

## Composición Lipídica de la Dieta de Niños Fenilquetonúricos Diagnosticados Precozmente

Verónica Cornejo E<sup>1,5</sup>, Miluska Concha C.<sup>2</sup>, Juan Francisco Cabello<sup>3,5</sup>, Erna Raimann B<sup>4,5</sup>.

1. Nutricionista, Magíster en Nutrición Humana, Profesor Asistente
2. Nutricionista, Especialista en Enfermedades Crónicas no transmisibles de origen nutricional.
3. Médico cirujano, Neuropediatra.
4. Médico cirujano, Pediatra, Profesor Asistente
5. Laboratorio de Enfermedades Metabólicas, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Av. El Líbano 5524, MACUL, Santiago, Chile

Correspondencia: Prof. Verónica Cornejo INTA, Universidad de Chile, Casilla 13811, SANTIAGO, CHILE, e-mail: [vcornejo@inta.cl](mailto:vcornejo@inta.cl)

### Resumen

La Fenilketonuria (PKU) se produce por un defecto total o parcial de la enzima fenilalanina hidroxilasa (FAH) acumulándose fenilalanina (FA) en sangre, lo que ocasiona retardo mental si no es diagnosticada en el período de recién nacido. El tratamiento consiste en una dieta restringida en FA. Diversos estudios han señalado que debido a la restricción de proteínas animales, la dieta es deficiente en ácidos grasos: alfa-linolénico (ALL) y elevada en ácidos linoléico (AL). El objetivo de este estudio fue determinar la ingesta de lípidos en niños PKU diagnosticados precozmente, estudiándose la composición química de lípidos de la dieta de 29 niños con PKU, en dieta restringida en FA y en seguimiento en el INTA, Universidad de Chile. Fueron pareados por sexo y edad con un grupo control. Se aplicó encuesta de recordatorio de 24 horas por tres días consecutivos, calculándose la ingesta de ácidos grasos totales, saturados, monoinsaturados, poliinsaturados, AL y ALL. Los resultados muestran que la dieta de los PKU aporta el 31.8% como calorías grasas, de los cuales el 13% es AL y un 0.2% ALL, existiendo diferencias significativas con respecto al grupo control. La relación obtenida entre ácidos grasos saturados-monoinsaturados-poliinsaturados fue de 1:1.7:3.9 y la razón entre AL y ALL fue diez veces más de lo recomendado (115:1). Concluyéndose que la dieta de los niños PKU chilenos contiene mayor cantidad de AL y menor de ALL.

**Palabras claves:** niño, Fenilketonuria, ácido linoléico, ácido alfa-linolénico, lípidos

### Summary

Phenylketonuria (PKU) is a genetic disorder caused by a partial or complete mutation of the enzyme phenylalanine hydroxylase (PHA), fact that produces high levels of phenylalanine in blood resulting in mental retardation if not diagnosed during the neonatal period. Treatment consists of a phenylalanine (Phe) restricted diet. Several studies have shown that due to restriction of animal protein, this diet is deficient in fatty acids such as alfa-linolenic acid (ALA) and provides high levels of linoleic acid (LA). The objective of this study was to determine the lipid composition of the diet consumed by children with early-diagnosed PKU. Lipid composition of the Phenylalanine restricted diet consumed by 29 children with PKU and in follow-up at

INTA, University of Chile, were analyzed. Children were paired by sex and age with a control group. A twenty-four hour dietary recall was performed for 3 consecutive days and total fatty acid intake, including saturated, monounsaturated, polyunsaturated, LA and ALA, were calculated. In the restricted diet of children with PKU, 31.8% of total calories are from fat, 13% of which are LA and 0.2% ALA, showing significant differences as compared to the control group. The ratio of saturated: monounsaturated: polyunsaturated fatty acids was 1:1.7:3.9 and the ratio of LA: ALA was ten-fold higher than the recommended ratio of 115:1. It is concluded that the Phenylalanine restricted diet of Chilean children with PKU is high in LA and low in ALA.

**KEY WORDS:** children, phenylketonuria, linoleic acid, alfa-linolenic acid, lipid

## **Lipids Composition Diet in Phenylketonuric Children with Early Diagnosis**

### **Introducción**

La Fenilquetonuria (PKU) se produce por la ausencia parcial o total de la enzima fenilalanina hidroxilasa (FAH). Si esta enfermedad no es diagnosticada y tratada desde el período neonatal se produce daño irreversible del sistema nervioso central (1,2). La incidencia mundial para la PKU clásica es de 1:10.000 recién nacidos (RN) vivos y en Chile es de 1:20:000 RN (3-5). Su herencia es autosómica recesiva.

La dieta prohíbe alimentos de origen animal, requiriéndose la entrega de fórmula exenta en FA. Debido a la restricción de alimentos naturales, se produce deficiencia de algunos nutrientes esenciales como ácidos grasos esenciales (AGE): ácido linoléico (AL), ácido araquidónico (AA), alfa-linoléico (AAL), eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) (6,7).

Diversos autores han analizado la dieta y el perfil de lípidos en sangre y eritrocitos en niños PKU en tratamiento nutricional estricto, observándose que 42% de las calorías eran aportadas por las grasas, el 16 % era ácido oleico y el 8,9 % AL, encontrándose diferencias significativas con respecto a los grupos controles. El perfil de lípidos de los niños PKU, presentó niveles de DHA y AA disminuidos en plasma y en glóbulos rojos una mayor concentración de AA y menor de DHA y EPA (8-10). Otros estudios han demostrado que una de las causas de la deficiencia de AGE es la restricción de FA, por la menor ingesta de precursores de AGE y por la prohibición de proteínas animales del reino marino, lo que favorece la baja concentración de DHA en glóbulos rojos y plasma (11-13).

Se ha detectado además que los niños PKU consumen mayor cantidad de AL que la población normal, debido a la mayor ingesta de alimentos libres de proteínas enriquecidos con AL (mayonesa, margarina y aceite de maravilla) (14,15).

La recomendación normal es que las grasas correspondan al 25 al 30 % de total de calorías, siendo el 10% de ellas grasas saturadas (SAT), el 7 a 10% grasa poliinsaturadas (POLI) y el 10 a 15% grasas monoinsaturadas (MONO), estableciéndose una razón entre ellas de 1:1:1 (16,17).

Considerando la importancia que tienen los AGE en la nutrición infantil y los hallazgos detectados en el perfil de ácidos grasos en niños PKU en tratamiento nutricional estricto, se planteó este estudio cuyo objetivo principal fue determinar el perfil lipídico de la dieta de niños PKU chilenos en seguimiento y compararlos con un grupo control.

## **Material y Método**

El presente trabajo es de tipo descriptivo, transversal. El grupo estudio está constituido por 29 niños con PKU diagnosticados en el período neonatal, con un rango de edad entre 1 y 12 años, que se encontraban en dieta restringida de FA desde el diagnóstico y que mantenían el nivel de FA plasmática entre 2 y 10 mg/dl durante el último año de seguimiento.

El grupo control está constituido por 29 niños sanos sin antecedentes de PKU y fueron pareados por edad, sexo y estado nutricional con el grupo estudio PKU.

## **Método**

Se aplicó encuesta de recordatorio de 24 horas por tres días previos al control médico y a la medición del nivel de fenilalanina en sangre. Se solicitó a los padres realizasen un registro de los tres días, encuesta que fue revisada y corregida por una Nutricionista especialista en el manejo nutricional de niños con PKU, en presencia de la madre.

Es importante señalar que desde el diagnóstico de PKU, cada madre pesa y calcula la ingesta de fenilalanina que su hijo debe ingerir de acuerdo a las indicaciones entregadas por el especialista en Enfermedades Metabólicas, por este motivo, las madres tienen gran experiencia en llevar el registro de ingesta de sus hijos.

Al grupo control se le aplicó el mismo procedimiento de registro de 24 horas, tres días previos al control médico y se registró la alimentación que el niño recibía regularmente en su casa.

Para el cálculo de ácidos grasos SAT, MONO, POLI, AL y ALL de la dieta se usaron las tablas de composición química: chilena (18), de la United States Dietary Allowance (19), y un programa computacional chileno.

## **Análisis Estadístico**

Se utilizó excel 2000 y EPI info: (promedio, desviaciones estándares, porcentaje de adecuación, cálculo de puntaje z para peso/edad (P/E), talla/edad (T/E) y peso/talla (P/T).

## **Resultados**

Se evaluaron 29 niños PKU diagnosticados precozmente (edad promedio:  $19.3 \pm 3.8$  días de vida), y nivel iniciales de FA de  $21.1 \pm 8.5$  mg/dl y en control en el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), de la Universidad de Chile. El período de seguimiento en promedio fue de 42.3 meses. Durante el último año de control, el

79.4% de los PKU menores de 6 años mantuvieron niveles de FA en sangre entre 2-8 mg/dl y el 20.6% (6 casos mayores de 6 años) entre 8-10 mg/dl (Tabla 1).

Tabla 1

Niveles de Fenilalanina en sangre en 29 niños Fenilquetonúricos

n	edad (años)	FA (mg /dl)
1	< 1	2 - 4
15	1 - 3	4 - 6
7	4 - 6	6 - 8
6	> 6	8 - 10

La evaluación del estado nutricional por puntaje z, no mostró diferencias significativas entre el grupo estudio PKU y el grupo control (Tabla 2)

Tabla 2

Estado nutricional del grupo PKU y grupo control

	grupo PKU		P	grupo control	
	promedio	rango		promedio	rango
Edad (años)	3.9	0.8-9.6	NS	3.9	0.8-9.4
Peso (kg)	16.9	9.3– 24.5	<0.03	17.9	11.5 –24.3
Talla (cm)	99.2	80.5-117.9	NS	100.8	84.1-117.6
P/T (z)	0.43	-0.4 a 1.3	NS	0.8	-0.3 a 2.0
P/E (z)	-0.06	-0.6 a 1.4	<0.05	0.8	-0.3 a 1.8
T/E (z)	0.07	-1.3 a 1.4	NS	0.5	-0.5 a 1.4

Al analizar la dieta se determinó que el grupo PKU consumía 1.241 calorías diarias, correspondiendo el 7.2 % a proteínas, el 31.8% a grasas y el 59.8% a los hidratos de carbonos (CHO). El grupo control tuvo ingesta diaria de calorías en promedio de 1.319 calorías, siendo el 13.8 % proteínas, el 31% lípidos y 56.8% CHO respectivamente. Al evaluar la distribución de macro nutrientes por kilo de peso, se observaron diferencias significativas en ingesta de proteínas diarias entre el grupo estudio PKU y grupo control, especialmente en mayores de 6 años, ya que entre 1992 y 2003, el sustituto lácteo sin fenilalanina subvencionado por el Ministerio de Salud era entregado entre los 0 y 6 años de edad. En la actualidad es hasta los 14 años de edad (Tabla 3).

Tabla 3  
Distribución de nutrientes en grupos PKU y control

n	grupo PKU			grupo control		
	15	7	6	15	7	6
Edad (años)	1 - 3	4 - 6	> 6	1 - 3	4 - 6	> 6
Nutrientes						
Calorías (kg/día)	104.5	80.3	39.9	88.5	93.8	61.5
Prot (g/kg/día)	2.14*	1.4*	0.5*	3.2	3.6	1.7
Lípidos (g/kg/día)	3.7	2.7	1.5	3.1	3.3	1.7
HdeC (g/kg/día)	15.7	12.6	6.04**	11.73	12.5	9.9

\*p<0.001 en proteínas en los tres grupos.

\*\*p<0.001 en HdeC en >de 6 años.

La ingesta diaria de ácidos grasos SAT, MONO, POLI del grupo estudio PKU y grupo control se presentan en la tabla 4. El grupo PKU consumió diariamente  $18.4 \pm 14$ g de AL y  $0.2 \pm 0.2$ g ALL y el grupo control de  $6.6 \pm 4.8$ g y  $0.6 \pm 0.3$ g respectivamente, hallándose diferencias significativas en todas las variables evaluadas (Tabla 4). A través de los resultados obtenidos de ingesta de grasas, se pudo determinar una relación entre ellas de 1:1.7:3.9 en el grupo PKU y de 1:0.7:0.1 en el grupo control. En el grupo PKU, el 13.5% de las calorías correspondieron a AL y el 0.2 % a ALL y en el grupo control el 4.5% a AL y el 0.6% a ALL. La razón obtenida entre AL y ALL fue de 115:1 en el grupo PKU y de 11:1 en el grupo control, siendo la recomendación mantener una razón entre estas grasas de 10:1 (Tabla 5).

Tabla 4  
 Ingesta de ácidos grasos en el grupo PKU y grupo control  
 (g/día)

Ac. grasos	grupo PKU	grupo control	P
SAT	4.7± 4.9	18.8± 8.5	<0.001
MONO	8.6 ± 7.8	12.9± 6.3	<0.001
POLI	18.5± 14.1	7.3± 5.0	<0.001
AL	18.4± 14.1	6.6± 4.8	<0.001
ALL	0.2±0.2	0.6±0.3	<0.001

AL: ácido linoléico  
 ALL: ácido alfa-linolénico

Tabla 5

Ingesta de grasa del grupo PKU y grupo control según recomendaciones

Tipo de grasa	PKU	Control	Recomendación normal
% grasa total	31.7	31	25-30
Relación SAT:MONO:POLI	1 : 1.7 : 3.9	1 : 0.7 : 0.1	1 : 1 : 1
AL (% calorías/día)	13	4.5	3-8
ALL (% calorías/día)	0.2	0.6	0.5 - 1
AL : ALL	115 : 1	11 : 1	10 : 1

SAT: ácidos grasos saturados.      ALL: ácido alfa-linolénico  
 POLI: ácidos grasos poliinsaturados      AL: ácido linoléico  
 MONO: ácidos grasos monoinsaturados

## Discusión

Un estudio realizado en niños PKU de España encontró que el 42 % de las calorías totales eran aportadas por las grasas (8). En nuestro estudio fue del 31.8%, no existiendo diferencias con el grupo control. Pero al analizar por tipo de grasas aparecen diferencias significativas como por ejemplo, el grupo PKU ingirió diariamente 4.7 gr. de grasas de saturadas (palmítico y esteáricos) provenientes de alimentos de origen vegetales tales como aceites, frutas y verduras. En cambio el grupo control registró 18,8 gr. al día (origen animal: leche, yogurt, carnes), siendo este valor casi cuatro veces más que el grupo PKU.

El consumo de AL recomendado por los expertos es del 3 al 8% del total de calorías. Este mismo estudio demostró que los niños PKU españoles consumían el 9% y en nuestro estudio fue el 13%. Esto permite concluir que los niños PKU chilenos consumen mayor cantidad de AL que lo recomendado y lo descrito en la literatura en dietas de niños PKU.

Al revisar el consumo de ALL se producen diferencias mayores, ya que nuestro grupo PKU consume el 0.2% del total de calorías, siendo lo recomendado entre 0.5 y 1%, lo que se debe principalmente, a que la dieta para niños con PKU prohíbe el consumo de alimentos de origen animal, incluyéndose los pescados y mariscos, fuente de ácidos grasos esenciales. Junto con ello se demostró que un 4.9% del grupo PKU consumía aceite vegetal de soya, la que contiene sólo un 7% de ácido alfa-linolénico.

La relación entre las grasas SAT: MONO: POLI recomendada es de 1:1:1. Al analizar la dieta de los niños PKU chilenos, se detectó que esta relación era de 1:1.7:3.9,

existiendo un consumo de grasas poliinsaturadas cuatro veces más que lo recomendado. Esto se debe a que los niños PKU ingieren mayor cantidad de aceites vegetales que contienen mayoritariamente AL. Es así como el 42.6% del grupo PKU consumía aceite vegetal mezclado, con un 80% de AL, el 52.5% restante usaba aceite de maravilla con un 100% de aporte de AL, sólo un 4.9% del grupo PKU ingería aceite de soya, con un 54% de AL.

En este estudio la relación entre los ácidos grasos linoléico y alfa-linolénico fue de 115:1, siendo diez veces más alta de lo recomendado. Considerando que la relación se debe mantener en 10:1 y que su desbalance puede influir en la síntesis de ácidos grasos esenciales como EPA y DHA, los que están directamente relacionados con el desarrollo cognitivo y visual (20,21). Resulta importante sugerir que la dieta de los niños PKU chilenos debería ser modificada para mantener una razón entre AL/ALL cercano a lo recomendado. Actualmente se ha cambiado al uso de aceite de canola que contiene un 10% de ácido alfa-linolénico.

Basándonos en los resultados publicados en la literatura científica y a los obtenidos en este estudio, podemos concluir que es imprescindible estudiar el perfil de ácidos grasos en plasma y eritrocitos en los niños con PKU chilenos, en dieta restringida en fenilalanina, con el propósito de conocer si la alta ingesta de ácido linoléico y la consecuente baja ingesta de ácidos grasos esenciales, influye en el perfil lipídico y si esto tiene relevancia en el desarrollo y crecimiento de los niños PKU de Chile.

## Referencias

1. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease; 8° ed. Mc Graw Hill, USA, 2001. p.1667 – 1724.
2. Campistol J, Lambruschini N., Vilaseca MA, Cambra FJ, Fusté E, Gómez L. Hiperfenilalaninemia. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas hereditarias, ed. Ergon, España. 2001. p.195 –206.
3. Cornejo V, Manríquez V, Colombo M, Mabe P, Jiménez M, De la Parra A, Valiente A., Raimann E. Fenilquetonuria de diagnóstico neonatal y lactancia materna. Rev Med Ch 2003;131:1280-1287
4. Cornejo V., Raimann E.: Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. En: Colombo M, Cornejo V, Raimann E, Errores innatos en el metabolismo del niño: 2° ed. Editorial Universitaria, Chile, 2003.p. 71-138.
5. Cornejo V, Raimann E, Colombo M. Implementación y desarrollo de los programas de pesquisa de detección neonatal. En: Colombo M, Cornejo V, Raimann E. Errores innatos en el metabolismo del niño, ed Universitaria, 2003.p. 375-384.
6. Acosta PB, Stepnick-Gropper S, Clarke-Sheehan N, Wenz E, Cheng M, Anderson K, Koch R. Trace elements status of PKU children ingesting an elemental diet. JPEN 1987;11: 287-292.

7. Agostoni C, Verduci E, Massetto N, Radaelli G, Riva E, Giovaninni M. Plasma long-chain polyunsaturated fatty acids and neurodevelopment through the first 12 months of life in phenylketonuria. *Dev Med Child Neurolog* 2003;54:257-261
8. Sanjurjo P, Perteagudo L, Rodríguez-Soriano J, Vilaseca A, Campistol J. Polyunsaturated fatty acid status in patients with phenylketonuria *J Inher Metab Dis* 1994;17:704-709.
9. Giovannini M, Biasucci G, Agostoni C, Luotti D, Riva E. Lipid status and fatty acid metabolism in phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1995;18:265-272.
10. Schulpis KH, Tsakiris S, Karikas GA, Moukas M, Behrakis P. Effect of diet on plasma total antioxidant status in phenylketonuric patients. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:383-387.
11. Llana SJ, Ferrer B, Escribano I, Calvo F, Dalmau J. Perfil lipídico en pacientes fenilketonúricos tratados con dieta. *Act Ped Esp* 1995; 53:448-450.
12. Agostoni C, Verducci E, Massetto N, Fiori L, Radaelli G, Riva E, Giovaninni M. Long term effects of long chain polyunsaturated fat in hyperphenylalaninemic children. *Arch Dis Child* 2003;88:582-583.
13. Infante JP, Huszagh VA. Impaired arachidonic (20:4n-6) and docosahexaenoic (22:6n-3) acid synthesis by phenylalanine metabolites as etiological factors in the neuropathology of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2001; 72: 185-198.
14. Giovannini M, Agostoni C, Biasucci G, Rottoli A, Luotti D, Trojan S, Fatty acid metabolism in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155:S132-135.
15. Poge AP, Baumann K, Muller E, Leichsenring, Schmidt H, Bremer HJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocyte membrane lipids of children with phenylketonuria after controlled linoleic acid intake. *J Inher Metab Dis* 1998;21:373-381.
16. Moseley K, Koch R. and Moser A.B. Lipid status and long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations in adults and adolescents with phenylketonuria on phenylalanine-restricted diet. *J Inher Metab Dis* 2002; 25:56-64.
17. Jury G, Urteaga C, Taibo M. Porciones de intercambio y composición química de los alimentos de la pirámide alimentaria Chilena. Universidad de Chile, INTA;1997.
18. United States Dietary Allowance (USDA), [www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/](http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/)
19. Uauy R, Mena P, Valenzuela A. Essential fatty acids as determinants of lipid requirement in infants, children and adults. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:S66-S77
20. Uauy R, Mena P, Peirano P. Dietary polyunsaturated fatty acids for optimal neurodevelopment. Recommendations for perinatal nutrition. En. Bendich A, Deckelbaum J. Preventive Nutrition: The comprehensive guide for health professionals. Capítulo 22, ed. Human Press Inc, Otawa, NJ; 2000.p.405-421