

Fenilcetonuria clásica con inicio tardío de terapia dietética: reporte de un caso

Classic phenylketonuria with delayed initiation of dietary therapy: a case report

Fenilcetonúria clássica com início tardio da terapia dietética: relato de caso

EDDY EFREN BALSECA ARTOS⁽¹⁾, FABIAN GUSTAVO CASTELLANO CASTELLANO⁽²⁾, CAROLINA ALEJANDRA CAMPOVERDE LOOR⁽³⁾,
DIANA MARÍA ALCÍVAR HERRERA⁽⁴⁾

(1) Doctor en Medicina. Centro de Salud tipo C Augusto Egas, Departamento de Emergencia, Santo Domingo, Ecuador.
Correo electrónico:
effrenbalseca16@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9490-1613

(2) Especialista De Primer Grado En Medicina General Integral. Universidad Regional Autónoma De Los Andes. Facultad Ciencias De La Salud, Medicina. Santo Domingo, Ecuador.
Correo electrónico:
fafiano16@gmail.com
ORCID: 0009-0002-0335-873X

(3) Doctor en Medicina. Centro de Salud Tipo A Misahuallí, Tena, Ecuador.
Correo electrónico:
karolinaalejandrac16@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6808-9481

(4) Psicóloga Clínica. Centro de Salud tipo C Augusto Egas, Departamento De Psicología Clínica, Santo Domingo, Ecuador.
Correo electrónico:
castellanomilan6@gmail.com
ORCID: 0009-0000-8100-5468

RESUMEN

La fenilcetonuria es un error innato del metabolismo, causado por la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, que puede ocasionar daño neurológico irreversible. Aunque su incidencia varía geográficamente, es una de las patologías más relevantes dentro del tamizaje neonatal.

Presentación del caso: Lactante de 7 meses con diagnóstico de fenilcetonuria clásica, confirmado a las 8 semanas con niveles elevados de fenilalanina. Debido a retrasos logísticos, continuó con lactancia materna exclusiva, lo que mantuvo la hiperfenilalaninemia. Posteriormente, al iniciar la fórmula metabólica especializada, se evidenció una notable mejoría en los niveles plasmáticos. Su desarrollo psicomotor fue adecuado y permanece en seguimiento multidisciplinario.

Conclusión: Este caso subraya el valor del tamizaje neonatal para la detección precoz de enfermedades metabólicas prevenibles, como la fenilcetonuria. La intervención dietética oportuna evitó complicaciones neurológicas severas, lo que refuerza la necesidad de consolidar el programa de Tamizaje Metabólico Neonatal y garantizar el seguimiento integral en centros especializados. Además, este reporte aporta evidencia clínica regional relevante y puede servir de referencia para optimizar el manejo de casos similares en contextos con limitada experiencia.

Palabras clave: fenilcetonuria, Informe de caso, Hiperfenilalaninemia, Tamizaje Metabólico, Desarrollo Psicomotor

ABSTRACT

Phenylketonuria is a rare inborn error of metabolism caused by a deficiency of the enzyme phenylalanine hydroxylase, which can lead to irreversible neurological damage. Although its incidence varies geographically, it remains one of the most significant conditions screened through neonatal testing.

Case presentation: A 7-month-old infant was diagnosed with classic phenylketonuria, confirmed at 8 weeks of age through elevated phenylalanine levels. Due to logistical delays, the infant continued on exclusive breastfeeding, which sustained hyperphenylalaninaemia. Following the introduction of a specialised metabolic formula, there was a marked improvement in plasma phenylalanine levels. Psychomotor development has remained appropriate, and the child continues under multidisciplinary follow-up.

Conclusion: This case highlights the importance of neonatal screening for the early detection of preventable metabolic disorders such as phenylketonuria. Timely dietary intervention prevented severe neurological complications, reinforcing the need to strengthen the Neonatal Metabolic Screening Programme and to ensure comprehensive follow-up in specialised centres. Moreover, this report provides relevant regional clinical evidence and may serve as a reference for improving the management of similar cases in settings with limited prior experience.

Key words: Phenylketonuria, Case Report, Hyperphenylalaninemia, Metabolic Screening, Psychomotor Development

RESUMO

A fenilcetonúria é um erro inato do metabolismo, causado pela deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase, que pode ocasionar dano neurológico irreversível. Embora sua incidência varie geograficamente, é uma das patologias mais relevantes dentro do teste de triagem neonatal.

Apresentação do caso: Lactente de 7 meses com diagnóstico de fenilcetonúria clássica, confirmado às 8 semanas de vida por meio de níveis elevados de fenilalanina. Devido a atrasos logísticos, manteve-se em aleitamento materno exclusivo, o que perpetuou a hiperfenilalaninemia. Posteriormente, com a introdução de fórmula metabólica especializada, observou-se melhora significativa nos níveis plasmáticos. Seu desenvolvimento psicomotor foi adequado e permanece sob acompanhamento multidisciplinar.

Conclusão: Este caso destaca a importância da triagem neonatal para a detecção precoce de doenças metabólicas preveníveis, como a fenilcetonúria. A intervenção dietética oportuna evitou complicações neurológicas graves, reforçando a necessidade de consolidar o programa de Triagem Metabólica Neonatal e assegurar o seguimento integral em centros especializados. Ademais, este relato contribui com evidência clínica regional relevante e pode servir de referência para otimizar o manejo de casos semelhantes em contextos com experiência limitada.

Palavras-chave: Fenilcetonúria, Relato de caso, Hiperfenilalaninemia, Triagem Metabólica, Desenvolvimento Psicomotor

INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria (PKU) es un error innato del metabolismo de transmisión autosómica recesiva ocasionado por variantes patogénicas en el gen PAH, que codifica la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa (PAH). La pérdida parcial o total de la actividad enzimática impide la hidroxilación de fenilalanina (Phe) a tirosina (Tyr), lo que conlleva a su acumulación neurotóxica en suero y tejidos, particularmente en el sistema nervioso central⁽¹⁾. Esta variabilidad da lugar a un amplio espectro bioquímico, que abarca desde la hiperfenilalaninemia benigna y moderada hasta la PKU clásica. Aunque el neonato es asintomático al nacimiento, la exposición sostenida a niveles elevados de Phe provoca daño neurológico irreversible si no se instaura tratamiento dietético oportuno⁽²⁾.

El diagnóstico temprano se realiza mediante la determinación de los niveles de fenilalanina en sangre seca recolectada entre las 24 y 72 horas de vida. Desde 2011, el programa nacional de tamizaje metabólico del Ecuador permite la identificación precoz de esta entidad y la prevención de sus complicaciones⁽³⁾. Sin embargo, el éxito terapéutico depende del diagnóstico precoz, del suministro oportuno de fórmulas medicadas, del seguimiento multidisciplinario y de la educación continua a la familia⁽²⁾.

En ausencia de tratamiento, los pacientes con PKU pueden desarrollar discapacidad intelectual grave, microcefalia adquirida, convulsiones, alteraciones conductuales, hipopigmentación difusa y un característico olor corporal a humedad o moho⁽⁴⁾. A continuación, se describe el caso de una lactante de seis meses con PKU clásica, destacando las barreras de acceso al tratamiento y su evolución clínica y bioquímica tras la instauración de una terapia nutricional especializada.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de una lactante femenina de siete meses de edad, procedente de Santo Domingo de los Tsáchilas (Ecuador), producto de la segunda gesta de una madre con controles prenatales adecuados. Nació por parto eutócico a las 39 semanas, con peso 3 540 g, talla 50 cm y perímetro cefálico 35 cm; Apgar 8/9. Sin antecedentes familiares relevantes ni consanguinidad parental.

El tamizaje metabólico neonatal se realizó a los 7 días de vida, reportando niveles de fenilalanina de 841 $\mu\text{mol/L}$, valor sospechoso para PKU. Una segunda medición por cromatografía líquida a los 44 días reveló 1248 $\mu\text{mol/L}$ de fenilalanina y 60 $\mu\text{mol/L}$ de tirosina, compatible con hiperfenilalaninemia severa. El examen físico y neurológico fue normal.

Tras la confirmación de fenilcetonuria clásica se gestionó referencia a un centro especializado; sin embargo, la demora en la provisión de la fórmula libre de Phe prolongó la lactancia materna exclusiva durante seis semanas adicionales,

sin intervención dietética específica, lo cual favoreció la persistencia de niveles plasmáticos elevados con niveles de fenilalanina de 1248 $\mu\text{mol/L}$ a las 11 semanas 4 días 1287 $\mu\text{mol/L}$. La suplementación con fórmula metabólica (5 g/60 mL, 5 tomas/día durante 15 días; luego 10 g/180 mL cada 4 h) inició a la semana 14 semanas de vida, con descenso de fenilalanina a 1 082,5 $\mu\text{mol/L}$ y posteriormente a 731,5 $\mu\text{mol/L}$ a la semana 16 de vida, descritos en el **Gráfico 1**.

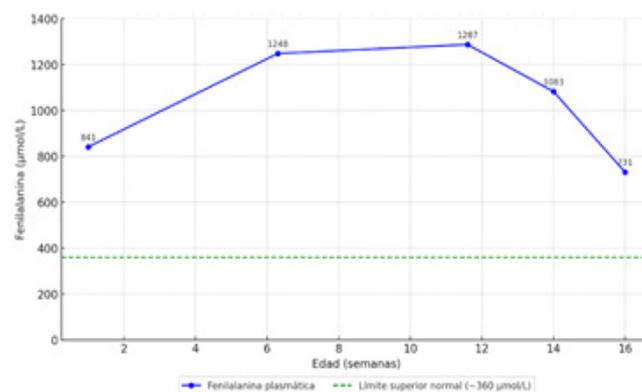


Gráfico 1. Evolución de los niveles plasmáticos de fenilalanina. Seguimiento de los niveles de fenilalanina ($\mu\text{mol/L}$) desde la primera hasta la semana 16 de vida. Se observa un aumento sostenido en ausencia de tratamiento, seguido de un descenso tras iniciar fórmula metabólica especializada. La línea verde discontinua marca el límite superior normal ($\leq 360 \mu\text{mol/L}$), superado en todo momento durante el seguimiento.

A los seis meses se inició la alimentación complementaria supervisada, manteniendo fórmula libre de fenilalanina a libre demanda y suplementación con vitaminas A, C y D, con introducción progresiva de alimentos naturales bajos en proteínas. Los exámenes bioquímicos se mantuvieron dentro de los parámetros normales, descritos en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Exámenes complementarios

Parámetro	Resultado	Unidad	Valores de Referencia	Parámetro	Resultado	Unidad	Valores de Referencia
SERIE BLANCA				SERIE ROJA			
Leucocitos	7.50	$10^3/\mu\text{l}$	6.00 - 17.50	Hematies	4.56	$10^9/\mu\text{l}$	3.20 - 5.20
Neutrófilos %	22.3	%	17.0 - 60.0	Hemoglobina	11.0	g/dl	10.1 - 12.9
Linfocitos %	72.1	%	20.0 - 70.0	Hematocrito	35.8	%	32.0 - 44.0
Eosinófilos %	2.8	%	1.0 - 5.0	VCM	78.4	fl	73.0 - 109.0
Monocitos %	2.4	%	1.0 - 11.0	HCM	24.10	Pg	21.0 - 33.0
Basófilos %	0.4	%	0.0 - 1.0	CHCM	30.7	g/dl	26.0 - 39.0
Total, de Morfología	100.0	%	-	Plaquetas	393	$10^3/\mu\text{l}$	229 - 553
BIOQUÍMICA SANGUÍNEA							
Glucosa	98.4	mg/dl	60 - 110	TGO/AST	45.5	U/L	Hasta 77.0
Urea	15.1	mg/dl	8.6 - 40.7	TGP/ALT	40.1	U/L	Hasta 56.0
BUN	7.1	mg/dl	10 - 20	Colesterol total	127.9	mg/dl	Hasta 200
Creatinina	0.21	mg/dl	0.17 - 0.42	Triglicéridos	46.2	mg/dl	Hasta 150
Ácido úrico	2.35	mg/dl	3.00 - 6.10	Proteínas Totales	6.45	g/dl	4.80 - 7.60

Durante el seguimiento, la paciente mostró un desarrollo neuromadurativo acorde a su edad cronológica, sin signos de retraso global del desarrollo. Esto fue corroborado mediante evaluación clínica especializada y herramientas psicométricas validadas, como Denver II y la Escala Bayley-III, evidenciando

puntajes dentro del rango normativo en dominios cognitivo, motor (grueso y fino), y del lenguaje (receptivo y expresivo) descritos en el **Gráfico 2**.

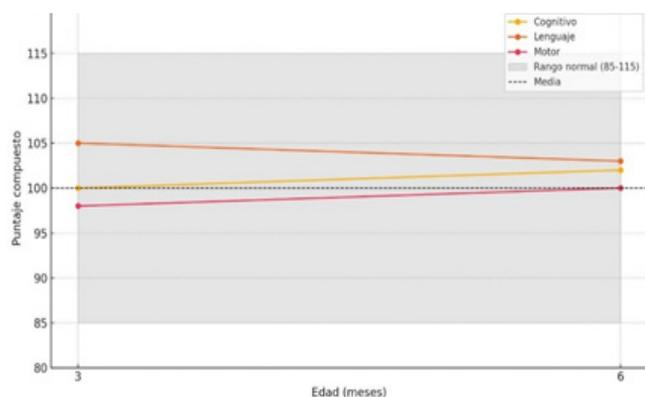


Gráfico 2. Seguimiento del neurodesarrollo a los 3 y 6 meses utilizando los puntajes compuestos de la Escala Bayley-III. Se observa que todos los dominios evaluados se mantienen dentro del rango normal (85–115), lo que indica un desarrollo adecuado hasta el momento.

El crecimiento somático se mantuvo dentro de los percentiles esperados según las curvas de crecimiento de la OMS (Z-score 0 a +1), descrito en el **Gráfico 3**. Se aplicó el cuestionario PKU-QOL en su versión para cuidadores, observándose una adecuada adherencia al tratamiento hipoprotéico, con baja carga emocional familiar. Sin embargo, persistió la preocupación parental por la falta de normalización de los niveles plasmáticos de fenilalanina. La paciente continúa bajo vigilancia multidisciplinaria por endocrinología, nutrición clínica, genética médica y neurología pediátrica, con reevaluaciones periódicas del desarrollo y de la calidad de vida.

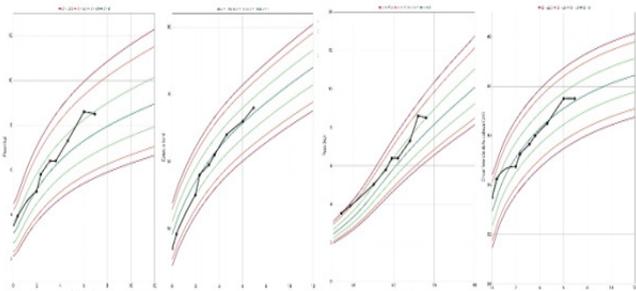


Gráfico 3. Las curvas de crecimiento según la OMS muestran un crecimiento adecuado, con peso, talla, peso para la talla y perímetro cefálico, entre los valores normales (Z=0 a +1), sin indicios de desnutrición ni sobrepeso. Su desarrollo es armónico y acorde a su edad y estatura.

DISCUSIÓN

Latinoamérica está conformado por 33 países, de los cuales solo 20 disponen de programas de tamizaje neonatal. Sin embargo, solo países como Cuba, Costa Rica, Chile y Uruguay alcanzan una cobertura superior al 99 %, mientras que Honduras y República Dominicana la cobertura no supera el 5%. Esta disparidad se refleja en las tasas de mortalidad infantil, que oscilan entre 3.7 y 6.4 por mil nacidos vivos en los países con alta cobertura, frente a tasas de 8.8 a 49,5 por mil en aquellos con menor alcance⁽⁵⁾.

En este contexto, Ecuador se ha consolidado como un referente regional en la implementación sostenida del

tamizaje metabólico neonatal. Desde el inicio del programa nacional en 2011, se han tamizado más de 2,6 millones de neonatos, alcanzando una cobertura del 82,5 % hasta octubre del 2024. Actualmente, el protocolo nacional incluye la detección precoz de cuatro errores innatos del metabolismo: hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia y fenilcetonuria. Estas patologías, han sido diagnosticadas e intervenidas oportunamente en más de 730 lactantes, permitiendo iniciar tratamiento antes de los 30 días de vida^(5, 6).

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, causado por mutaciones en el gen PAH (12q22–q24.2), que codifica para la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa. Esta enzima cataliza la conversión de fenilalanina (Phe) en tirosina (Tyr). La deficiencia o disfunción de enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) produce acumulación sistémica de fenilalanina⁽⁷⁾. Este caso resalta la importancia del tamizaje neonatal, que permitió identificar una hiperfenilalaninemia severa en una recién nacida asintomática. No obstante, se evidenciaron barreras estructurales en el acceso al tratamiento, lo que retrasó el inicio de la terapia nutricional especializada, exponiendo a la paciente a niveles neurotóxicos de fenilalanina durante un período crítico del desarrollo cerebral.

Aunque se considera una enfermedad rara, la PKU es uno de los trastornos metabólicos hereditarios más frecuentes, con una incidencia global estimada de 1 por cada 23 930 nacidos vivos y afecta a aproximadamente 0,45 millones de personas⁽⁷⁾. No obstante, se observan marcadas diferencias étnicas, la tasa más alta se registran en poblaciones europeas, particularmente en Irlanda (1 en 4 500), mientras que la tasa más baja se observa en Finlandia (1 en 200 000). La prevalencia en América del Sur varía de 1:25.000 a 50.000 nacidos vivos, con una prevalencia menor en la parte norte que en la parte sur del continente^(1, 7). En este contexto, en países como Ecuador, se han identificado 55 casos confirmados de fenilcetonuria desde el inicio del Programa Nacional de Tamizaje Metabólico en el año 2011 hasta octubre de 2024. Esta cifra corresponde a una prevalencia estimada de 1,2 en 10.000 nacidos vivos^(3, 6). Un estudio realizado en México y publicado en 2021 evaluó a 124 pacientes diagnosticados con fenilcetonuria, de estos, el 78.2% fue identificado de manera temprana gracias al tamizaje neonatal, mientras que el 21.8% fue diagnosticado a través de un enfoque clínico. En cuanto a los niveles de fenilalanina en sangre, se determinó que el 50% de los pacientes presentaba fenilcetonuria clásica (> 1200 $\mu\text{mol/L}$), el 20.2% tenía una forma moderada de PKU (360–1140 $\mu\text{mol/L}$), y el 29.8% mostraba hiperfenilalaninemia leve (240–360 $\mu\text{mol/L}$)⁽⁹⁾. En referencia a este estudio, el caso clínico se enmarca en una fenilcetonuria clásica, con concentraciones plasmáticas de fenilalanina de 1248 $\mu\text{mol/L}$ y tirosina de 60 $\mu\text{mol/L}$ a los 44 días de vida.

Al momento del diagnóstico, es esencial restringir la ingesta de proteínas, especialmente aquellas ricas en fenilalanina, mediante el uso de fórmulas libres de melanina y alimentos que aporten menos de 75 mg de fenilalanina por cada 100 g, descritos en la **Tabla 2**^(10, 11). En este contexto, la leche materna contiene una concentración relativamente baja de fenilalanina (aproximadamente 46 mg por cada 100 ml), representa una opción nutricional adecuada durante los primeros seis meses de vida. Su uso cobra especial relevancia en situaciones donde no se dispone de fórmulas especiales libres de fenilalanina, ya sea por un diagnóstico tardío o por barreras socioeconómicas que limitan el acceso^(8, 12). Sin embargo, debido a la variabilidad en los niveles de fenilalanina en la leche materna y la dificultad de medir con precisión el volumen de leche consumido por el bebé, se requiere una supervisión cuidadosa y constante de los niveles de fenilalanina en la sangre⁽¹³⁾.

Tabla 2. Alimentos bajos en proteínas que se pueden comer sin restricciones en una dieta baja en fenilalanina

Grupo de alimentos	Alimentos permitidos sin restricción	Límite de proteínas permitido
Frutas y verduras	Todas las frutas y verduras con ≤ 75 mg de fenilalanina/100 g (excepto papas)	-
Grasas	Mantequilla, margarina, ghee, aceites vegetales y productos grasos con ≤ 1 g proteína/100 g	≤ 1 g proteína/100 g
Almidones	Harina de yuca, arrurruz, sagú, tapioca, almidón de maíz con ≤ 0.5 g proteína/100 g	≤ 0.5 g proteína/100 g
Queso vegano	Queso vegano con ≤ 0.5 g proteína/100 g	≤ 0.5 g proteína/100 g
Azúcares	Azúcar, glucosa, miel, mermelada, jarabes, sorbetes, paletas sin proteína significativa	≤ 0.5 g proteína/100 g
Gelatina veg/agar sin gelatina	Gelatina/agar con ≤ 0.5 g proteína/100 g	≤ 0.5 g proteína/100 g
Alimentos especiales bajos en proteínas	Harinas, mezclas, galletas, pastas y otros si todos los ingredientes son bajos en proteínas y fenilalanina	≤ 25 mg fenilalanina/100 g
Hierbas/especias	Todas, ya que se usan en cantidades muy pequeñas	-
Bebidas	Refrescos, jugos, té, agua, etc., siempre que no contengan aspartamo	-
Leche especial baja en proteínas y en Phe	Leches con ≤ 25 mg fenilalanina en 24 h del volumen consumido	≤ 25 mg fenilalanina/24 h
Leche vegetal	Leches vegetales con ≤ 0.1 g proteína/100 g (por ejemplo, almendra)	≤ 0.1 g proteína/100 g
Misceláneas	Esencias alimentarias y colorantes usados en pequeñas cantidades	-

Adaptado de: MacDonald A, et al. Fenilcetonuria dietary handbook to accompany PKU guidelines. Orphanet J Rare Dis. 2020.

No existe un consenso definitivo sobre el manejo alimentario en recién nacidos y lactantes con PKU, las guías europeas recomiendan fomentar la lactancia materna combinadas con fórmulas libres de fenilalanina, mientras que las directrices del Reino Unido no brindan orientaciones claras al respecto^(12, 14). En la práctica clínica, se han descrito dos modalidades para ofrecer los beneficios de la lactancia: una consiste en administrar primero la fórmula metabólica especial y luego permitir la lactancia materna a libre demanda con un máximo de 8 tomas diarias; la otra, se centra en administrar leche materna extraída en cantidades controladas junto con la fórmula, pero esta última opción pierde el estímulo directo del seno

materno⁽¹⁵⁾. Según la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud Pública de Ecuador, todos los niños diagnosticados con PKU deben recibir fórmulas especiales libres de fenilalanina, proporcionadas en los establecimientos de atención primaria. La indicación, tipo y cantidad del sustituto dependen de la clasificación de la enfermedad, la edad y el estado nutricional del paciente descritos en la **Tabla 3**⁽¹⁶⁾.

Tabla 3. Requerimientos de Sustituto Lácteo en Pacientes Pediátricos con PKU

Grupo de edad	Peso estimado	Requerimiento proteico total	Proteínas del sustituto (70%)	Cantidad de polvo diario
0 a 17 meses 29 días	3 - 10 kg	2,5 g/kg/día	5 - 14 g/día	40 - 90 g/día
18 meses a 5 años 11 meses 29 días	13 - 20 kg	16 - 25 g/día	14 - 21 g/día	60 - 80 g/día
6 a 7 años 11 meses 29 días	20 - 28 kg	>30 g/día ($\approx 1,8$ g/kg/día)	21 - 25 g/día	90 g/día
8 a 9 años 11 meses 29 días	25 - 35 kg	≈ 60 g/día	42 g/día	100 g/día
10 a 13 años 11 meses 29 días	45 - 50 kg	72 g/día	42 - 50 g/día	100 - 120 g/día

Adaptado de: Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con PKU. Quito - Ecuador; 2013.

En el caso clínico descrito, se implementó un esquema terapéutico combinado que incluyó lactancia materna a libre demanda, complementada con una fórmula metabólicamente especializada, libre de fenilalanina y formulada con una mezcla de aminoácidos esenciales y no esenciales, carbohidratos, lípidos, vitaminas, minerales y oligoelementos, destinada al soporte nutricional en pacientes con fenilcetonuria.

El protocolo de administración se inició con 5 g del producto disueltos en 60 ml de agua, cinco veces al día durante 15 días, posteriormente ajustado a 10 g en 180 ml cada 4 horas, conforme a los requerimientos proteicos individuales y la tolerancia metabólica de la paciente. Dicho esquema permitió una disminución de los niveles plasmáticos de fenilalanina a 731,48 $\mu\text{mol/L}$ a las 16 semanas de vida. Sin embargo, según las guías europeas actuales, el tratamiento de la PKU debe mantenerse de por vida, con el objetivo de mantener las concentraciones plasmáticas de fenilalanina entre 120–360 $\mu\text{mol/L}$ en niños hasta los 12 años, y entre 120–600 $\mu\text{mol/L}$ en adolescentes y adultos. Estas directrices tienen como finalidad prevenir alteraciones del desarrollo neurológico y proteger funciones críticas como la mielinización y la síntesis de neurotransmisores, particularmente dopamina y serotonina, fundamentales para el funcionamiento cerebral⁽¹⁷⁾. En respuesta a estas limitaciones, se han desarrollado terapias farmacológicas como el diclorhidrato de sapropterina y la pegvaliasa. La sapropterina, indicada en pacientes con respuesta a tetrahidrobiopterina, mejora la actividad de la fenilalanina hidroxilasa residual y permite una mayor ingesta de proteínas naturales^(17, 18). No obstante, su uso varía entre países debido a la ausencia de protocolos estandarizados. Por su parte, la pegvaliasa, una enzima recombinante pegilada, convierte la fenilalanina en compuestos no tóxicos de forma independiente de la actividad enzimática endógena⁽¹⁹⁾. Sin

embargo, ambas terapias enfrentan limitaciones en países en desarrollo, principalmente por sus altos costos, la necesidad de seguimiento especializado y la limitada disponibilidad.

El control metabólico se asocia con el desempeño neurocognitivo a largo plazo. Estudios recientes subrayan la necesidad de evaluaciones periódicas del coeficiente intelectual en la adolescencia y un seguimiento neuropsiquiátrico individualizado, considerando factores como el rendimiento académico, el estado emocional y la adherencia a la dieta⁽¹⁷⁾. La evaluación de funciones ejecutivas, memoria y atención resulta esencial, ya que las alteraciones en estas áreas son comunes en pacientes con PKU no controlada. Sin embargo, aunque la resonancia magnética cerebral puede mostrar alteraciones, no se ha establecido una correlación directa entre los hallazgos radiológicos y el control de los niveles de fenilalanina. Esto sugiere que dicho examen debe reservarse para casos con manifestaciones neurológicas claras⁽¹⁹⁾.

La fenilcetonuria en ausencia de un diagnóstico y tratamiento oportuno conlleva consecuencias neurológicas severas e irreversibles. En los primeros meses de vida, los lactantes suelen permanecer asintomáticos, sin embargo, a partir del segundo semestre, la acumulación progresiva de fenilalanina en el sistema nervioso central ocasiona neurotoxicidad, con daño estructural y funcional. Este deterioro neurológico se manifiesta a través de retraso en el desarrollo psicomotor, compromiso del lenguaje, disminución del coeficiente intelectual y trastornos en la atención y el control motor. Si bien el control metabólico mediante una dieta restringida en fenilalanina constituye el pilar del tratamiento, la exigencia de adherencia prolongada y estricta impacta negativamente en la calidad de vida del paciente. Además, factores psicosociales, como el estigma asociado a una enfermedad crónica y las limitaciones dietéticas impuestas desde la infancia, agravan esta carga⁽²⁰⁾.

El inicio tardío del tratamiento dietético en la PKU representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo de secuelas neurológicas sutiles pero persistentes. En este contexto, el seguimiento neuropsicológico continuo se vuelve esencial, especialmente en pacientes con diagnóstico demorado o manejo dietético irregular. Diversos estudios han evidenciado que dichas alteraciones pueden manifestarse incluso en pacientes bajo tratamiento, afectando funciones ejecutivas como la memoria de trabajo y el control inhibitorio desde etapas tempranas del desarrollo. Paermentier et al. (2023) identificaron estas deficiencias en una cohorte de niños en edad preescolar con PKU, destacando la presencia de alteraciones neurocognitivas que podrían pasar desapercibidas sin una evaluación especializada⁽²¹⁾. De manera similar, un estudio retrospectivo en una cohorte portuguesa reveló que un control metabólico subóptimo -con niveles de fenilalanina superiores a 7.8 mg/dL a los tres años- predice un menor rendimiento cognitivo a los seis años⁽²²⁾.

Estos hallazgos subrayan la importancia de implementar periódicamente herramientas neuropsicológicas estandarizadas, como la Escala de Desarrollo Mental de Griffiths o el BRIEF-P, desde el diagnóstico y a lo largo del crecimiento. Esta estrategia permite la detección temprana de déficits emergentes e impulsa intervenciones personalizadas que optimizan el pronóstico funcional y favorecen la inclusión social, particularmente en adolescentes y adultos jóvenes con historial de manejo tardío o intermitente⁽²⁰⁾.

CONCLUSIÓN

La PKU representa un trastorno metabólico grave pero prevenible, cuya detección mediante programas de tamizaje neonatal es esencial para un diagnóstico oportuno. Este caso clínico refuerza el valor del diagnóstico temprano y del inicio inmediato de una dieta restringida en fenilalanina para prevenir daños neurológicos irreversibles. Como nuevo conocimiento se destaca la viabilidad del uso combinado de la lactancia materna y formulas especiales en el manejo nutricional, así como la respuesta favorable al tratamiento en etapas iniciales. Estos hallazgos se alinean con las recomendaciones de las guías europeas actuales, que promueven la lactancia materna a libre demanda combinada con fórmulas especiales sin fenilalanina.

Una de las limitaciones de este estudio es que, al ser un único caso clínico, restringe la generalización de sus conclusiones. Además, quedan pendientes aspectos como la estandarización de protocolos de alimentación en lactantes con PKU y el acceso garantizado a suplementos metabólicos, aun ausentes en el cuadro básico de medicamentos del Ecuador. Por tanto, son necesarias investigaciones adicionales, tanto clínica como de políticas públicas, que evalúen estrategias de manejo nutricional y aseguren la disponibilidad de los suplementos alimenticios para mejorar la calidad de vida de estos pacientes desde los primeros días de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 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 Gen.* 2020;107(2):234–50. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.06.006>
- Pardo-Campos M, Enacan R, Valle G, Chiesa A. Fenilcetonuria: perfil de atención y ejecutivo en pacientes con detección temprana y tratamiento adecuado. *Acta Pediatr Méx* (Internet). 2021 (cited 2025 Apr 29);233–40. <https://doi.org/https://doi.org/10.18233/APM42No5pp233%202402073>
- Herrera-Jaramillo MI, Tello-Herrera MG, Tello-Herrera MB, Alarcón-Flores MJ. Serie de casos de fenilcetonuria clásica en Ecuador. *Revista Mexicana de Pediatría* (Internet). 2024;91(1):24–7. <https://doi.org/10.35366/118505>
- Feldmann R, Och U, Beckmann LS, Weglage J, Rutsch F. Children and Adolescents with Early Treated Phenylketonuria: Cognitive Development and Fluctuations of Blood Phenylalanine Levels. *Int J Environ Res Public Health* (Internet). 2024 Apr 2;21(4):431. <https://doi.org/10.3390/ijerph21040431>
- Aguirre AS, Haro E, Campodónico A, Arias-Almeida B, Mendoza A, Pozo-Palacios J, et al. Expanding diversity within phenylketonuria in Ecuadorian patients: genetic analysis and literature review of newborn screenings. *BMC Pediatr* (Internet). 2024 Nov 15;24(1):739. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05140-z>
- Ministerio de Salud. Ecuador: 2,6 millones de bebés han pasado por el tamizaje neonatal. 2024.
- Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour IS, Elhawary EN, Gaboon N, Dandini M, et al. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Hum Genomics.* 2022 Dec 19;16(1):22. <https://doi.org/10.1186/s40246-022-00398-9>
- Zuñiga Vinuesa AI. Recent Advances in Phenylketonuria: A Review. *Cureus* (Internet). 2023 Jun 15; <https://doi.org/10.7759/cureus.40459>
- Al-Bari AA. Current Scenario and Future Direction of Newborn Screening and Management Program for Phenylketonuria in Bangladesh. *J Inborn Errors Metab Screen* (Internet). 2022;10. <https://doi.org/10.1590/2326-4594-jiems-2021-0024>
- 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* (Internet). 2020 Dec 4;15(1):171. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y>
- Ahring K, Bélanger-Quintana A, Burlina A, Giżewska M, Maillot F, Muntau A, et al. Management of phenylketonuria in European PKU centres remains heterogeneous. *Mol Genet Metab* (Internet). 2024 Jan;141(1):108120. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.108120>
- Kalvala J, Chong L, Chadborn N, Ojha S. Breast feeding in infants diagnosed with phenylketonuria (PKU): a scoping review. *BMJ Paediatr Open* (Internet). 2023 Oct 12;7(1): e002066. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002066>
- Mohammadzadeh Z, Sharifi L, Fatholahpour A, Bazshahi E. The investigation of serum phenylalanine levels based on infant feeding method: a cross-sectional study of children less than two years old with phenylketonuria (PKU). *Int Breastfeed J* (Internet). 2024 Feb 13;19(1):12. <https://doi.org/10.1186/s13006-024-00617-0>
- Chong L, Kalvala J, Chadborn N, Ojha S. Breastfeeding in infants diagnosed with phenylketonuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Internet). 2022 Aug 9;2022(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015243>
- López-Mejía L, Guillén-López S, Vela-Amieva M, Carrillo-Nieto RI. Actualización sobre la lactancia materna en los recién nacidos con errores innatos del metabolismo intermediario. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2022 Jul 26;79(3). <https://doi.org/10.24875/BMHIM.21000103>
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Guía de práctica clínica:

Diagnóstico y tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con fenilcetonuria (Internet). Quito - Ecuador; 2013 Dec (cited 2025 Apr 28).

- Burlina A, Biasucci G, Carbone MT, Cazzorla C, Paci S, Pochiero F, et al. Italian national consensus statement on management and pharmacological treatment of phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis* (Internet). 2021 Dec 16;16(1):476. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02086-8>
- Feillet F, Arnoux J, Delgado MB, Burlina A, Chabrol B, Kukuksayrac E, et al. Long-term safety of sapropterin in paediatric and adult individuals with phenylalanine hydroxylase deficiency: Final results of the Kuvan® Adult Maternal Paediatric European Registry multinational observational study. *J Inherit Metab Dis* (Internet). 2025 Jan 5;48(1). <https://doi.org/10.1002/jimd.12796>
- Manti F, Caviglia S, Cazzorla C, Dicintio A, Pilotto A, Burlina AP. Expert opinion of an Italian working group on the assessment of cognitive, psychological, and neurological outcomes in pediatric, adolescent, and adult patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis* (Internet). 2022 Dec 21;17(1):443. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02488-2>
- Manti F, Caviglia S, Cazzorla C, Dicintio A, Pilotto A, Burlina AP. Expert opinion of an Italian working group on the assessment of cognitive, psychological, and neurological outcomes in pediatric, adolescent, and adult patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis* (Internet). 2022 Dec 21;17(1):443. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02488-2>
- Paermentier L, Cano A, Chabrol B, Roy A. Executive functions in preschool children with moderate hyperphenylalaninemia and phenylketonuria: a prospective study. *Orphanet J Rare Dis* (Internet). 2023 Jul 3;18(1):175. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02764-9>
- Azevedo Soares C, Ferreira Almeida M, Soares G, Tkachenko N, Fortuna AM, Carmona C. Predicting factors of neurodevelopmental performance in children with phenylketonuria. *Am J Med Genet A* (Internet). 2023 Jun 5;191(6):1525–9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63174>

Nota de contribución autor: E.E.B.A., supervisión integral del proyecto, colaboró en la redacción del borrador original y efectuó la revisión sustantiva y edición final del manuscrito. F.G.C.C. y D.M.A.H., participaron en la investigación, curación de datos y redacción del manuscrito en su fase de revisión y edición. C.A.C.L., contribuyó en la elaboración y redacción del borrador original, así como la supervisión metodológica y revisión crítica del contenido. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo, y se responsabilizan por la integridad de su contenido.

Nota de disponibilidad de datos: Los autores declaran que el conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio no se encuentra disponibles.

Conflicto de interés: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses relevante para la publicación del presente reporte de caso.

Fuente de financiamiento: No se ha recibido financiamiento externo ni existe relación comercial, profesional o personal que pueda influir en el contenido del manuscrito.