



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“FENILCETONURIA CLÁSICA EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS EN LA CIUDAD DE CUENCA -  
ECUADOR. SERIE DE CASOS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: MARÍA GABRIELA TELLO HERRERA**

**DIRECTOR: DRA. MARÍA JOSÉ ALARCÓN FLORES**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“FENILCETONURIA CLÁSICA EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS EN LA CIUDAD DE CUENCA -  
ECUADOR. SERIE DE CASOS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: MARÍA GABRIELA TELLO HERRERA**

**DIRECTOR: DRA. MARÍA JOSÉ ALARCÓN FLORES**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**María Gabriela Tello Herrera** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106459043**. Declaro ser el autor de la obra: **“Fenilcetonuria Clásica en pacientes pediátricos en la ciudad de Cuenca-Ecuador. Serie de casos.”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **30 de enero de 2024**

F: 

**María Gabriela Tello Herrera**  
C.I. **0106459043**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **"FENILCETONURIA CLÁSICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN LA CIUDAD DE CUENCA-ECUADOR. SERIE DE CASOS."** realizado por **TELLO HERRERA, MARÍA GABRIELA** con documento de identidad No. **0106459043**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 30 de enero de 2024



F: .....

**Dra. María José Alarcón Flores**  
**DIRECTOR / TUTOR**

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a mis padres, Luis Felipe Tello Vega y María Isabel Herrera Jaramillo, cuyo amor incondicional y sacrificios han sido la base sobre la cual he construido mi educación. Su constante apoyo y confianza han sido mi mayor impulso.

A mi familia, quienes han sido pilares fundamentales, brindándome aliento, comprensión y momentos de distracción necesarios para mantener el equilibrio.

A mi estrella, Sirius, por iluminar mi camino en esta investigación, recordándome siempre que incluso en las noches más oscuras, la luz de la inspiración y el conocimiento nunca se apaga.

Finalmente, a mis amigos que han sido parte de mi vida y han contribuido a este logro. Su influencia ha dejado una huella indeleble en mi corazón.

## **AGRADECIMIENTO**

Primeramente, quiero agradecer a Dios y a mis padres, por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida. Su presencia ha sido crucial no solo en los momentos de éxito, sino también durante las adversidades que me han brindado valiosas lecciones.

A mis profesores y mentores, cuya sabiduría y orientación han sido fuentes de inspiración. Gracias por desafiarme a superar mis límites y por impartir conocimientos que han enriquecido mi perspectiva. Este logro no solo representa el resultado de mi trabajo académico, sino también un testimonio de mi capacidad para establecer metas, comprometerme con ellas y llevarlas a cabo con éxito.

A mi persona, por la paciencia, dedicación y fe en el proceso. Este logro es un recordatorio tangible de mi capacidad para superar adversidades y alcanzar metas ambiciosas.

Con gratitud y orgullo,

María Gabriela Tello Herrera

## RESUMEN

**Antecedentes:** La fenilcetonuria ha sido un paradigma de las enfermedades metabólicas hereditarias; además es la primera que permitió hallar la explicación bioquímica del retraso mental. Es un tipo de trastorno metabólico innato asociado a los aminoácidos, causado por una falla de la fenilalanina hidroxilasa hepática, provocando en el paciente un daño irreversible de las células nerviosas y un retraso global del desarrollo por una acumulación de proteínas en los tejidos. Este es un trastorno que se debe identificar de manera precoz para un manejo adecuado dentro de los primeros 28 días de vida. **Casos clínicos:** La presente serie de casos expondrá a cuatro pacientes pediátricos entre los 0 a 5 años, que presentaron un diagnóstico de fenilcetonuria clásica en la ciudad de Cuenca-Ecuador, los cuales fueron diagnosticados mediante el tamizaje metabólico neonatal con lo que se consiguió administrar un tratamiento oportuno para esta patología. **Conclusiones:** El diagnóstico precoz y el adecuado control metabólico a través del tratamiento, principalmente dietético-nutricional, es crucial para retrasar las complicaciones y aumentar la esperanza de vida en los pacientes con fenilcetonuria.

**Palabras clave:** Fenilalanina, Fenilcetonurias, Pediatría, Tamizaje Neonatal, Tratamiento.

## **ABSTRACT**

**Background:** Phenylketonuria has been a paradigm of hereditary metabolic diseases; it is also the first one that allowed finding the biochemical explanation of mental retardation. It is a type of innate metabolic disorder associated with amino acids, caused by a failure of hepatic phenylalanine hydroxylase, causing in the patient irreversible damage to nerve cells and an overall developmental delay due to an accumulation of proteins in the tissues. This is a disorder that should be identified early for proper management within the first 28 days of life. **Clinical cases:** The present case series will expose four pediatric patients between the ages of 0 to 5 years, who presented a diagnosis of classic phenylketonuria in the city of Cuenca-Ecuador, which were diagnosed through neonatal metabolic screening with which it was possible to administer timely treatment for this pathology. **Conclusions:** Early diagnosis and adequate metabolic control through treatment, mainly dietary-nutritional, is crucial to delay complications and increase life expectancy in patients with phenylketonuria.

**Key words:** Neonatal Screening, Pediatrics, Phenylalanine, Phenylketonuria, Treatment.

## ÍNDICE

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTO.....	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
ÍNDICE.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
REPORTE DE CASOS.....	11
CASO 1.....	11
CASO 2.....	13
CASO 3.....	14
CASO 4.....	16
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	23
CONFLICTO DE INTERESES.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24
GLOSARIO.....	27
ANEXOS.....	28

## INTRODUCCIÓN

El Ministerio de Salud Pública, como rector del sistema Nacional de Salud en el Ecuador, ha implementado el Tamizaje metabólico neonatal en el año 2011, detectando de forma precoz cuatro enfermedades congénitas: hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia y fenilcetonuria, evidenciándose esta última como el trastorno metabólico hereditario más frecuente. La fenilcetonuria pertenece al grupo de enfermedades de etiología genética con patrón de herencia autosómica recesiva poco frecuente del metabolismo de los aminoácidos, en la cual se ve afectado el metabolismo de la fenilalanina, de manera que, si no se trata, puede causar complicaciones como alteraciones en el coeficiente intelectual (1–5).

El diagnóstico precoz de la fenilcetonuria antes del primer mes de vida es crucial, para poder controlar la hiperfenilalaninemia con una dieta restringida en fenilalanina (6), con el objetivo de mantener los niveles sanguíneos de fenilalanina entre 120  $\mu\text{mol/L}$  y 360  $\mu\text{mol/L}$  (2-6mg/dL), al tiempo que se permite un crecimiento y desarrollo normal. Al recién nacido con fenilcetonuria se le puede administrar leche materna para proporcionarle la fenilalanina que sea capaz de tolerar (7). Es importante destacar que 1 gramo de leche materna contiene aproximadamente 0.43 mg de fenilalanina (2,5,8).

En los primeros meses de vida, la fenilcetonuria no presenta signos y síntomas, sin embargo, a partir del sexto mes, la acumulación de proteína genera un daño en el sistema nervioso de manera gradual provocando una disminución irreversible en el coeficiente intelectual, en la función verbal, habilidades del control motor y deterioro de la atención, afectando la calidad de vida del niño y de su familia <sup>(9-11)</sup>; en el sistema de salud pública del país se evidencia dificultades, debido a que la dieta esta debe ser monitorizada y adaptada a la tolerancia de cada paciente, a pesar de ello no se logra alcanzar los objetivos

de un desarrollo normal, requiriendo la utilización de una fórmula medica especial no disponible en el país <sup>(7)</sup>.

Los niveles de fenilalanina deben ser medidos semanalmente durante el primer año de vida, a partir del segundo año hasta los 13 años, cada 15 días y posterior a esto, cada mes. Durante la etapa de la lactancia en los niños menores de 2 años la necesidad de aminoácidos es de 3 gr/kg/día en la edad preescolar, es de 2 gr/kg/día y tirosina 25 mg/kg/día (1,7). En el diagnóstico la fenilalanina en sangre es menor a 6 mg/dl se administra leche materna exclusiva. Si incrementa de 6-10mg/dl se debe restringir al 50% las proteínas, la leche materna y los sucedáneos, y se administra leche libre de fenilalanina 50%. Con una fenilalanina mayor a 10 mg/dl se debe suspender la leche materna o sucedáneos y se dará exclusivamente leche libre de fenilalanina. Además, se debe suplementar con vitamina D, hierro, zinc y calcio (7).

El estudio tiene como objetivo describir los casos de fenilcetonuria clásica en niños de la ciudad de Cuenca - Ecuador, así como, detallar el tratamiento y las manifestaciones clínicas de esta patología y examinar la guía práctica emitida por el Ministerio de Salud Pública de Ecuador sobre la fenilcetonuria; el estudio de estos casos se centra en mejorar la capacidad de diagnóstico con la finalidad de prevenir complicaciones a corto, mediano y largo plazo y mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren este trastorno, de igual manera brindara ayuda al médico y al nutricionista en la toma de decisiones con evidencia científica.

## REPORTE DE CASOS

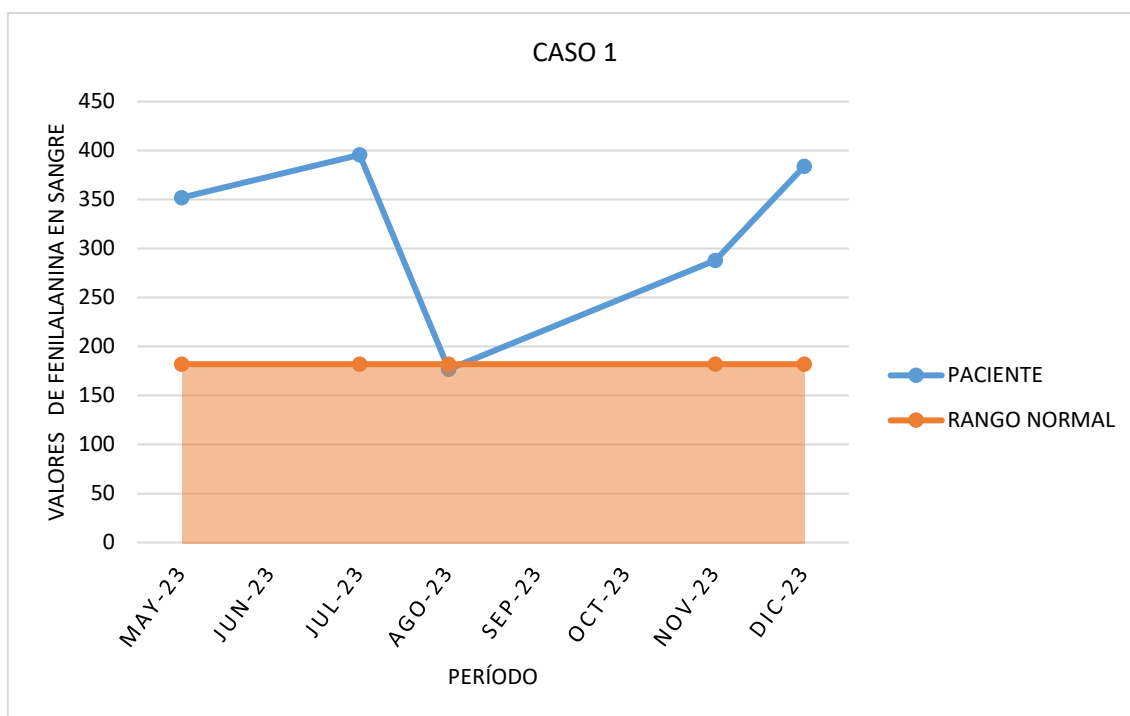
### Caso 1

El primer caso se trata de una paciente femenina de 10 meses de edad que fue diagnosticada de Fenilcetonuria mediante el tamizaje metabólico realizado en los primeros días de vida y que fue reportando al mes de edad, obteniéndose como resultado: fenilalanina con un valor de 1500  $\mu\text{mol/L}$  (rango de referencia menor a 182  $\mu\text{mol/L}$ ). Se realizó el diagnóstico molecular que reveló que se trata de Fenilcetonuria homocigota para la variante genética de fenilcetonuria pura, con lo que se confirmó el diagnóstico: Trastorno del metabolismo de los aminoácidos aromáticos. Fenilcetonuria Clásica, CI10 E700. Se presenta además antecedentes de epilepsia por parte de la abuela paterna.

Al mes de edad con los resultados del tamizaje neonatal y un examen neurológico normal los facultativos decidieron continuar la lactancia materna y asociar a fórmula libre de fenilalanina. Sin embargo, en un control posterior se reportó Fenilalanina 2167 mmol, por lo que se suspende la leche materna y se continúa únicamente con fórmula especializada libre en fenilalanina, con lo que se regula los niveles de fenilalanina.

La paciente asiste a evaluaciones continuas con Pediatría y Nutrición Pediátrica desde su diagnóstico. Se encuentra en buen estado general no refiere sintomatología característica. Al examen físico, se observó que el peso y la talla se encuentran en el percentil 50 y en el desvío estándar 0 en las curvas de crecimiento de la OMS. Desarrollo psicomotriz acorde para la edad según el Test de Denver. Examen neurológico normal. Los últimos exámenes registrados de fenilcetonuria presentando los siguientes resultados (Gráfico 1).

**Gráfico 1:** valores de laboratorio de la fenilalanina de la paciente del caso 1 los cuales demuestran la evolución.



Autoría: Propia

El plan de tratamiento incluye:

1. Fórmula especial nutricional libre de fenilalanina, administrada en una dosis de 90 gramos al día (15 gramos cada 4 horas) siendo la fuente de proteína.
2. Lactancia materna restringida de acuerdo a los niveles de fenilalanina en sangre.
3. Luego de los 6 meses se sumó la dieta complementaria baja en fenilalanina. Esta dieta incluye alimentos a base de hidratos de carbono, frutas vegetales y como fuente de grasa se utiliza aceite de oliva.

Además, se realiza por parte de Pediatría y Nutrición Pediátrica un seguimiento continuo a la paciente, evaluando la respuesta al tratamiento y realizando ajustes en la dieta y la fórmula nutricional según la necesidad de mantener niveles adecuados de fenilalanina en el organismo.

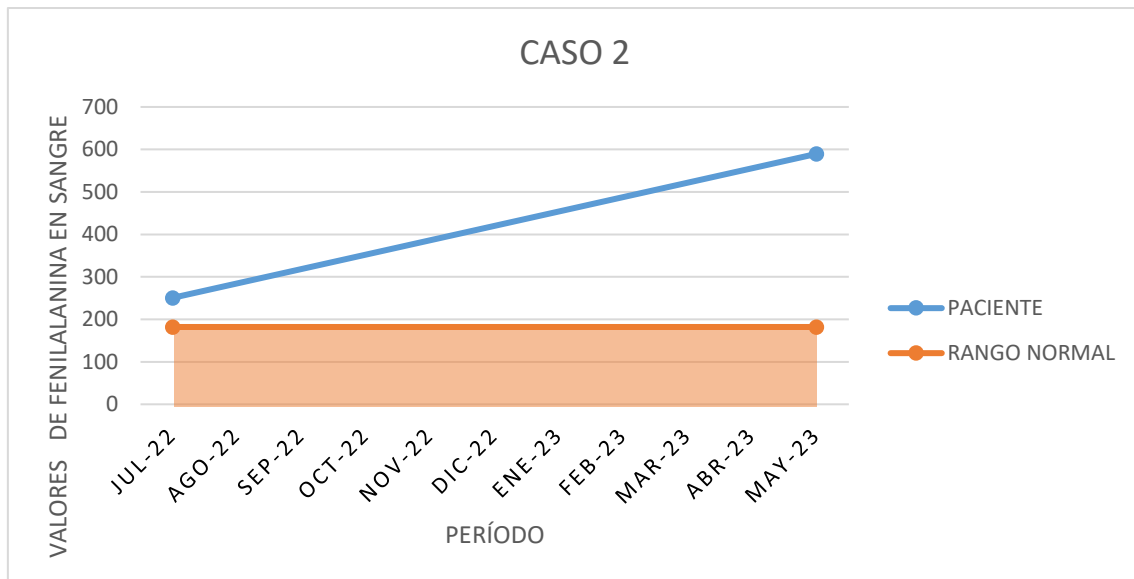
## Caso 2

El segundo caso es una paciente femenina preescolar de 4 años 7 meses, diagnosticada de fenilcetonuria clásica con alteración del metabolismo de los aminoácidos aromáticos reportado en el segundo mes de vida, obteniéndose los siguientes resultados: fenilalanina con un valor de 2477.48  $\mu\text{mol/L}$  (rango de referencia menor a 182  $\mu\text{mol/L}$ ) mediante el tamizaje metabólico neonatal. Con antecedente familiar de epilepsia por parte del padre.

La paciente una vez diagnosticada asiste de manera irregular a las consultas lo cual dificulta el abordaje de su enfermedad. Lo que provoca un mal control debido a que no se cumple con dieta libre en proteínas. Al realizar el examen físico se observa que la paciente se encuentra irritable, poco colaboradora, con palidez generalizada, sudoración excesiva y un olor característico de la enfermedad (ratón o moho).

Paciente no continua su seguimiento debido a cambio de domicilio; se puede evidenciar revisando la ficha que ha sido atendida en otro centro de salud en el que además de encontrar lo ya antes mencionado, presentó un valor de fenilalanina de 589.57  $\mu\text{mol/L}$ , peso en el límite inferior según las tablas de la OMS, por lo que se decide ingreso a hospitalización con diagnóstico de descompensación metabólica (Gráfico 2). En seguimiento con Nutrición Pediátrica, implementan un nuevo plan nutricional y reeducación al entorno familiar. Se realizó un electroencefalograma en sueño espontáneo, que reporta presencia de actividad paroxística anterior bilateral, lo cual se considera anormal.

**Gráfico 2:** valores de laboratorio de la fenilalanina de la paciente del caso 2, debido a la falta de valores no se puede evidenciar la evolución.



Autoría: Propia

El tratamiento establecido incluye:

1. Fórmula libre de fenilalanina, específicamente Anamix Junior, en una cantidad de 36 gramos más 10 gramos de maltodextrina más de 3 ml de ácidos grasos de cadena corta, en tres raciones diarias.
2. Dieta en 5 tiempos exclusivamente con frutas y vegetales restringidos en fenilalanina. Aceite de oliva en cada comida.
3. Suplementación con multivitaminas y minerales.

Monitorización periódica de la paciente para evaluar la respuesta al tratamiento y realizar los ajustes necesarios.

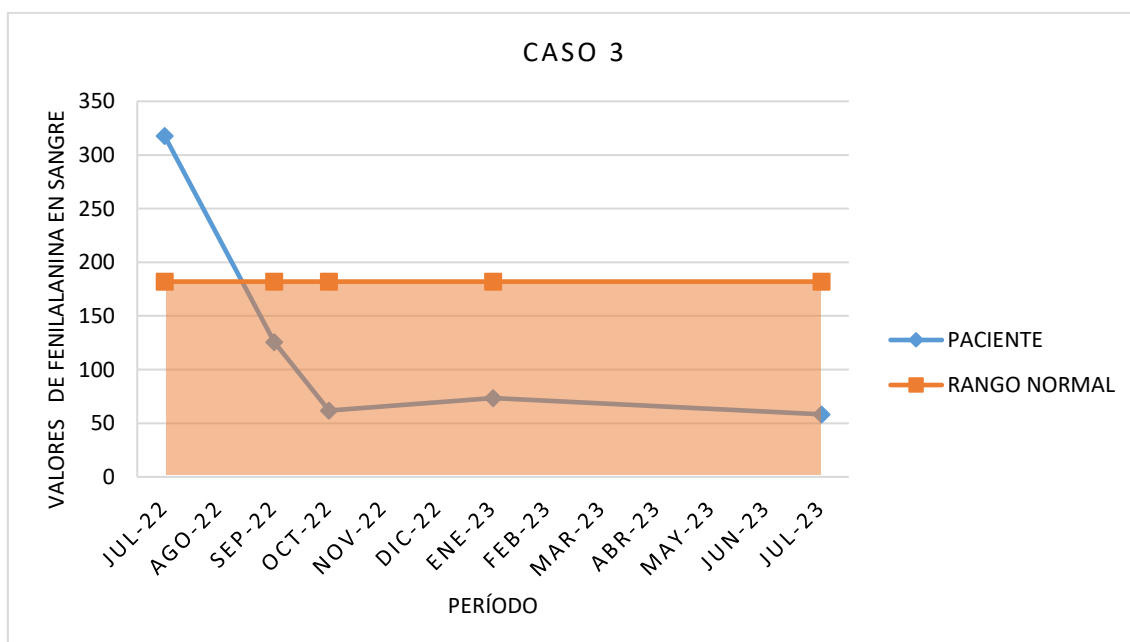
### Caso 3

El tercer caso es de una paciente femenina de 9 meses de edad, a los dos meses recibe informe de tamizaje metabólico neonatal realizado de manera privada, el cual reporta

Fenilalanina 317.7  $\mu\text{mol/L}$  (Valores Normales menores de 182  $\mu\text{mol/L}$ ), con lo que es diagnosticada de fenilcetonuria, posteriormente se realiza diagnóstico molecular, en el cual no se presenta el gen alterado. Con antecedente de epilepsia por parte de la abuela materna.

Se decide iniciar leche libre de fenilalanina, disminuyendo notablemente los niveles de fenilalanina en los controles posteriores. A los seis meses inicia ablactación con alimentos libres en fenilalanina adaptándose con éxito a la alimentación complementaria. Al examen físico se evidencia piel clara, cabello claro, característico de la fenilcetonuria. Sin signos neurológicos patológicos, con peso y talla acordes a su edad y desarrollo psicomotriz adecuado. Desde el diagnóstico se ha realizado pruebas de fenilcetonuria presentando los siguientes resultados (Gráfico 3).

**Gráfico 3:** valores de laboratorio del caso 3, en el cual se presentan valores de fenilalanina demostrando la evolución que presenta la paciente.



Autoría: Propia

Tratamiento:

1. Se encuentra en tratamiento con leche de formula libre de fenilcetonuria
2. Lactancia materna restringida de acuerdo a los niveles de fenilalanina en sangre.
3. Alimentación complementaria a base de frutas y verduras libres de proteína.
4. Control cada 15 días de fenilalanina y cada seis meses de tirosina.

#### Caso 4

El cuarto caso es de una paciente femenina 1 año y 1 mes de edad, que en el primer mes de vida fue diagnosticada de Fenilcetonuria clásica a través de un programa de tamizaje neonatal. Los resultados obtenidos indicaron un valor de 2162.51  $\mu\text{mol/L}$  (Valores Normales menores de 182  $\mu\text{mol/L}$ ). En el laboratorio genético, se detectaron dos mutaciones genéticas: La primera variante genética encontrada fue C.754C>T (P.ARG 252TRP), catalogada como patogénica, y la segunda variante genética identificada fue C.242C>A (P.THR31ASN), clasificada como probablemente patogénica (Figura 1).

**Figura 1:** diagnóstico molecular realizado a la paciente del caso 4 en donde se encuentra alteración en el gen.

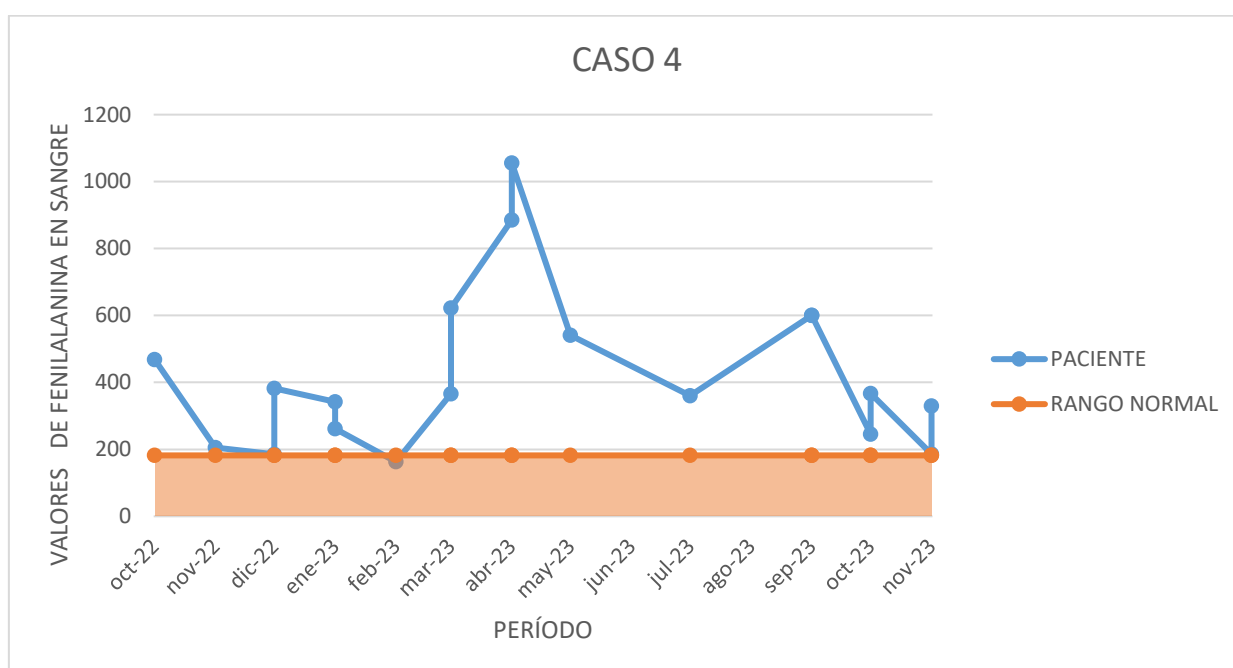
GEN	VARIANTE	SIGNIFICADO DE LA VARIANTE	COPIAS
PHA	c.754C>T (p.Arg252Trp)	Variante patogénica	Heterocigoto
PHA	c.242C>A (p.Thr81Asn)	Probablemente patogénica	Heterocigoto

Autoría: Propia

Se inicia leche libre de fenilalanina y a los 6 meses de edad, se comenzó con dieta complementaria, la cual se diseñó teniendo en cuenta la exclusión de alimentos ricos en fenilalanina, ofreciendo principalmente frutas, verduras y vegetales. La paciente aceptó la alimentación y ha continuado con esta dieta hasta la actualidad.

En la actualidad, en control continuo con Pediatría y Nutrición Pediátrica, consume 60 gramos de leche PKU al día. Se debe destacar que la paciente presentó dos episodios de COVID-19, lo cual provocó un aumento en los niveles de fenilalanina en su organismo demostrándose en los exámenes de laboratorio del mes de marzo y abril el primer episodio y el mes de septiembre el segundo episodio (Figura 4).

**Figura 4:** valores de exámenes de laboratorio de valores de fenilalanina de la paciente del caso 4 en el cual indican la evolución.



Autoría: Propia

El plan de tratamiento actual incluye:

1. Fórmula libre de fenilalanina 60 gramos diarios, divididos en 3 tomas
2. Lactancia materna de acuerdo a los niveles de fenilalanina en sangre. (En los dos últimos controles se le restringe)
3. Dieta de alimentación complementaria con un total de 6 gramos de proteína, basada en frutas y verduras.

Es necesario un seguimiento cercano de la paciente para evaluar la efectividad del tratamiento y ajustar la dieta y el suministro de leche especial PKU según sea necesario para mantener los niveles adecuados de fenilalanina en el organismo.

## DISCUSIÓN

A nivel mundial, la prevalencia de fenilcetonuria es muy variable entre grupos étnicos y regiones geográficas, según estudios existe predominio en etnia caucásica <sup>(12)</sup>. En América Latina la incidencia se estima que es de 1 en 23 000 nacidos vivos. En Ecuador, desde el inicio del tamizaje neonatal en 2011 hasta marzo del 2023, se tamizaron 2.250.645 niños, de los cuales existen 45 casos confirmados, 5 casos sospechosos y 32 casos elevados de fenilcetonuria hasta el 2022. Es importante señalar que, debido a diversos factores externos, no todos los niños han sido sometidos al tamizaje metabólico neonatal <sup>(6)</sup>.

En la ciudad de Cuenca no existe un estudio realizado que determine el porcentaje de patologías diagnosticadas por el tamizaje neonatal desde su inicio, a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la fenilcetonuria, aún existen áreas en el Ecuador con acceso limitado a la atención, incluyendo la detección de recién nacidos. Esto resalta la necesidad de ampliar la atención y el conocimiento sobre la enfermedad en el país <sup>(13,14)</sup>.

Foreman et al. en el año 2021, destacan que la región de Medio Oriente y África del Norte presenta la prevalencia más alta de nacimientos con esta deficiencia con relación de 1,60 en 10.000 recién nacidos vivos, en donde destaca la relación a la alta frecuencia de matrimonios consanguíneos en esa área <sup>(15)</sup>; Mientras que, según Roveli y Longo, las mujeres con historial de alteración genética asociada a la fenilcetonuria, que no están bajo control durante el embarazo, enfrentan un mayor riesgo de niveles elevados de fenilalanina. Esto se debe a que la placenta tiende a acumular fenilalanina en el feto con valores entre 1,5 y 2 veces superiores a los presentes en el plasma materno, intensificando así los efectos teratogénicos de la fenilalanina <sup>(16)</sup>. En el presente estudio se evidenció la eficacia del tamizaje para el diagnóstico de la fenilcetonuria, sin embargo, no se pudo

establecer la causa exacta en los casos expuestos, lo que sí se pudo evidenciar es la diversidad de presentaciones clínicas, por estas razones el manejo fue individualizado en cada caso.

De manera tradicional, en el tratamiento de la fenilcetonuria se suspende la lactancia materna, ya que esta contiene fenilalanina, por lo que el exceso de la misma puede provocar una descompensación como palidez generalizada, sudoración excesiva y un olor característico de la enfermedad (ratón o moho) <sup>(17, 18)</sup>. Sin embargo, según Kanufre, et.al, indican que en los pacientes lactantes con esta patología es fundamental la alimentación con leche materna siempre y cuando exista controles adecuados y recurrentes, siendo esta la fuente de fenilalanina necesaria, ya que la misma, fortalece el vínculo emocional madre e hijo <sup>(19)</sup>.

Los problemas de alimentación son comunes en los niños con fenilcetonuria, lo que genera dificultades en la implementación de la dieta libre de fenilalanina, además se menciona la importancia de contar con un manual dietético, que brinde información práctica a los profesionales de la salud para facilitar la gestión de la dieta y el apoyo a la comunidad de fenilcetonuria en la implementación de las directrices, resaltando la necesidad de la creación de este para la población <sup>(20-23)</sup>. Coşkun y sus colaboradores indican que las causas subyacentes que describen el bajo cumplimiento del tratamiento y el apego del mismo se da debido a los bajos niveles socioeconómicos y a los factores culturales del paciente y su familia <sup>(4)</sup>.

En el año 2022, los miembros del comité del artículo de Coşkun, debatieron en Turquía acerca de los limitados datos sobre sapropterina como tratamiento, estos resultados fueron controvertidos ya que no existía una estandarización nacional de este tratamiento

farmacológico de la fenilcetonuria <sup>(4)</sup>. Según el ministerio de salud de Chile indica que se ha determinado que existe un principio activo denominado sapropterina, cuyos resultados arroja beneficio en el tratamiento de la fenilcetonuria, en pacientes que responden a esta sustancia, disminuyendo considerablemente la concentración de fenilalanina en sangre <sup>(23)</sup>; relacionando lo anterior expuesto se debe realizar estudios que determine la eficacia de la utilización de este tratamiento a largo plazo.

En relación a los casos de las pacientes mencionadas en el presente reporte, se destaca la similitud del sexo femenino en el 100% de los casos, a pesar de que no existe corroboración referente a la incidencia de la patología por sexo, lo que demuestra en un estudio realizado en Brasil, en el Hospital clínico de Porto Alegre con una población de 40 pacientes, el 47.5% es femenino y el 52.5% es masculino <sup>(24)</sup>. Sin embargo, en el estudio adicional de Herenger et. al, se observó una disparidad en la prevalencia de la fenilcetonuria entre sexo, siendo el 56,41% en mujeres frente al 43.59% en hombres, lo que sugiere una leve inclinación hacia el sexo femenino <sup>(11)</sup>.

Los pacientes con fenilcetonuria que siguen de manera adecuada las pautas nutricionales y/o farmacológicas prescritas no muestran inmunodepresión. Actualmente, no existe evidencia que indique que los niños afectados por esta condición presenten un aumento del riesgo de COVID-19 ni que, en caso de infectarse, su curso sea más grave. Por este motivo, no se justifica la adopción de medidas especiales con respecto a las recomendaciones generales <sup>(18)</sup>. Sin embargo, en el presente estudio se evidenció un aumento de la fenilalanina en el curso de la infección. Rocha, Calhau y MacDonald indican que el individuo afectado por fenilcetonuria necesita una dieta balanceada que respalde el funcionamiento celular óptimo, incluyendo vitaminas A, B6, B12, C, D, E, folato, oligoelementos y ácidos grasos esenciales. Estos componentes son esenciales y complementarios para fortalecer el sistema inmunológico <sup>(25)</sup>.

A partir de la revisión de la historia clínica se evidencio, que tres de las pacientes presentan antecedentes familiares de epilepsia, lo cual podría indicar una posible relación genética entre ambas enfermedades, aunque se requiere una investigación adicional para confirmarlo. Así mismo, se destaca la necesidad de investigar más a fondo la posible relación entre la fenilcetonuria y el COVID-19, especialmente considerando el aumento de casos durante el curso de la pandemia.

La guía del ministerio de salud pública del Ecuador, tiene como finalidad establecer un referente nacional, para orientar al personal de salud la toma de decisiones clínicas, sustentadas con las guías latinoamericanas como evidencia tenemos la guía de México <sup>(26)</sup>, lo cual permite limitar la falla terapéutica para alcanzar un impacto positivo en la salud de los pacientes, su familia y la sociedad, disminuyendo la discapacidad que produce esta patología así como los costos y las complicaciones derivadas de esta enfermedad <sup>(7)</sup>.

## **CONCLUSIONES**

Los casos analizados en esta investigación, presentaron un neurodesarrollo adecuado, debido al correcto control y manejo de su enfermedad, cuya evidencia se demuestra en la evolución del paciente; cumpliendo con los objetivos planteados se describió las manifestaciones clínicas de la fenilcetonuria en pacientes pediátricos en la ciudad de Cuenca, Ecuador.

Además de que se detallaron las opciones de tratamiento para la fenilcetonuria clásica en pacientes pediátricos, destacando la importancia de la dieta especial baja en fenilalanina y otros enfoques terapéuticos que son esenciales para controlar la enfermedad y prevenir sus complicaciones. Así mismo se examinó la guía práctica de fenilcetonuria del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, lo que permitió identificar recomendaciones y directrices clave para el manejo de la enfermedad en el contexto local. Además, se propusieron posibles mejoras en estas pautas con el fin de optimizar la atención de los pacientes.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

No existe conflicto de interés por parte de los investigadores.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pessoa ALS, Martins AM, Ribeiro EM, Specola N, Chiesa A, Vilela D, et al. Burden of phenylketonuria in Latin American patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;17:302.
2. Manzaba R, Montero J. Prevalencia de Fenilcetonuria en neonatos en Ecuador, mediante tamizaje metabólico en el periodo Marzo 2018 a Febrero 2021. [Tesis]. [Guayaquil]: Universidad de Guayaquil; 2022. Disponible en: [www.fcq.ug.edu.ec](http://www.fcq.ug.edu.ec)
3. Shoraka HR, Haghdoost AA, Baneshi MR, Bagherinezhad Z, Zolala F. Global prevalence of classic phenylketonuria based on Neonatal Screening Program Data: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(2):34–43.
4. Coşkun T, Çoker M, Mungan NÖ, Özel HG, Sivri HS. Recommendations on phenylketonuria in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2022; 64(3):413-34.
5. Tenorio Z, Alejandro D, Msc Guzmán B, Variña C. Fenilcetonuria: Una actualización de la teoría. [Tesis]. [Ambato]: Universidad Técnica de Ambato; 2022.
6. Gobierno de la República del Ecuador. MSP fortalece el tamizaje metabólico neonatal, un procedimiento preventivo en recién nacidos – Ministerio de Salud Pública [Online]. [Quito].; 2023. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/msp-fortalece-el-tamizaje-metabolico-neonatal-un-procedimiento-preventivo-en-recien-nacidos/>
7. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria. Guía de práctica clínica. 1a ed. Quito; 2013. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/Gu%C3%ADa-de-fenilcetonuria.pdf>
8. Lawal TA, Wires ES, Terry NL, Dowling JJ, Todd JJ. Preclinical model systems of ryanodine receptor 1-related myopathies and malignant hyperthermia: a comprehensive scoping review of works published 1990–2019. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15(1):113.
9. Morawska K, Starostecka E, Bąk-Romaniszyn L. Difficulties in maintaining diet in patients with phenylketonuria. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna.* 2018;14(1):54–60.
10. Pinto A, Adams S, Ahring K, Allen H, Almeida MF, Garcia-Arenas D, et al. Early feeding practices in infants with phenylketonuria across Europe. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;16:82–9.
11. Herenger Y, Maes E, François L, Pasco J, Bouchereau J, Pichard S, et al. Determining factors of the cognitive outcome in early treated PKU: A study of 39 pediatric patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;20:100498.
12. Pr Nenad BLAU. Fenilcetonuria Clásica. 2021 [cited 29AD]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=79254](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=79254)

13. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, Carducci C, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet.* 2020;107(2):234–50.
14. Vela-Amieva M, Alcántara-Ortigoza MA, Ibarra-González I, Angel AG del, Fernández-Hernández L, Guillén-López S, et al. An updated PAH mutational spectrum of phenylketonuria in mexican patients attending a single center: Biochemical, clinical-genotyping correlations. *Genes (Basel).* 2021;12(11):1676.
15. Foreman PK, Margulis AV, Alexander K, Shediach R, Calingaert B, Harding A, et al. Birth prevalence of phenylalanine hydroxylase deficiency: a systematic literature review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):253.
16. Rovelli V, Longo N. Phenylketonuria and the brain. *Mol Genet Metab.* 2023;139(1):107583.
17. Lamônica DA, Stump MV, Pedro KP, Rolim-Liporacci MC, Caldeira AC, Anastácio-Pessan Fda L, Gejão MG. Breastfeeding follow-up in the treatment of children with phenylketonuria. *J Soc Bras Fonoaudiol.* 2012;24(4):386-9.
18. Sociedad Española de Errores innatos del Metabolismo. Recomendaciones de las sociedades Aecom y Seeim para la escolarización de niños con Errores Innatos del Metabolismo durante la pandemia Covid-19. AECOM; 2020.
19. Kanufre VC, Starling ALP, Leão E, Aguiar MJB, Santos JS, Soares RDL, et al. Breastfeeding in the treatment of children with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5):447–52.
20. Erdol S, Bilgin H. Evaluation of patients with phenylalanine metabolism disorder: a single center experience. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;35(4):463–7.
21. MacDonald A, Van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1–21.
22. Opladen T, López-Laso E, Cortès-Saladelafont E, Pearson TS, Sivri HS, Yildiz Y, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1–30.
23. Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Fenilcetonuria. Santiago, MINSAL 2017.
24. Rocha ADFD, Martinez CC, Refosco LF, Tonon T, Schwartz IVD, Almeida ST. Feeding difficulties in patients with Phenylketonuria. *Codas.* 2023 Sep 25;35(6)
25. Rocha JC, Calhau C, MacDonald A. Reply to Jakovac; Severity of COVID-19 infection in patients with phenylketonuria: is vitamin D status protective? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 Jun 1;318(6):E890-1.

26. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía Práctica Clínica Tratamiento dietéticonutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria en 1º, 2º y 3er nivel de atención [México]; 2016. Available from: <https://imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/554GRR.pdf>

## GLOSARIO

**Fenilalanina:** es un aminoácido que se encuentra en las proteínas de los alimentos, y su metabolismo normal es crucial para el funcionamiento del organismo.

**Hiperfenilalaninemia:** condición médica caracterizada por niveles elevados de fenilalanina en la sangre.

## **ANEXOS**

### 1. Consentimiento informado

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**María Gabriela Tello Herrera** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106459043**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Fenilcetonuria Clásica en pacientes pediátricos en la ciudad de Cuenca-Ecuador. Serie de casos”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **30 de enero de 2024**

F:   
**María Gabriela Tello Herrera**  
C.I. **0106459043**