm inestables y cambios de aminoácidos fuera del sitio catalítico, alterando el plegamiento de la proteína estimulando su degradación. En Cuba existe mayor predominio de mutaciones de tipo E280K con una frecuencia aproximada de 19.62 y menor en mutaciones tipo R252W con una frecuencia de 5.30. <sup>(6,7)</sup>

## Heterogeneidad. Efecto pleiotrópico

De acuerdo a la heterogeneidad, se considera alélica porque existen más de 1000 mutaciones en un mismo locus. Mutaciones en los genes cuyos productos intervienen en las síntesis o regeneración del cofactor pueden generar hiperfenilalaninemia. De estos genes se han localizados tres en las regiones cromosómicas 10q22; 4p15.31 y 11q22.3. Este es un ejemplo de heterogeneidad genética no alélica (heterogeneidad de locus) pues mutaciones en diferentes genes pueden producir el mismo fenotipo. <sup>(8,9)</sup>

En cuanto a su efecto pleiotrópico se puede evidenciar: retraso mental, convulsiones, entre otras, debido al aumento del sustrato fenilalanina, provocando alteraciones o anomalías funcionales en el sistema nervioso central (SNC). Despigmentación de la piel, cabellos y lesiones de la misma. Vómitos e irritabilidad inusual (en los primeros meses de vida). Aparece un olor desagradable en el cuerpo, la orina y el aliento del niño (porque el bloqueo del metabolismo provoca vías alternativas que conducen a la excreción de productos metabólicos inusuales a través de la orina, que le dan un olor extraño). Se evidencian dermatosis eczematiformes (durante el primer trimestre), ataques convulsivos (en el primer año de vida) y retraso en el desarrollo psicomotor (alrededor de los nueve meses). <sup>(10,11)</sup>

También piel, cabello y ojos más pálidos, retraso en la dentición (después del décimo mes), eflorescencias papulares en la cara y acrocianosis (un trastorno circulatorio crónico agravado por el frío o las emociones y que se caracteriza por manos y pie frío y sudoración, piel azul moteada). La edad en la que un niño se sienta y habla suele ser tardía. Puede haber microcefalia y mandíbula

superior levantada, movimientos lentos y torpes y, a menudo, postura de sastre. Los trastornos del tono muscular son de origen neurológico (hiperreflexia tendinosa y aumento de la hipercinesia). Algunas características clínicas raras pueden ser: cifosis, pies planos, espina bífida, sindactilia en los dedos de los pies, etc. <sup>(10,11)</sup>

## Control bioquímico

El control bioquímico requiere, entre tanto, vigilar y seguir los niveles de fenilalanina y tirosina, la estabilización de otros elementos como hierro, vitamina B12, selenio, zinc, folatos, y ácidos grasos de cadena larga, etc. Todo con un objetivo específico, evitar que se produzca un daño neurológico irreversible, logrando estabilizar los valores sanguíneos de Phe y estabilizándolos dentro de un intervalo de concentración adecuado. Existen diversas metodologías analíticas y equipos para cuantificar el Phe. <sup>(12)</sup>

La hiperfenilalanina de acuerdo a la concentración de Phe al momento del diagnóstico se puede clasificar en: <sup>(12)</sup>

- **HPA benigna:** cuando los valores de Phe oscilan entre 2-6 mg/dl y 120-360 uM.
- **HPA clínicamente significativa:** cuando los valores de Phe oscilan entre 6-10 mg/dl y 360-600 uM.
- **PKU moderada:** cuando los valores de Phe oscilan entre 10-16.6 mg/dl y 600-1000 uM.
- **PKU clásica:** cuando los valores de Phe están por encima de 16.6 mg/dl y de 1000 uM.

El control bioquímico adecuado para pacientes con PKU se caracteriza de acuerdo a las distintas etapas de la vida: <sup>(12)</sup>

- **Primer año de vida:** la concentración terapéutica de Phe es de 360 uM con una frecuencia del control bioquímico semanal.
- **1er año- fin de la infancia:** la concentración terapéutica de Phe es de 600 uM con una frecuencia del control bioquímico mensual.
- **Adolescencia:** la concentración terapéutica de Phe es de 600 uM con una frecuencia del control bioquímico semanal.
- **Adulthood:** la concentración terapéutica de Phe es de 900 uM con una frecuencia del control bioquímico semanal.
- **Mujeres embarazadas:** la concentración terapéutica de Phe es menor a 360 uM con una frecuencia del control bioquímico semanal.

## Diagnóstico

La fenilcetonuria es una enfermedad que se puede tratar y detectar fácilmente a través de un examen de sangre. En Cuba se exige un examen de tamizaje para todos los recién nacidos mediante una punción en el talón y donde la muestra de sangre obtenida se recolectará sobre una tarjeta de papel de filtro autorizada oficialmente para uso exclusivo de este programa. Este examen se realiza al quinto día después de haberse iniciado la lactancia materna con el objetivo de detectar niveles de fenilalanina elevados. Actualmente se utiliza el SUMA y juegos de reactivos basados en técnicas para la realización de pesquisajes. <sup>(13)</sup>

La fenilalanina la encontramos en grandes cantidades en alimentos como huevos, leche, entre otros. La encontramos también en el edulcorante Nutrasweet (aspartamo), por esta razón productos que contengan aspartamo no deben estar en las dietas de niños con esta enfermedad. Por su parte el Lofenalac, que es una leche en polvo infantil especial para niños con esta enfermedad, se puede usar durante toda la vida como fuente de proteína, ya que contiene bajos contenidos de fenilalanina. <sup>(14,15)</sup>

## Tratamiento nutricional

El objetivo de la terapia nutricional es producir y proporcionar al paciente simultáneamente la Phe y las proteínas necesarias, crecer y evitar las deficiencias asociadas con la exclusión de alimentos ricos en proteínas y mantener un funcionamiento mental adecuado. <sup>(15)</sup>

Según Ilgaz F *et al.* <sup>(16)</sup>, el éxito del tratamiento se basa fundamentalmente en el uso temprano de una dieta baja en fenilalanina, antes de que se pueda dañar el sistema nervioso, esta debe ser individual y debe ser controlada por del médico, la enfermera, nutricionista y la cooperación de los padres.

Autores como Yuskiv N *et al.* <sup>(17)</sup> y Rajabi F *et al.* <sup>(18)</sup> plantean en sus investigaciones que la alimentación del bebé es mediante una fórmula especial que debe contener proteínas, pero sin fenilalanina. Se le añade a la dieta verduras, frutas, algunos granos y otros alimentos con poca fenilalanina. No debe alimentarlo con leche normal, queso, huevos, carne, pescado ni otros alimentos de alto contenido proteico. Bebidas y alimentos dietéticos con contenido de edulcorante artificial están estrictamente prohibidos. Entre los alimentos que contienen fenilalanina están: la leche materna, huevos, pollo, ternera, cerdo, sardinas, cereales, salmón, harina, espárragos, zanahorias, arroz.

## Prevención



A través de la realización de un análisis enzimático se puede determinar si los padres son portadores del gen defectuoso para la fenilcetonuria. Por su parte se puede tomar una muestra de vellosidades coriónicas en la mujer embarazada para examinar el feto en búsqueda de fenilcetonuria. <sup>(19,20)</sup>

Es muy importante que todas las mujeres con fenilcetonuria sigan estrictamente una dieta baja en fenilalanina, tanto antes de quedar embarazadas como a través de todo el embarazo, ya que la acumulación de esta sustancia le causará daño al bebé en desarrollo, incluso sin que este haya heredado el gen defectuoso.

En Cuba el programa de pesquisa neonatal de PKU ha permitido mantener una vigilancia y seguimiento de cada enfermo en todo el territorio nacional, con resultados satisfactorios que han permitido que se eleve la calidad de vida de todos los pacientes con esta patología. Todo esto a través de disímiles acciones durante el embarazo en madres portadoras, logrando en muchos de los casos una descendencia sana, sin dejar de destacar que además se les brinda a todas las parejas de alto riesgo la posibilidad de prevención secundaria por diagnósticos prenatal molecular para que ellas decidan sobre su futura descendencia. <sup>(20)</sup>

---

## CONCLUSIONES

---

La fenilcetonuria es la enfermedad metabólica hereditaria más prevalente en la edad adulta que se produce por un defecto en el metabolismo de la fenilalanina. De acuerdo a la heterogeneidad, se considera alélica. En cuanto a su efecto pleiotrópico, se puede evidenciar diversas manifestaciones clínicas propias de la enfermedad. Se puede lograr un adecuado control metabólico y así retrasar sus complicaciones y aumentar la esperanza de vida con el tratamiento que, en la mayoría de los casos, es fundamentalmente dietético-nutricional.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Green A. The first treatment for PKU: The pioneers-Birmingham 1951. Int J Neonatal Screen [Internet] 2021 [citado 20/01/2023]; 7(1):19 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33804699/>
2. 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 [citado 20/01/2023]; 51:102623. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31923802/>

3. Van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. Nat Rev Dis Primers [Internet] 2021 [citado 20/01/2023]; 7(1):36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017006/>
4. Lichter-Konecki U, Vockley J. Phenylketonuria: Current treatments and future developments. Rev Drugs [Internet] 2019 [citado 20/01/2023] 79(5):495–500. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30864096/>
5. Falcón Rodríguez DL, Rodríguez Hernández E, Monzón Molina M, Sabatier García O, Contreras Roura J. Implementación de Protocolo de seguimiento Preconcepcional y Prenatal a pacientes con Fenilketonuria. RCAN [Internet] 2019 [citado 20/01/2023]; 29(1): [aprox.-14p.]. Disponible en: <https://revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/689>
6. Walkowiak D, Bukowska Posadzy A, Kałużny L, Ołtarzewski M, Staszewski R, Musielak M, et al. Therapy compliance in children with phenylketonuria younger than 5 years: A cohort study. Adv Clin Exp Med. [Internet] 2019 [citado 10/02/2023]; 64(2):409-414. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1896112618303869>
7. Remington T, Smith S. Tyrosine supplementation for phenylketonuria. The Cochrane Library. [Internet] 2021 [citado 10/02/2023]; 1(1):CD001507. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8094217/>
8. Walkowiak D, Mikołuc B, Mozrzymas R, Kałużny Ł, Didycz B, Korycińska Chaaban D, et al. Phenylketonuria Patients' and Their Caregivers' Perception of the Pandemic Lockdown: The Results of a National Online Survey. [Internet] 2022 [citado 10/02/2023]; 9(2):131. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204852/>



9. Borges AC, Broersen K, Leandro P, Fernandez TG. Engineering Organoids for in vitro Modeling of Phenylketonuria. *Neurosci Molar Front* [Internet] 2021 [citado 10/02/2023]; 14:787242. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35082602/>
10. Lowe TB, DeLuca J, Arnold G. Neurocognitive, neuropsychiatric, and neurological outcomes associated with phenylalanine hydroxylase deficiency: Assessment considerations for nurse practitioners. *JSPN* [Internet] 2021 [citado 18/02/2023]. 26(1):e12312 Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32956570/>
11. Wyse ATS, Dos Santos TM, Seminotti B, Leibnitz G. Insights from animal models on the pathophysiology of hyperphenylalaninemia: Role of mitochondrial dysfunction, oxidative stress and inflammation. *Mol Neurobiol.* [Internet] 2021. [citado 18/02/2023]; 58(6):2897–2909. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33550493/>
12. Rohde C, Thiele AG, Baerwald C, Ascherl RG, Lier D, Och U, et al. Preventing maternal phenylketonuria (PKU) syndrome: important factors to achieve good metabolic control throughout pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* [Internet] 2021 [citado 18/02/2023] 16(1):477 Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34794480/>
13. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* [Internet] 2017 [citado 18/02/2023]; 12(1):162. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639803/>
14. obrowolski SF, Phua YL, Sudano C, Spridik K, Zinn PO, Wang Y, et al. Phenylalanine hydroxylase deficient phenylketonuria comparative metabolomics identifies energy pathway disruption and oxidative stress. *Mol Genet Metab.* [Internet] 2021 [citado 21/02/2023]; 21:00686-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33846068/>
15. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Belanger Quintana A, Burlina U, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* [Internet] 2020 [citado 21/02/2023]; 15(1):171. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605583/>



16. Ilgaz F, Pinto A, Gökmen-Özel H, Rocha JC, van Dam E, Ahring K, et al. Long-Term Growth in Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. [Internet] 2019 [citado 21/02/2023]; 11(9):2070. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31484352/>
17. Yuskiv N, Potter BK, Stockler S, Ueda K, Giezen A, Cheng B, et al. Nutritional management of phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency in pediatric patients in Canada: a survey of dietitians' current practices. *Orphanet J Rare Dis*. [Internet] 2019 [citado 21/02/2023]; 14(1):7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30621767/>
18. Rajabi F, Rohr F, Wessel A, Martell L, Dobrowolski SF, Guldberg P, et al. Phenylalanine hydroxylase genotype-phenotype associations in the United States: A single center study. *Mol Genet Metab*. [Internet] 2019 [citado 21/02/2023]; 128(4):415-421 Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31623983/>
19. Zarabia Tenorio DA, Barba Guzmán CV. Fenilcetonuria: una actualización de la teoría. *Polo del Conocimiento* [Internet] 2021 [citado 23/02/2023]; 7(7):633-651. Disponible: <https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/4244>
20. Pérez García CG, Díaz Trelles R, Vega JB, Bao Y, Sablad M, Limphong P, et al. Development of an mRNA replacement therapy for phenylketonuria. *Mol Ther Nucleic Acids* [Internet] 2022 [citado 23/02/2023]; 28:87-98. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35356682/>

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA

**YER:** conceptualización, investigación, metodología, administración del proyecto, validación, redacción del borrador original, revisión, edición.

**SNL:** metodología, redacción-borrador original y edición.

**JAMF:** investigación, redacción-revisión y edición.

**AGP:** supervisión, validación y visualización de la versión final del artículo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los artículos de la Revista MedEst se comparten bajo los términos de la [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Email: [revmdest.mtz@infomed.sld.cu](mailto:revmdest.mtz@infomed.sld.cu) Sitio Web: [www.revmedest.sld.cu](http://www.revmedest.sld.cu)



Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## **FUENTES DE FINANCIACIÓN**

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

