



<https://doi.org/10.18233/apm.v47i3.3437>

Protocolo de atención para pacientes pediátricos con fenilcetonuria y otras hiperfenilalaninemias clínicamente significativas

Clinical Care Protocol for Pediatric Patients with Phenylketonuria and Other Clinically Significant Hyperphenylalaninemias.

Marcela Vela Amieva,^{1*} Miguel Ángel Alcántara Ortigoza,^{2*} Cynthia Fernández Lainez,¹ Sara Guillén López,¹ Lizbeth López Mejía,¹ Ariadna González del Ángel,² Liliana Fernández Hernández,² Bernardette Estandía Ortega,² Miriam Erandi Reyna Fabián,² Iván Rolando Rivera González,³ Carlos Agustín González Lozano,⁴ María José Pecero-Hidalgo,⁵ Amalia Guadalupe Bravo Lindoro,⁶ Mercedes Macías Parra⁷

Resumen

Las hiperfenilalaninemias (HPA) son errores innatos del metabolismo autosómico-recesivos causados por variantes patogénicas en el gen que codifica para la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) o por trastornos de la síntesis y reciclaje del cofactor enzimático tetrahidrobiopterina (BH4), esencial para la actividad de PAH y la síntesis de neurotransmisores. La fenilcetonuria (PKU) provoca acumulación de fenilalanina (Phe) y disminución de tirosina (Tyr) en sangre y daño neurológico progresivo e irreversible, cuando no se diagnostica y trata de manera oportuna. En México, esta entidad se detecta mediante el tamiz metabólico neonatal y su prevalencia estimada es de 1 caso afectado por cada 20,000 a 27,500 nacidos vivos. Clínicamente se clasifica en HPA leve, PKU moderada y PKU clásica según las concentraciones plasmáticas de Phe. Las HPA relacionadas a la deficiencia de BH4, causadas por alteraciones en las enzimas GTP-ciclohidrolasa I, 6-piruvoil-tetrahydropterina sintetasa o dihidropteridina reductasa, se asocian a síntomas neurológicos más graves cuyo tratamiento combina dieta restringida en Phe, suplementos de BH4 y administración de precursores de neurotransmisores. El diagnóstico oportuno y el inicio de la terapia en los primeros días de vida son fundamentales para prevenir discapacidad intelectual y mejorar el pronóstico funcional del paciente. La detección y atención de los pacientes con PKU es una acción que está considerada dentro de los Protocolos Nacionales de Atención Médica (PRONAM), específicamente en el PRONAM Primeros 1000 días de vida, cuyo objetivo es otorgar las mejores oportunidades diagnóstico-terapéuticas para la población mexicana y buscar un manejo equitativo e integral, de forma estandarizada en todo el sector salud. Este protocolo tiene como objetivo establecer los criterios clínicos, bioquímicos, moleculares y terapéuticos para la correcta atención integral de pacientes con PKU y otras HPA menos frecuentes, pero clínicamente significativas.

PALABRAS CLAVE: Tamiz neonatal; PKU; Fenilalanina; Prevención de la discapacidad.

Abstract

Hyperphenylalaninemias (HPA) are autosomal recessive inborn errors of metabolism caused by pathogenic variants in the gene coding the enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH) or by disorders in the synthesis and recycling of the enzymatic cofactor tetrahydrobiopterin (BH4), which is essential for PAH activity and neurotransmitter synthesis. If left undiagnosed and untreated, phenylketonuria (PKU) leads to accumulation of

¹ Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz

² Laboratorio de Biología Molecular

³ Centro de Investigación del Neurodesarrollo

⁴ Farmacia Hospitalaria

⁵ Subdirección Médica

⁶ Dirección Médica

⁷ Dirección General Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

*Ambos autores contribuyeron por igual al manuscrito.

Correspondencia

Cynthia Fernández Lainez
cfernandezl@pediatria.gob.mx

Este artículo debe citarse como: Vela-Amieva M, Alcántara-Ortigoza MA, Fernández-Lainez C, Guillén-López S, López-Mejía L, González-del Ángel A, Fernández-Hernández L, Estandía-Ortega B, Reyna-Fabián MR, Rivera-González IR, González-Lozano CA, Pecero-Hidalgo MJ, Bravo-Lindoro AG, Macías-Parra M. Protocolo de atención para pacientes pediátricos con fenilcetonuria y otras hiperfenilalaninemias clínicamente significativas. Acta Pediatr Mex 2026; 47: e34372.

phenylalanine (Phe), a decrease in tyrosine (Tyr) in the blood, as well as progressive and irreversible neurological damage. In Mexico, this condition is detected through newborn metabolic screening, and its estimated prevalence is 1 case per 20,000 to 27,500 live births. Clinically, it is classified as mild HPA, moderate PKU, and classic PKU according to plasma phenylalanine concentrations. The HPA related to BH4 deficiency, caused by alterations in the enzymes GTP-cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropteridine synthetase, or dihydropteridine reductase, are associated with more severe neurological symptoms. Treatment combines a Phe-restricted diet, BH4 supplementation, and administration of neurotransmitter precursors. Timely diagnosis and initiation of therapy in the first days of life are essential to prevent intellectual disability and improve the patient's functional prognosis. The detection and care of patients with PKU is included in the National Medical Care Protocols (PRONAM), specifically in the PRONAM First 1000 Days of Life program, which aims to provide the best diagnostic and therapeutic opportunities for the Mexican population across the entire health sector promoting equitable and comprehensive management. This protocol aims to establish clinical, biochemical, molecular and therapeutic criteria for the proper comprehensive care of patients with PKU and other less frequent, but clinically significant HPA.

KEYWORDS: Newborn screening; PKU, Phenylalanine; Disability prevention.

INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria (PKU, OMIM# 261600) constituye uno de los errores innatos del metabolismo (EIM) más paradigmáticos, ampliamente estudiado y utilizado como modelo de prevención en la medicina genética. Fue descrita por primera vez en 1934 por el médico noruego Asbjørn Følling, quien identificó una acumulación de ácido fenilpirúvico en la orina de dos hermanos con discapacidad intelectual grave, lo que permitió relacionar este hallazgo con una alteración en el metabolismo de la fenilalanina (Phe)¹. Desde entonces, la PKU se ha convertido en un referente para la evolución del diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias, pues ha marcado el inicio del tamiz metabólico neonatal y del concepto de “enfermedades tratables mediante la dieta”.

La PKU clásica es una enfermedad autosómica recesiva causada por genotipos bialélicos del gen codificante de la fenilalanina hidroxilasa o PAH (PAH, 12q23.3, OMIM *612349). Esta enzima cataliza la conversión hepática de Phe a tirosina (Tyr), un paso esencial en el metabolismo de los aminoácidos aromáticos. La reacción requiere de tetrahidrobiopterina (BH4), además de oxígeno y hierro como cofactores adicionales. La deficiencia de PAH resulta en la acumulación sistémica de Phe, especialmente en el cerebro, donde ejerce efectos neurotóxicos que afectan la mielinización, la síntesis de neurotransmisores y el desarrollo neurocognitivo².

La incidencia global de PKU varía ampliamente según la región geográfica y el perfil genético de la población. En Europa oscila entre 1:10 000 y 1:15 000 recién nacidos vivos, mientras que, en

algunos países de América Latina, como México, se estima en aproximadamente 1:20 000, aunque las cifras podrían estar subestimadas debido al subregistro o a la falta de cobertura universal del tamiz metabólico neonatal^{3,4}. El gen *PAH* presenta una amplia heterogeneidad alélica, con más de 3 000 variantes descritas a nivel mundial, muchas de las cuales están asociadas a grados variables de actividad enzimática residual y, por ende, responsables de una amplia gama fenotípica, que involucra formas clásicas graves hasta hiperfenilalaninemias (HPA) leves⁵.

La detección y atención de los pacientes con PKU se encuentra contemplada dentro de los Protocolos Nacionales de Atención Médica (PRONAM), específicamente en el PRONAM Primeros 1000 días de vida⁶, cuyo objetivo es otorgar las mejores oportunidades diagnóstico-terapéuticas para la población mexicana y promover un manejo equitativo, integral y estandarizado en todo el sector salud.

Gracias a la implementación del tamiz metabólico neonatal mediante diversas técnicas analíticas, hoy en día es posible identificar la enfermedad antes del inicio de los síntomas, lo que permite establecer un tratamiento de forma precoz y evitar el daño neurológico irreversible⁷. Esta intervención ha transformado radicalmente la historia natural de la enfermedad. Los individuos diagnosticados y tratados oportunamente pueden alcanzar un desarrollo físico y neurológico normal, siempre que se mantenga un adecuado control de los niveles plasmáticos de Phe⁸. No obstante, el tratamiento debe ser individualizado y monitoreado de forma continua, ya que incluso fluctuaciones moderadas en los niveles de Phe se asocian con deterioro de funciones ejecutivas, atención, regulación emocional y calidad de vida⁹.

El término “fenilcetonuria” engloba un conjunto de trastornos que cursan con HPA de causa diversa. La mayoría son secundarios a la

deficiencia de PAH, pero existen otras formas menos frecuentes que deben considerarse en el abordaje diagnóstico: deficiencias en la síntesis o regeneración de BH4 (como la deficiencia de GTP-ciclohidrolasa I, 6-piruvil-tetrahidropterina sintasa, o dihidropteridina reductasa), así como defectos en la chaperona molecular denominada DNAJC12, recientemente descrita como causa de HPA con respuesta a BH4 y manifestaciones neurológicas diversas incluyendo autismo, hiperactividad, retraso global progresivo del neurodesarrollo o parkinsonismo^{3,10,11}. Por lo tanto, el abordaje clínico de un recién nacido con tamiz metabólico positivo debe ser exhaustivo, incluyendo pruebas bioquímicas, análisis de pterinas, actividad de dihidropteridina reductasa (DHPR), y estudio genético molecular mediante secuenciación dirigida del gen *PAH* o paneles genéticos que analizan todos los genes asociados a HPA^{7,12}.

En el seguimiento de pacientes con PKU se ha evidenciado que no se trata únicamente de una enfermedad pediátrica, sino una condición crónica que requiere un manejo de por vida. El seguimiento a largo plazo ha demostrado que, aún en pacientes tratados desde el nacimiento, pueden persistir o emerger alteraciones cognitivas, afectivas y sociales en la adolescencia y la edad adulta¹³. La necesidad de mantener una dieta altamente restrictiva, el impacto en la vida social y familiar, la estigmatización y el desgaste emocional de los cuidadores, hacen imprescindible un modelo de atención integral, interdisciplinario y centrado en el paciente¹⁴. En este contexto, se han desarrollado nuevas opciones terapéuticas como el dihidrocloruro de sapropterina, sepiapterina (BH4 sintético) y la pegvaliase (enzima recombinante), que permiten flexibilizar la dieta, mejorar la adherencia y optimizar el control metabólico en pacientes seleccionados^{3,8,15}.

Dado que el pronóstico de los pacientes con PKU depende directamente del control metabólico

sostenido desde etapas tempranas de la vida, la construcción de protocolos de atención médica actualizados, accesibles y con sustento normativo resulta prioritaria en los sistemas de salud¹⁶.

OBJETIVOS DEL PROTOCOLO DE ATENCIÓN

Establecer y estandarizar los criterios clínicos, bioquímicos, moleculares y terapéuticos para la atención integral de pacientes con PKU y otras HPA clínicamente significativas, incluyendo las formas clásicas y variantes menos frecuentes. El documento se fundamenta en las guías clínicas más recientes de la *American College of Medical Genetics*⁸, la Sociedad Europea de EIM¹⁷, la base de datos *GeneReviews*, así como en las recomendaciones prácticas publicadas por la Asociación de la Región de Australasia de Errores Innatos del Metabolismo (ASIEM)¹⁴, para delinear un modelo de atención médica integral con énfasis en la detección oportuna, tratamiento personalizado, seguimiento multidisciplinario y prevención de complicaciones asociadas^{3,8}.

Entre los objetivos específicos del protocolo destacan: a) sistematizar los criterios diagnósticos actuales para PKU y HPA, b) establecer estrategias terapéuticas basadas en la mejor evidencia disponible, c) promover una vigilancia clínica, bioquímica y nutricional continua a lo largo de la vida y d) reducir la morbilidad, trastornos en el desarrollo, discapacidad intelectual y las complicaciones asociadas a la enfermedad, incluyendo sus formas secundarias, como el síndrome teratogénico por PKU materna¹².

METODOLOGÍA

Criterios de inclusión y exclusión

Se considerarán como candidatos a recibir seguimiento y tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría todos los recién nacidos con un resultado positivo en el tamiz metabólico neonatal

(Phe > 120 $\mu\text{mol/L}$ o 2 mg/dL)¹⁸. Asimismo, se incluirán individuos en edad pediátrica (desde recién nacidos hasta los 18 años) con un cuadro clínico compatible con PKU o con antecedentes familiares de la enfermedad, incluso si son asintomáticos al momento de la evaluación.

Se excluyen de este protocolo los pacientes con HPA transitoria, aquellos con niveles de Phe persistentemente <120 $\mu\text{mol/L}$ o 2 mg/dL, y quienes presenten estudios de pterinas y análisis genéticos sin alteraciones asociadas a EIM de la Phe³.

Clasificación de la enfermedad y codificación CIE-10

La clasificación tradicional de PKU se realiza con base en la concentración plasmática de Phe sin tratamiento. Esta incluye PKU clásica (>1200 $\mu\text{mol/L}$ o 20 mg/dL), PKU moderada (600-1200 $\mu\text{mol/L}$ o 10-20 mg/dL), PKU leve (360-600 $\mu\text{mol/L}$ o 6-10 mg/dL) e HPA leve (120-360 $\mu\text{mol/L}$ o 2-6 mg/dL). No obstante, en el contexto actual, en el que la mayoría de los pacientes se detectan tempranamente mediante el tamiz metabólico neonatal, esta clasificación presenta limitaciones clínicas, dado que el inicio precoz del tratamiento puede modificar la historia natural de la enfermedad e impedir la presentación completa del fenotipo metabólico³.

Por ello, se ha propuesto una clasificación funcional, que contempla la necesidad de tratamiento y la respuesta a cofactores como BH4. Este enfoque agrupa a los pacientes en: a) pacientes con HPA que no requieren tratamiento, b) pacientes respondedores a BH4 y c) pacientes no respondedores a BH4, quienes requieren manejo dietético estricto y/o terapias farmacológicas adicionales^{2,8}. En términos de codificación diagnóstica, la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión (CIE-10) establece el código E70.0 para los trastornos del metabolismo de aminoácidos aromáticos, E70.1 para PKU clásica y E70.2 para otros trastornos de la Phe y Tyr.

Complicaciones clínicas de la PKU

La PKU no tratada se asocia con discapacidad intelectual grave, microcefalia, epilepsia, espasticidad, trastornos del lenguaje y alteraciones conductuales. El daño neurológico es progresivo e irreversible si no se establece el tratamiento de manera oportuna². Incluso en pacientes que reciben tratamiento desde el nacimiento, se ha observado, problemas de aprendizaje, disfunción ejecutiva, ansiedad, depresión y trastornos del estado de ánimo, lo que evidencia la necesidad de un seguimiento continuo con un enfoque multidimensional⁸.

Una de las complicaciones más graves es el síndrome teratogénico por PKU materna, resultado del paso transplacentario de niveles tóxicos de Phe. Los hijos de madres con PKU con control metabólico inadecuado durante el embarazo presentan un alto riesgo de cardiopatías congénitas, microcefalia, bajo peso al nacer y discapacidad intelectual³. El *PKU Handbook* de ASIEM enfatiza también la relevancia del acompañamiento emocional, así como de las barreras sociales y los estigmas asociados a la enfermedad, los cuales deben ser abordados de manera sistemática para asegurar una atención integral¹⁴.

DIAGNÓSTICO DE PKU

El diagnóstico se inicia con el tamiz metabólico neonatal positivo por la detección de niveles elevados de Phe (>120 $\mu\text{mol/L}$ o 2 mg/dL) mediante la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) o inmunoensayos. Ante un resultado positivo es obligatorio realizar pruebas confirmatorias, que incluyen la cuantificación de aminoácidos plasmáticos (Phe y Tyr), el cálculo del cociente Phe/Tyr, así como el estudio de pterinas y la determinación de la actividad de DHPR. Esta evaluación integral permite el diagnóstico diferencial entre la deficiencia de PAH y los defectos en BH4⁸.

El análisis molecular del gen *PAH* identifica las variantes causales y contribuye a la predicción de la respuesta terapéutica a la sapropterina (BH4 sintético). En aquellos casos en los que no se identifican variantes patogénicas en *PAH* y persiste la sospecha clínica, debe ampliarse el estudio genético para identificar defectos en los genes relacionados a la síntesis o reciclaje de BH4 o en el gen *DNAJC12*, particularmente en pacientes con manifestaciones neurológicas graves o atípicas².

Es importante resaltar que el diagnóstico bioquímico, ya sea mediante la MS/MS o a través de la cuantificación de aminoácidos por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), y el estudio molecular pueden realizarse a cualquier edad, lo cual resulta especialmente útil en pacientes no detectados por tamiz neonatal o con diagnóstico tardío (**Cuadro 1, Figura 1**).

Es importante resaltar que, a pesar de que el tamiz metabólico neonatal para PKU es obligatorio en México, su cobertura aún no es universal y la eficiencia terminal del programa es limitada. Por lo tanto, en todo paciente que presente datos clínicos sugestivos, como retraso del neurodesarrollo, crisis convulsivas, hipopigmentación u otros signos neurológicos compatibles, debe descartarse la presencia de esta enfermedad (**Cuadro 1, Figura 2**).

Diagnóstico obligatorio de familiares afectados

Considerando que la PKU y las HPA relacionadas al gen *DNAJC12* o a defectos en la síntesis y reciclaje de BH4 son entidades monogénicas con herencia autosómica recesiva, es indispensable realizar el estudio de los hermanos de todos los pacientes con diagnóstico confirmado. Dicha evaluación debe incluir la cuantificación sanguínea de la Phe y Tyr, así como el cálculo del cociente Phe/Tyr. En caso de detectarse alteraciones en cualquiera de estos parámetros, deberá realizarse al estudio molecular correspondiente,

Cuadro 1. Modelo de atención en pacientes con PKU en el Instituto Nacional de Pediatría (continúa en la siguiente página)

Etapas de la atención	Intervenciones y manejo	Tratamiento nutricional y farmacológico	Observaciones e información relevante
<i>DETECCIÓN TEMPRANA</i>	El tamiz metabólico se debe practicar mediante la recolección de sangre en papel filtro para su procesamiento en los laboratorios definidos por la Secretaría de Salud. TODO resultado anormal (valores de fenilalanina mayores de 60 $\mu\text{mol/L}$ o 2 mg/dL y cociente Phe/Tyr > 3) debe ser confirmado mediante pruebas bioquímicas específicas.	Se debe iniciar tan pronto como el o los estudios confirmatorios demuestren la elevación de Phe, con disminución de Tyr, y elevación del cociente Phe/Tyr.	El tamiz metabólico neonatal para fenilcetonuria es una acción que está considerada dentro de los Protocolos Nacionales de Atención Médica (PRONAM), específicamente en el PRONAM Primeros 1000 días de vida[6]
<i>DETECCIÓN TARDÍA</i>	El personal de salud debe conocer los datos clínicos de la PKU para sospechar la enfermedad en aquellos individuos que no tuvieron acceso al tamiz metabólico neonatal o que fueron falsos negativos del mismo. La fenilcetonuria (PKU) provoca una acumulación tóxica de Phe en sangre y tejidos, especialmente en el sistema nervioso central. En ausencia de tratamiento, los pacientes pueden presentar retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual grave, microcefalia, convulsiones, trastornos del comportamiento, eccema, vómito recurrente, hipopigmentación cutánea y capilar y un olor corporal característico a "humedad o moho" debido a la excreción de fenilacetato.	Se debe iniciar tan pronto como los estudios confirmatorios demuestren la elevación de Phe, con disminución de Tyr, y elevación del cociente Phe/Tyr.	El paciente con detección tardía de la PKU, y que ya presenta datos clínicos graves, principalmente a nivel del sistema nervioso central, se considera como una falla del sistema de tamiz. Estos casos deben recibir atención y tratamiento inmediato, con el objetivo de atenuar el daño neurológico y canalizarlos a los servicios respectivos para rehabilitarlos.
<i>CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</i>	Se realiza mediante: 1. Cuantificación de Phe, Tyr y por el cálculo del cociente Phe/Tyr mediante los siguientes métodos: espectrometría de masas en tándem o cromatografía de líquidos de alta resolución. 2. Estudio de biología molecular (secuenciación Sanger) del gen <i>PAH</i> y si es negativo, analizar los genes involucrados en el metabolismo de BH4.	Todo caso confirmado debe recibir tratamiento.	Es obligatorio hacer el diagnóstico diferencial mediante estudio bioquímico y/o molecular, para descartar los defectos del metabolismo de BH4, que son las formas más graves de la PKU y cuyo tratamiento es distinto a la deficiencia de PAH.

Cuadro 1. Modelo de atención en pacientes con PKU en el Instituto Nacional de Pediatría (continúa en la siguiente página)

Etapas de la atención	Intervenciones y manejo	Tratamiento nutricional y farmacológico	Observaciones e información relevante
<i>TRATAMIENTO</i>	<p>Todo paciente confirmado con PKU o con defectos del metabolismo de BH4 debe recibir vigilancia y tratamiento.</p>	<p>Inicio inmediato de tratamiento, de acuerdo con la clasificación genética de la enfermedad, la edad y las circunstancias clínicas y el estado nutricional. El tratamiento puede ser único o combinado, según cada caso.</p> <p>Recién nacido con deficiencia de PAH o defecto de BH4: Fórmula de inicio libre de fenilalanina, clave CNIS* 010.000.5400.00</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente con deficiencia de PAH o defecto de BH4, desnutrido de 0-18 años: Fórmula de inicio libre de fenilalanina, clave CNIS* 010.000.5400.00 • Paciente con deficiencia de PAH o defecto de BH4, de cualquier edad: Fórmula de seguimiento libre de fenilalanina, clave CNIS* 010.000.5401.00 • Paciente con deficiencia de BH4, de 0-18 años: Dihidrocloruro de sapropterina, clave CNIS* 010.000.7010.01 • Paciente con deficiencia de PAH, con genotipo respondedor a Sapropterina de 0-18 años: Dihidrocloruro de sapropterina, clave CNIS* 010.000.7010.01. <p>Todos los pacientes requieren suplementación con: vitaminas y minerales (libres de aspartame). Hierro, zinc y selenio (libres de aspartame).</p> <p>Los pacientes con defectos de BH4, requieren: L-DOPA/Carbidopa (clave CNIS* 040.000.2654.00); Ácido fólico (clave CNIS* 010.000.5233.00) y 5-hidroxitriptofano. (sin clave).</p> <p>Los pacientes con genotipo respondedor pueden recibir tratamiento farmacológico con sepiapterina. Estimulación temprana, intervención del desarrollo neuropsicológico o apoyos psicopedagógicos, si se establecen como necesarios.</p>	<p>Es importante resaltar que todos los pacientes deben recibir, además del tratamiento nutricional, suplementación de vitaminas y minerales, las cuales no deben contener aspartame como edulcorante, puesto que dicha sustancia contiene fenilalanina en su formulación.</p> <p>El tratamiento nutricional debe ser indicado y vigilado por nutriólogos expertos en errores innatos del metabolismo, puesto que las fórmulas metabólicas mal utilizadas pueden causar desnutrición severa.</p> <p>El tratamiento suele ser CAMBIANTE o DINÁMICO, es decir debe adaptarse a las circunstancias clínicas y curva de desarrollo y crecimiento de cada individuo.</p> <p>También es importante enfatizar que, en los recién nacidos y lactantes con PKU, la lactancia materna puede permitirse, siempre y cuando se acompañe de fórmula metabólica especializada o del tratamiento farmacológico correspondiente.</p>
<i>SEGUIMIENTO</i>	<p>El objetivo del tratamiento (nutricional, farmacológico o combinado), es mantener los niveles de Phe por debajo de 360 µmol/litro o 6 mg/dL.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dependiendo de la edad, la toma de muestra para control de las concentraciones sanguíneas de Phe y Tyr, deberán ser semanales, mensuales, trimestrales o semestrales. 2. El seguimiento nutricional se hará en concordancia con la toma de muestra de cada paciente. 3. Para cada consulta nutricional, es obligatorio que los padres o tutores realicen el recordatorio nutricional de tres días. 4. Evaluaciones del neurodesarrollo y neuropsicológicas. Cada 4 a 6 meses los primeros 1000 días de vida y cada año a partir del tercer año. 	<p>Todas las familias deben recibir asesoramiento genético profesional y los hermanos (mayores o menores) deben ser estudiados bioquímica y genotípicamente.</p>

Cuadro 1. Modelo de atención en pacientes con PKU en el Instituto Nacional de Pediatría

Etapas de la atención	Intervenciones y manejo	Tratamiento nutricional y farmacológico	Observaciones e información relevante
<i>CRITERIOS DE ALTA</i>	Por mayoría de edad	Al ser una condición genética, hasta el momento no existe un tratamiento curativo, sólo un adecuado control, por lo cual el tratamiento debe ser de por vida.	El tratamiento y seguimiento deben mantenerse de manera permanente. Es de especial relevancia hacer un seguimiento estrecho en aquellas mujeres con PKU que deseen embarazarse, o que ya estén cursando con algún embarazo

*CNIS = Compendio Nacional de Insumos para la Salud [18].

de acuerdo con los algoritmos diagnósticos establecidos. Este aspecto es particularmente relevante, ya que los insumos necesarios para estos estudios de extensión familiar deben contemplarse explícitamente como parte integral del protocolo de atención, a fin de garantizar la detección temprana de casos adicionales y el tratamiento oportuno.

Adicionalmente, todas las familias con al menos un integrante afectado con HPA deben recibir asesoramiento genético formal, impartido por profesionales especialistas en Genética Médica con experiencia en EIM, con el objetivo de informar sobre el patrón de herencia, el riesgo de recurrencia manejo médico disponible y opciones de diagnóstico prenatal/preimplantación.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PKU debe instaurarse de manera urgente, de preferencia antes del décimo día de vida, particularmente en lactantes con niveles de Phe $>360 \mu\text{mol/L}$ o 6 mg/dL , con el objetivo de prevenir el daño neurológico irreversible que puede desarrollarse en ausencia de un adecuado control metabólico⁸. La piedra angular del tratamiento continúa siendo la dieta restringida en Phe, la cual requiere una supervisión médica y nutricional especializada, así como el

uso continuo de fórmulas metabólicas libres de este aminoácido.

Estas fórmulas, también denominadas sustitutos proteicos o alimentos médicos, son fundamentales para cubrir los requerimientos de proteína, energía, micronutrientes y aminoácidos esenciales, sin aportar Phe. En México, estas fórmulas se encuentran normadas en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud (CNIS)¹⁸ bajo la clave CNIS 010.000.5400.00 correspondiente a la fórmula de inicio (lactantes menores de 12 meses) y la clave CNIS 010.000.5401.00 correspondiente a la fórmula de seguimiento (niños mayores de un año y adultos).

Adicionalmente, cuando está indicado, se recomienda la suplementación con Tyr, la cual se convierte en un aminoácido esencial en estos pacientes debido a su deficiente síntesis endógena por la inactividad de la enzima PAH². Cabe destacar que, debido a que el cálculo de la fórmula metabólica tiene como objetivo principal cubrir los requerimientos proteicos, su indicación puede ajustarse a las necesidades clínicas individuales de cada paciente, independientemente de la edad cronológica.

En este contexto, por ejemplo, en pacientes con desnutrición, la fórmula libre de Phe de inicio

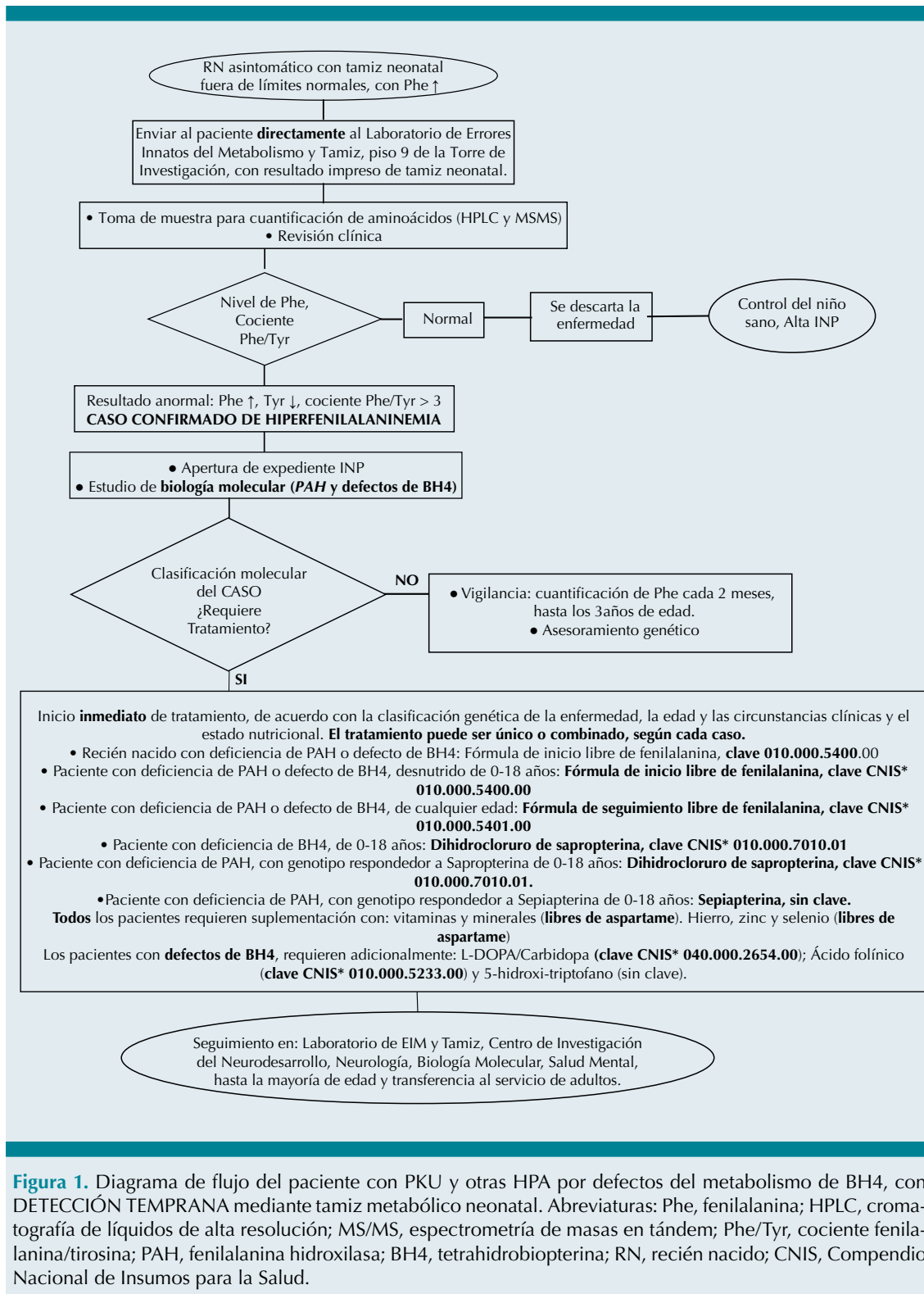


Figura 1. Diagrama de flujo del paciente con PKU y otras HPA por defectos del metabolismo de BH4, con DETECCIÓN TEMPRANA mediante tamiz metabólico neonatal. Abreviaturas: Phe, fenilalanina; HPLC, cromatografía de líquidos de alta resolución; MS/MS, espectrometría de masas en tándem; Phe/Tyr, cociente fenilalanina/tirosina; PAH, fenilalanina hidroxilasa; BH4, tetrahydrobiopterina; RN, recién nacido; CNIS, Compendio Nacional de Insumos para la Salud.

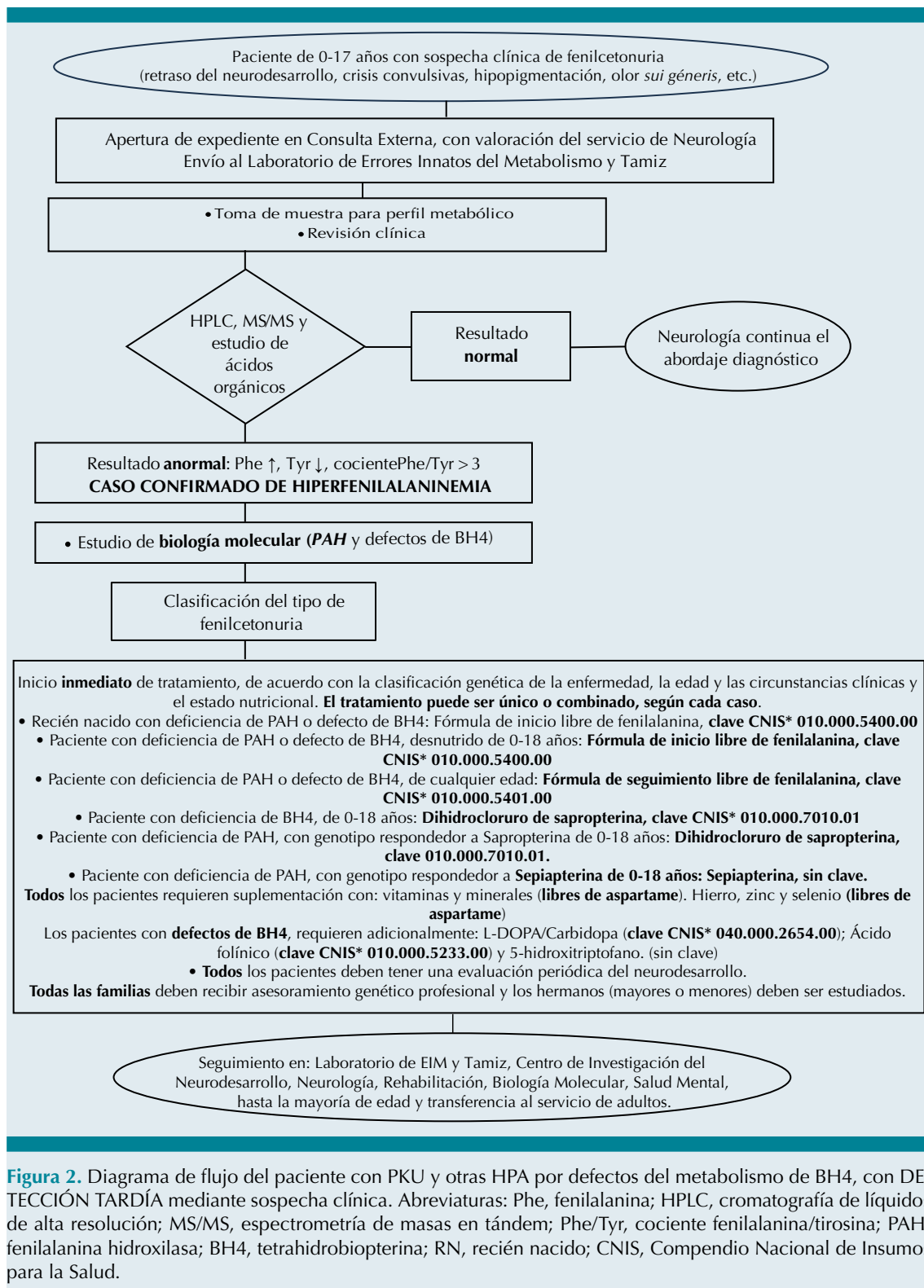


Figura 2. Diagrama de flujo del paciente con PKU y otras HPA por defectos del metabolismo de BH4, con DETECCIÓN TARDÍA mediante sospecha clínica. Abreviaturas: Phe, fenilalanina; HPLC, cromatografía de líquidos de alta resolución; MS/MS, espectrometría de masas en tándem; Phe/Tyr, cociente fenilalanina/tirosina; PAH, fenilalanina hidroxilasa; BH4, tetrahidrobiopterina; RN, recién nacido; CNIS, Compendio Nacional de Insumos para la Salud.

(clave CNIS 010.000.5400.00) puede resultar más apropiada incluso en pacientes mayores de un año, ya que proporciona un mayor aporte energético manteniendo un contenido proteico equivalente al de la fórmula de seguimiento; por el contrario, en pacientes con sobrepeso u obesidad, la fórmula de seguimiento libre de Phe (clave CNIS 010.000.5401.00) puede ser más adecuada incluso en menores de un año, siempre bajo supervisión especializada¹⁹.

El cumplimiento estricto de la dieta ha demostrado eficacia en la prevención del retraso cognitivo y el deterioro neurológico; sin embargo, implica una carga económica, social y emocional considerable para los pacientes y sus familias, especialmente en etapas como la adolescencia, el embarazo o la vida adulta. Asimismo, el tratamiento dietético convencional conlleva un riesgo de desnutrición proteica y deficiencias micro nutricionales si no se supervisa adecuadamente, además de afectar negativamente la calidad de vida debido a la restricción social y emocional asociada con la vigilancia constante de la alimentación. Una alternativa nutricional para mejorar la adherencia al tratamiento dietético es el glicomacropéptido (GMP), una proteína derivada del suero lácteo que se caracteriza por su contenido naturalmente bajo de Phe. Esta propiedad permite su utilización como fuente proteica en el manejo nutricional de la PKU. Al tratarse de una proteína intacta, el GMP ofrece ventajas relevantes frente a las fórmulas de aminoácidos libres, especialmente en términos de palatabilidad. No obstante, su empleo requiere un control dietético individualizado, dado que contiene trazas residuales de Phe²⁰. Cabe mencionar que en México el GMP no está disponible y no hay ninguna empresa que lo oferte.

Las guías de práctica clínica actuales para las HPA recomiendan el uso de tratamientos farmacológicos, los cuales en algunas ocasiones pueden convertirse en la primera línea terapéutica.

Entre las principales opciones farmacológicas actuales se encuentra el dihidrocloruro de sapropterina (BH4 sintético, Kuvan®), incluido en el CNIS¹⁸ con la clave 010.000.7010.01, ha emergido como una opción terapéutica innovadora y altamente beneficiosa. La sapropterina actúa como cofactor farmacológico que estabiliza y aumenta la actividad residual de la PAH en pacientes con variantes genéticas patogénicas que son respondedores a BH4.

Diversos estudios han demostrado que entre el 20 y el 50% de los pacientes con PKU presentan algún grado de respuesta a la sapropterina, definida como una disminución $\geq 30\%$ en los niveles plasmáticos de Phe tras una prueba de carga [21]. En estos casos, el uso sostenido de sapropterina no solo permite incrementar la tolerancia a proteínas naturales en la dieta, sino que también puede reducir la dependencia de las fórmulas especializadas y ampliar las opciones alimenticias del paciente [3] lo que se traduce en una mejora sustancial en la calidad de vida, mayor adherencia terapéutica, mejor desarrollo psicosocial y reducción del estrés familiar asociado al tratamiento convencional.

Desde el punto de vista clínico, la sapropterina facilita el control metabólico sostenido, reduce las oscilaciones de Phe plasmática y permite un mejor cumplimiento terapéutico en pacientes que previamente presentaban dificultades con la dieta. Además, puede ser de particular utilidad en situaciones de mayor riesgo metabólico, como el embarazo, donde el control estricto de Phe es fundamental para prevenir las complicaciones del síndrome teratogénico por PKU materna^{22,23}. En niños pequeños, su introducción temprana en pacientes respondedores puede permitir una mayor flexibilidad dietética durante las etapas críticas del neurodesarrollo²⁴.

Recientemente se ha demostrado la efectividad del uso de sepiapterina para reducir los niveles plasmáticos de Phe²⁵. La sepiapterina es un

compuesto pterínico que actúa como precursor directo de la tetrahidrobiopterina (BH_4), y simultáneamente, como chaperona de la enzima PAH²⁵. Este fármaco podrá integrarse en el futuro como una nueva opción terapéutica de administración oral para las personas con PKU, conforme se consolide la evidencia clínica y regulatoria disponible.

Desde una perspectiva de salud pública, la sapropterina y la sepiapterina representan un avance relevante en términos de equidad terapéutica, al contribuir a disminuir las disparidades generadas por factores socioeconómicos, culturales o geográficos que afectan la capacidad de las familias para seguir una dieta restringida. No obstante, su indicación debe ser precisa, individualizada y basada en la evaluación clínica, bioquímica y genética de cada paciente, con especial énfasis en el estudio genotípico que permite predecir la respuesta a estos fármacos. Para ello, es indispensable implementar protocolos estandarizados de prueba de respuesta y garantizar el acceso equitativo a estos medicamentos en los sistemas públicos de salud.

En conjunto, tanto las fórmulas metabólicas como los tratamientos farmacológicos, incluyendo la sapropterina y la sepiapterina, constituyen pilares fundamentales en el abordaje moderno de la PKU. Lejos de ser tratamientos excluyentes, deben considerarse opciones complementarias, adaptadas al perfil metabólico y las necesidades individuales de cada paciente. La combinación de ambas estrategias, guiada por un equipo interdisciplinario, permite alcanzar un óptimo control bioquímico y mejorar significativamente los desenlaces clínicos, cognitivos y sociales a lo largo de la vida.

En adolescentes y adultos con formas graves o con control metabólico inadecuado, existe además la opción del uso de inyecciones subcutáneas de pegvaliase (enzima fenilalanina amonio liasa recombinante)²⁶, la cual se encuentra aprobada

en algunos países, aunque se requiere tomar en cuenta algunas consideraciones de tipo inmunológico y farmacovigilancia estrecha.

SEGUIMIENTO

El seguimiento clínico y bioquímico debe ser intensivo durante los primeros años de vida y mantenerse de forma continua a lo largo de toda la vida. Se recomienda un monitoreo semanal o quincenal en lactantes, mensual en preescolares, bimensual en escolares y trimestral en adolescentes y adultos de acuerdo con las guías internacionales actuales³.

Además del control periódico de los niveles plasmáticos Phe y Tyr, debe realizarse una evaluación integral que incluya el neurodesarrollo con pruebas de desarrollo, desarrollo neurológico en los primeros 1000 días de vida a las que se agreguen pruebas neuropsicológicas a partir del tercer año. Al igual la salud mental, el estado nutricional, el crecimiento, habilidades parentales para cuidado y la adherencia al tratamiento. El abordaje debe ser interdisciplinario, involucrando a nutriólogos, psicólogos, neurólogos, pediatras y especialistas en genética médica, con el objetivo de atender de manera integral las necesidades del paciente¹⁴. Adicionalmente, todas las familias deben ser orientadas para estimular el desarrollo y en los casos en que se observen alteraciones, deben recibir asesoría para intervención temprana integral del neurodesarrollo o intervenciones neuropsicológicas o apoyos psicoeducativos según corresponda^{27,28}.

La transición de la atención pediátrica a la atención en la edad adulta requiere estrategias estructuradas, acompañamiento emocional y continuidad terapéutica. En esta etapa, debe promoverse la autonomía del progresiva del paciente, el uso de aplicaciones de monitoreo dietético, la participación en grupos de apoyo y acceso al asesoramiento genético, especialmente para las mujeres en edad reproductiva.

En mujeres embarazadas con PKU, el seguimiento debe enfocarse en mantener niveles plasmáticos de Phe entre 120 y 360 $\mu\text{mol/L}$ o 2 y 6 mg/dL, desde el periodo preconcepcional y durante todo el embarazo, con el fin de prevenir malformaciones congénitas y otras complicaciones asociadas al síndrome teratogénico por PKU materna⁸.

REGISTRO DE LOS CASOS

Todo paciente con HPA deberá contar con un registro institucional obligatorio, el cual deberá incluir los datos clínicos, bioquímicos, genéticos y demográficos básicos, previamente establecidos, para el adecuado análisis epidemiológico de los casos, así como para la planeación y asignación eficiente del presupuesto necesario para la atención de los pacientes. Un requisito indispensable para la incorporación y permanencia en dicho registro es la disponibilidad del estudio genético, el cual permite definir con precisión el tipo de HPA correspondiente y en algunos casos predecir la respuesta a terapias farmacológicas específicas, como los cofactores de BH4 u otras estrategias terapéuticas emergentes.

CONCLUSIÓN

La PKU y otras HPA constituyen un modelo ejemplar de medicina preventiva y de precisión en el abordaje de enfermedades raras. El diagnóstico temprano mediante tamiz metabólico neonatal, el tratamiento individualizado y el seguimiento multidisciplinario han permitido modificar de forma radical el pronóstico de los pacientes. No obstante, persisten desafíos importantes relacionados con el acceso oportuno y continuo a fórmulas metabólicas, la adherencia al tratamiento a largo plazo, las dificultades psicosociales y la transición efectiva de la atención pediátrica a la atención adulta.

La disponibilidad de terapias como las fórmulas médicas libres de fenilalanina, así como

de tratamientos farmacológicos tales como la sapropterina y la sepiapterina, en conjunto con la evaluación genética, el uso de herramientas tecnológicas para el monitoreo, y la atención integral por equipos especializados, constituyen herramientas claves en la atención moderna de la PKU.

Este protocolo resalta la importancia de un abordaje estructurado, humanizado y basado en la mejor evidencia científica disponible para garantizar el bienestar integral y la calidad de vida de las personas con PKU y otras HPA clínicamente significativas. Así mismo, subraya la necesidad de una planeación financiera adecuada y sostenible, como componente esencial para asegurar la implementación efectiva, equitativa y continua de las estrategias diagnósticas y terapéuticas propuestas.

REFERENCIAS

1. Christ, S.E. Asbjorn Folling and the Discovery of Phenylketonuria. *Journal of the History of the Neurosciences* 2003, 12, 44–54.
2. Arnold, G.; Vockley, J. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In *GeneReviews*, Adam, M.P., Feldman, J., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W., Amemiya, A., Eds.; University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA), 2025.
3. Van Wegberg, A.; MacDonald, A.; Ahring, K.; Bélanger-Quintana, A.; Beblo, S.; Blau, N.; Bosch, A.; Burlina, A.; Campistol, J.; Coşkun, T. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision. *Molecular Genetics and Metabolism* 2025, 145, 109125.
4. Vela-Amieva, M.; Ibarra-González, I.; del Alba Herrera-Pérez, L.; Caamal-Parra, G.; Belmont-Martínez, L.; García-Flores, E.P. Epidemiología de la fenilcetonuria obtenida mediante tamiz neonatal. *Acta Pediátrica de México* 2019, 39, 25–34.
5. Blau, N. BIOPKU data base. Available online: <http://www.biopku.org> (accessed on 03292922).
6. Salud, S.d. PRONAM Primeros 1000 días de vida. Available online: <https://pronamsalud.csg.gob.mx/pronam-primeros-1000-dias.pdf> (accessed on February 20th 2026).
7. van Spronsen, F.J.; Blau, N.; Harding, C.; Burlina, A.; Longo, N.; Bosch, A.M. Phenylketonuria. *Nature Reviews Disease Primers* 2021, 7, 1–19.
8. Smith, W.E.; Berry, S.A.; Bloom, K.; Brown, C.; Burton,

- B.K.; Demarest, O.M.; Jenkins, G.P.; Malinowski, J.; McBride, K.L.; Mroczkowski, H.J. Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* **2025**, *27*, 101289.
9. MacLeod, E.L.; Ney, D.M. Nutritional management of phenylketonuria. *Annales Nestlé (English ed.)* **2010**, *68*, 58–69.
 10. Blau, N. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria and tetrahydrobiopterin deficiency. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* **2010**, *5*, 483–494.
 11. Fino, E.; Barbato, A.; Scaturro, G.M.; Procopio, E.; Balestrini, S. DNAJC12 deficiency: Mild hyperphenylalaninemia and neurological impairment in two siblings. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* **2023**, *37*, 101008.
 12. Opladen, T.; López-Laso, E.; Cortès-Saladelfont, E.; Pearson, T.S.; Sivri, H.S.; Yildiz, Y.; Assmann, B.; Kurian, M.A.; Leuzzi, V.; Heales, S. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Orphanet journal of rare diseases* **2020**, *15*, 1–30.
 13. Jahja, R.; van Spronsen, F.J.; De Sonnevile, L.M.; van der Meere, J.J.; Bosch, A.M.; Hollak, C.E.; Rubio-Gozalbo, M.E.; Brouwers, M.C.; Hofstede, F.C.; de Vries, M.C. Long-term follow-up of cognition and mental health in adult phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Behavior genetics* **2017**, *47*, 486–497.
 14. (ASIEM), A.S.f.l.E.o.M. *The PKU handbook*; Australasian Society for Inborn Errors of Metabolism (ASIEM): Alexandria, New Zeland, 2020.
 15. Levy, H.L.; Milanowski, A.; Chakrapani, A.; Cleary, M.; Lee, P.; Trefz, F.K.; Whitley, C.B.; Feillet, F.; Feigenbaum, A.S.; Bechuk, J.D.; et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *The Lancet* **2007**, *370*, 504–510, doi:10.1016/S0140-6736(07)61234-3.
 16. Verduci, E.; Tosi, M.; Zuvadelli, J.; Giorda, S.; Biasucci, G.; Leuzzi, V.; Spada, M.; Burlina, A.; Dionisi Vici, C. The First 1000 Days of PKU: A Narrative Review of Maternal PKU and Early Life Management After Positive Newborn Screening. *Nutrients* **2026**, *18*, 199.
 17. MacDonald, A.; van Wegberg, A.M.J.; Ahring, K.; Beblo, S.; Bélanger-Quintana, A.; Burlina, A.; Campistol, J.; Coşkun, T.; Feillet, F.; Gizewska, M.; et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **2020**, *15*, 171, doi:10.1186/s13023-020-01391-y.
 18. General, C.d.S. Compendio Nacional de Insumos para la Salud. Available online: <https://www.gob.mx/csg/articulos/compendio-nacional-de-insumos-para-la-salud-367182> (accessed on
 19. López-Mejía, L.; Guillén-López, S.; Vela-Amieva, M. Metabolic formulas for phenylketonuric patients available in Mexico. *Boletín médico del Hospital Infantil de México* **2021**, *78*, 612–620.
 20. Daly, A.; Pinto, A.; Evans, S.; MacDonald, A. Glycomacropeptide in PKU—Does It Live Up to Its Potential? *Nutrients* **2022**, *14*, 807.
 21. Yilmaz Nas, O.; Ashmore, C.; Gama, M.I.; Daly, A.; Evans, S.; Pinto, A.; Ozdogan, Y.; MacDonald, A. Two-Year Outcomes of Sapropterin Treatment in Children with Phenylketonuria: A Longitudinal Observational Study of Metabolic, Dietary, and Psychosocial Effects. *Nutrients* **2026**, *18*, 446.
 22. Grange, D.K.; Hillman, R.E.; Burton, B.K.; Yano, S.; Vockley, J.; Fong, C.-T.; Hunt, J.; Mahoney, J.J.; Cohen-Pfeffer, J.L. Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: An interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Molecular Genetics and Metabolism* **2014**, *112*, 9–16, doi:<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.02.016>.
 23. Leone, G.; Meli, C.; Falsaperla, R.; Gullo, F.; Licciardello, L.; La Spina, L.; Messina, M.; Lo Bianco, M.; Sapuppo, A.; Pappalardo, M.G.; et al. Maternal Phenylketonuria and Offspring Outcome: A Retrospective Study with a Systematic Review of the Literature. *Nutrients* **2025**, *17*, 678.
 24. Lichter-Konecki, U.; Vockley, J. Phenylketonuria: Current Treatments and Future Developments. *Drugs* **2019**, *79*, 495–500, doi:10.1007/s40265-019-01079-z.
 25. Muntau, A.C.; Gallagher, S.; Lah, M.; Belanger-Quintana, A.; Longo, N. Sapiapterin as a treatment for people living with phenylketonuria: a plain language summary of the APHENITY trial. *Journal of Comparative Effectiveness Research* **2026**, *15*, e250116.
 26. Hollander, S.; Valli, B.; Vučko, E.; Lah, M.; Sanchez-Valle, A.; Murray, B.M.; Kritzer, A.; Sacharow, S. Pegvaliase Treatment for Adolescents With Phenylketonuria: A Multi-Site Study. *JIMD reports* **2026**, *67*, e70070.
 27. van Spronsen, F.J.; van Wegberg, A.M.J.; Ahring, K.; Bélanger-Quintana, A.; Blau, N.; Bosch, A.M.; Burlina, A.; Campistol, J.; Feillet, F.; Gizewska, M.; et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* **2017**, *5*, 743–756, doi:10.1016/S2213-8587(16)30320-5.
 28. Azevedo Soares, C.; Ferreira Almeida, M.; Soares, G.; Tkachenko, N.; Fortuna, A.M.; Carmona, C. Predicting factors of neurodevelopmental performance in children with phenylketonuria. *American Journal of Medical Genetics Part A* **2023**, *191*, 1525–1529.