

Sinergia entre leche materna y sucedáneos en paciente lactante con fenilcetonuria: Reporte de un caso

Synergy between breast-milk and substitutes in a lactating patient with phenylketonuria: Case report

Luis Angel KONG LOZANO

Hospital General de Jaén, Departamento de Apoyo al Tratamiento, Servicio de Nutrición y Dietética. Jaén, Perú.

Recibido: 18/agosto/2025. Aceptado: 29/agosto/2025.

RESUMEN

Introducción: La fenilcetonuria (PKU) es un error congénito del metabolismo que requiere control dietético estricto del aminoácido fenilalanina para evitar daño neurológico.

Caso clínico: Lactante peruana con PKU diagnosticada al primer mes de vida. Inició fórmula libre de fenilalanina (70%) y lactancia materna (30%). Fenilalanina descendió de 9.48 a 1.72 mg/dL. Crecimiento ponderal adecuado al final del seguimiento de peso (+0.53 DS), y talla en límite inferior de la normalidad (-1.70 DS).

Discusión: La intervención permitió una reducción progresiva de los niveles de fenilalanina, alcanzando valores seguros (2-6mg/dL). Sin embargo, se evidenció una talla por debajo del promedio, lo que sugiere la importancia de balancear la restricción con una ingesta adecuada de proteína natural.

Conclusiones: El uso combinado de leche materna y fórmulas especializadas puede ser una estrategia segura y eficaz para el manejo nutricional de lactantes con PKU, siempre que exista un monitoreo constante y ajustes individualizados.

PALABRAS CLAVE

Infante, fenilcetonuria, lactancia materna.

ABSTRACT

Introduction: Phenylketonuria (PKU) is an inborn error of metabolism that requires strict dietary control of the amino acid phenylalanine to prevent neurological damage.

Clinical case: Peruvian infant with PKU diagnosed at one month of age. She was started on phenylalanine-free formula (70%) and breastfeeding (30%). Phenylalanine decreased from 9.48 to 1.72 mg/dL. Weight growth was adequate at the end of the follow-up (+0.53 DS), and height was at the lower limit of normal (-1.70 DS).

Discussion: The intervention led to a progressive reduction in phenylalanine levels, reaching safe values (2-6 mg/dL). However, a below-average height was observed, suggesting the importance of balancing the restriction with an adequate intake of natural protein.

Conclusions: The combined use of breast milk and specialized formulas can be a safe and effective strategy for the nutritional management of infants with PKU, provided consistent monitoring and individualized adjustments are made.

KEYWORDS

Infant, phenylketonuria, breastfeeding.

INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria (PKU) es un error congénito del metabolismo causado por mutaciones en el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), encargada de convertir la fenilalanina en tirosina. En ausencia o deficiencia funcional de esta enzima, la fenilalanina se acumula en sangre y tejidos,

Correspondencia:

Luis Angel Kong-Lozano
klozanol@ucvvirtual.edu.pe

generando efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central si no se controla a tiempo¹. Esta alteración también puede afectar la síntesis de proteínas y neurotransmisores como la dopamina y la serotonina, debido a la menor disponibilidad de tirosina².

A nivel global, la PKU afecta aproximadamente a 1 de cada 15,000 recién nacidos vivos, aunque su frecuencia varía considerablemente entre regiones. En América Latina, las tasas oscilan entre 1 en 10,000 y 1 en 30,000, dependiendo del país. En Chile, por ejemplo, la prevalencia reportada es de aproximadamente 1 por cada 13,300 nacidos, según su programa nacional de pesquisa neonatal, lo que evidencia la necesidad de estrategias diagnósticas y terapéuticas adaptadas a la región³.

En el contexto nutricional, el tratamiento de la PKU exige una restricción estricta de fenilalanina en la dieta. Sin embargo, en lactantes, la leche materna puede ser utilizada de forma controlada y combinada con fórmulas especiales libres o reducidas en fenilalanina, lo que permite un mejor perfil nutricional sin elevar los niveles plasmáticos de este aminoácido. La leche materna contiene aproximadamente 46 mg de fenilalanina por cada 100 mL, mientras que las fórmulas estándar pueden superar los 100 mg por cada 100 mL. Las fórmulas específicas para PKU están diseñadas para proveer aminoácidos esenciales sin incluir fenilalanina, y se combinan con cantidades precisas de leche materna para lograr un balance entre restricción y crecimiento adecuado².

Estudios como el de Kanufre et al.⁴ han evidenciado que la sinergia entre leche materna y fórmula especializada contribuye significativamente al crecimiento en lactantes con PKU, manteniendo niveles seguros de fenilalanina en sangre. En su cohorte, los niños alimentados con esta combinación mostraron una mayor tasa de crecimiento y una mejor estabilidad metabólica que aquellos alimentados solo con fórmula.

Según la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), los requerimientos nutricionales de fenilalanina (en combinación con tirosina) para lactantes menores de seis meses se estiman en aproximadamente 52 mg/kg/día, aunque estos deben ajustarse estrictamente en pacientes con PKU clásica, que toleran cantidades mucho menores⁵. La cantidad exacta debe determinarse individualmente mediante monitoreo frecuente de los niveles plasmáticos. La guía europea para el manejo de PKU recomienda mantener los niveles entre 120 y 360 $\mu\text{mol/L}$ (2–6 mg/dL) durante la infancia, para asegurar un desarrollo óptimo sin neurotoxicidad⁶.

Según Hassanpour et al.⁷, los requerimientos nutricionales en lactantes con PKU deben individualizarse según la edad y tolerancia metabólica. En lactantes de 0 a <3 meses, se recomienda una ingesta de fenilalanina de 25 a 70 mg/kg/día y de 20 a 45 mg/kg/día entre los 3 a <6 meses. A nivel proteico, se debe asegurar un consumo total de 3,5 a 3,0 g/kg/día,

considerando tanto la fracción natural (proveniente de la lactancia materna o alimentos) como la no natural (fórmulas libres de fenilalanina). El requerimiento energético promedio es de 120 kcal/kg/día, dentro de un rango de 95 a 145 kcal/kg/día, mientras que las necesidades hídricas se sitúan entre 130 y 160 mL/kg/día.

Este reporte tiene como objetivo detallar la sinergia entre la lactancia materna y el uso de fórmulas infantiles especializadas en el manejo de una paciente lactante con PKU, así como evaluar los niveles sanguíneos de fenilalanina y el crecimiento antropométrico.

CASO CLINICO

Paciente, una niña peruana, nacida sin antecedentes familiares de errores congénitos del metabolismo o enfermedades genéticas. Sus padres, de 36 y 38 años, sin relación de consanguinidad, no presentaban patologías aparentes. Fue producto de una segunda gestación única y nació mediante cesárea programada a las 38 semanas en el Hospital General de Jaén (Perú) debido a presentación podálica. Al momento del nacimiento, obtuvo una calificación APGAR de 8/9. Desde el primer instante, se implementó el contacto piel a piel, y la primera lactancia tuvo lugar dentro de la primera hora de vida, conforme a la normativa de salud neonatal del Perú⁸. Las mediciones antropométricas iniciales fueron: peso de 3.320 kg (-0.1 DS), longitud de 46 cm (-2.1 DS), peso para la longitud de 3DE y perímetro cefálico de 36 cm.

A los cinco días de vida, se realizó la toma de muestra para tamizaje metabólico neonatal con el objetivo de detectar hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística y fenilcetonuria. La muestra fue enviada al Instituto Nacional Materno Perinatal en Lima (Perú) para análisis cuantitativo, donde se identificaron valores elevados de fenilalanina en sangre (6.12 mg/dL) (tabla 1). Al tratarse de una prueba de cribado inicial, se programó una evaluación confirmatoria al mes de edad.

El análisis realizado al mes de vida evidenció niveles elevados de fenilalanina en sangre (9.48 mg/dL) y una ganancia inadecuada de talla (-1.7 DS) (tabla 1), lo que permitió establecer el diagnóstico definitivo de fenilcetonuria. Ante este resultado, el pediatra indicó el inicio del tratamiento nutricional con una fórmula para lactantes basada en proteínas parcialmente hidrolizadas de arroz, combinada con lactancia materna en una proporción de 70% y 30%, respectivamente. La estimación de los requerimientos nutricionales diarios incluyó un aporte energético de 383 kcal, una ingesta proteica de 9.6 g y un consumo de fenilalanina de 481.16 mg. Con este régimen, se logró cubrir el 100% de las calorías, aunque el consumo proteico solo alcanzó el 30% del valor recomendado (tabla 2).

En la evaluación correspondiente al segundo mes, se identificó una reducción de 0.7 mg/dL en la concentración

Tabla 1. Evolución antropométrica y niveles de fenilalanina en lactante con PKU

Mes de vida	Peso (kg)	Talla (cm)	Z-score (DS*) Peso-edad	Z-score (DS*) Talla-edad	Fenilalanina (mg/dL)	Valor de referencia (mg/dL)
RN*	3,320	46	-0.1	-2.1	6,12	2-6
1	3,190	49	-1.3	-1.7	9,48	2-6
2	4,725	54,5	-0.2	-0.9	8,78	2-6
3	5,885	57,6	-0.1	-1.2	0,92	2-6
4	6,810	58,9	-0.3	-2.0	1,72	2-6

*RN = recién nacido; DS = desviación estándar curvas de crecimiento de OMS (2006).

Tabla 2. Aporte energético, proteico y de fenilalanina según fuente (lactancia materna y sucedáneo)

Mes	Energía total (kcal/día)	Proteína leche materna (g/día)	Proteína fórmula (g/día)	Phe leche materna (mg/día)	Phe sucedáneo (mg/día)	Phe total (mg/día)
1º mes	383	2.88	6.72	81.31	400.15	481.46
2º mes	567	4.62	10.78	120.38	0.06	120.44
3º mes	706	5.25	12.25	149.89	0.07	149.96

de fenilalanina en sangre, aunque los valores aún permanecían por encima del límite de referencia. No obstante, las mediciones antropométricas mostraron un crecimiento adecuado para la edad, lo que permitió mantener el esquema nutricional. Ante la persistencia de niveles elevados de fenilalanina, se decidió modificar la fórmula utilizada, reemplazándola por una mezcla especializada con aminoácidos libres de fenilalanina (<0.01 mg Phe), conservando la proporción inicial con la lactancia materna. Los nuevos requerimientos nutricionales ajustados fueron: 567 kcal de energía, 15.4 g de proteínas y un rango de fenilalanina entre 120.44 mg. Con esta fórmula, se logró cubrir el 100% de la energía y proteínas necesarias, mientras que el aporte de fenilalanina alcanzó el 89.8% del requerimiento estimado (tabla 2).

En el tercer mes, los valores de fenilalanina en sangre descendieron por debajo del nivel de referencia (tabla 1). Al realizar la anamnesis con los padres, se identificó que la cantidad de leche materna suministrada no correspondía a lo establecido en el régimen nutricional. Se explicó la importancia de garantizar un suministro adecuado de fenilalanina y se procedió a una nueva estimación de los requerimientos nutricionales, los cuales se ajustaron a 706 kcal de energía, 17.5 g de proteínas y 149.66 mg de fenilalanina. La implementación de estas modificaciones permitió cubrir el 100%

de las necesidades con la fórmula especializada y la lactancia materna (tabla 2).

Finalmente, al cuarto mes de edad, los niveles de fenilalanina en sangre se estabilizaron ligeramente por debajo de lo normal. En cuanto al crecimiento, la evolución de la talla se ubicó en el límite inferior (-2.0 DS) (tabla 1), mientras que el peso se mantuvo dentro de la normalidad.

DISCUSIÓN

Históricamente, la lactancia materna en pacientes con PKU fue considerada inapropiada debido a su contenido de fenilalanina. Durante décadas, se recomendó la alimentación exclusiva con fórmulas especializadas libres de fenilalanina para evitar la acumulación de este aminoácido en sangre y sus efectos neurotóxicos. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que su uso controlado, en combinación con fórmulas especiales, puede ser una estrategia segura y eficaz para el manejo de la enfermedad⁹.

El manejo de la PKU en lactantes requiere un control estricto de los niveles de fenilalanina plasmática para evitar complicaciones neurológicas y garantizar un crecimiento adecuado. Como se describe, la paciente presentó un valor de 9,48 mg/dL al mes de vida el cual se encontró dentro del rango observado en lactantes con PKU clásica no tratados,

que suele oscilar entre 6 y 15 mg/dL, según estudios como el de Bélanger-Quintana et al.¹⁰. Este resultado confirmó la necesidad de un ajuste dietético inmediato para evitar la acumulación de fenilalanina y sus efectos adversos.

A partir del segundo mes de tratamiento, tras la introducción de una fórmula libre de fenilalanina, los niveles descendieron progresivamente, alcanzando 0,92 mg/dL en el tercer mes y 1,72 mg/dL en el cuarto (tabla I). Aunque estos valores no representan un riesgo de hiperfenilalaninemia, se encuentran por debajo del rango terapéutico recomendado de 2–6 mg/dL (120–360 μ mol/L), establecido por las guías europeas de la European PKU Guidelines¹¹ y las recomendaciones de Vockley et al.¹². Estudios como el de Weglage et al.¹³ han asociado niveles persistentemente bajos (<2 mg/dL) con una síntesis proteica insuficiente, lo que podría comprometer el desarrollo, incluso en ausencia de signos clínicos de desnutrición.

La relación entre la ingesta de proteína natural y los niveles de fenilalanina ha sido ampliamente estudiada. En una cohorte iraní, Zoghi et al.¹⁴ compararon lactantes con diferentes proporciones de proteína natural en la dieta. Aquellos que recibieron menos del 30% de su ingesta proteica total a través de lactancia materna presentaron niveles promedio de 3,76 mg/dL, significativamente más bajos que los 4,89 mg/dL observados en lactantes con mayor aporte de leche materna. En nuestra paciente, el aporte de 30% de proteína natural a través de lactancia materna parece haber influido en la reducción de los niveles de fenilalanina, lo que sugiere una relación directa entre la ingesta natural y la concentración plasmática de este aminoácido.

Desde la perspectiva del crecimiento, la paciente mostró una ganancia ponderal adecuada (DS entre +0,00 y +0,53), pero una talla persistentemente baja (-1,26 a -1,70 DS) (tabla I). Este patrón ha sido descrito en estudios como los de Pinto et al.¹⁵ y Bélanger-Quintana et al.¹⁰, quienes reportaron que, en pacientes con PKU, el peso suele mantenerse dentro del rango normal, mientras que la talla tiende a retrasarse, con una diferencia media de -0,8 DS hacia la segunda infancia. La evidencia sugiere que un control estricto de la fenilalanina sin una adecuada ingesta de proteína natural podría contribuir a esta discrepancia en el crecimiento, retardándolo.

Las cohortes que consiguieron mantener niveles de fenilalanina entre 4 y 6 mg/dL durante el primer trimestre mostraron una evolución del crecimiento en tendencia ascendente, con una mejor progresión lineal y una menor incidencia de desnutrición. Este patrón sugiere que un control adecuado de la fenilalanina, dentro del rango terapéutico recomendado, favorece el desarrollo óptimo sin comprometer la síntesis proteica ni el metabolismo energético. Por ello, resulta esencial ajustar el régimen alimentario para alcanzar un equilibrio preciso entre la restricción de fenilalanina y el

aporte de proteína natural, garantizando así una adecuada composición corporal y un crecimiento lineal estable en pacientes con PKU.

CONCLUSIÓN

El abordaje nutricional en lactantes con trastornos del metabolismo del aminoácido fenilalanina demuestra que la integración controlada de leche materna con fórmulas especializadas (sucedáneos) permite mantener niveles seguros de este aminoácido y un desarrollo físico adecuado. La evaluación continua y el ajuste individualizado del tratamiento nutricional son fundamentales para optimizar el crecimiento y prevenir secuelas neurológicas durante la infancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Blau N., van Spronson F.J., Levy H.L. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376(9750):1417-1427.
2. Poloni S, Dos Santos BB, Chiesa A, Specola N, Pereyra M, Saborío-Rocafort M, et al. Current Practices and Challenges in the Diagnosis and Management of PKU in Latin America: A Multicenter Survey. *Nutrients*. 2021 Jul 27;13(8):2566. Doi: 10.3390/nu13082566. PMID: 34444728; PMCID: PMC8399454.
3. Contreras P, Pérez G, Andrade S, Pardo RA. Resultados del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal en Chile. *Rev Chil Pediatr*. 2015;86(2):117–23.
4. Kanufre VC, Starling AL, Reis AB, Lemos MC, Soares DA. Impact of breastfeeding on the metabolic control of phenylketonuria patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1):65–9.
5. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on Nutrient Requirements and Dietary Intakes of Infants and Young Children in the European Union. *EFSA J*. 2013;11(10):3408.
6. Van Spronsen FJ, van Wegberg AMJ, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *J Inher Metab Dis*. 2017;40(1):10–9.
7. Hassanpour S, Khosravi-Darani K, Ramezan Y, Hashempour F. Evaluation of producing low phenylalanine milk by formulation procedure for phenylketonuria patients [Internet]. Disponible en: https://nanobioletters.com/wp-content/uploads/2022/12/LIANBS124.142.pdf?utm_source=chatgpt.com
8. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud N° 214-MINSA/DGIESP-2024: Atención integral de Salud neonatal. Lima: Ministerio de Salud;2024.
9. Van Rijn M, MacDonald A, Feillet F, Youngs D, Bélanger-Quintana A. Breast feeding in infants diagnosed with phenylketonuria (PKU). *BMJ Paediatr Open*. 2023;7(1):e002066.pmc.ncbi.nlm.nih.gov+15pmc.ncbi.nlm.nih.gov+15pmc.ncbi.nlm.nih.gov+15
10. Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Gökmen-Özel H, MacDonald A, Rocha JC, van Rijn M, et al. Diet and amino acid supplementation for phenylketonuria patients: 2020 practices in Europe. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;25:100693.

11. European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders–Europe (ESPKU). Key European guidelines for the diagnosis and management of phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):743–56.
12. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, Mitchell JJ, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014 Feb;16(2):188–200. doi:10.1038/gim.2013.157.
13. Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldmann R, Koch HG, Ullrich K, Harms E, Möller HE. Individual blood-brain barrier phenylalanine transport determines clinical outcome in phenylketonuria. *Ann Neurol.* 2001 Oct;50(4):463-7. doi: 10.1002/ana.1226. PMID: 11601498.
14. Zoghi S, Karamizadeh Z, Amirhakimi A, Gharavi M. Comparison of phenylalanine levels and growth parameters in phenylketonuria patients under different feeding regimens. *Iran J Pediatr.* 2013; 23(5):543–8.
15. Pinto A, Gökmen-Özel H, Rocha JC, Van Dam E, Ahring K, Bélanger-Quintana A, et al. Long-term growth in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2019; 11(9):2070.