

REPORTE DE CASO

MANEJO COMBINADO DE LACTANCIA MATERNA Y FÓRMULA LIBRE DE FENILALANINA EN UNA LACTANTE CON FENILCETONURIA: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN CRÍTICA

COMBINED MANAGEMENT OF BREASTFEEDING AND PHENYLALANINE-FREE FORMULAS IN AN INFANT WITH PHENYLKETONURIA: CASE REPORT AND CRITICAL REVIEW

Kong-Lozano, Luis Angel^{1,a} 

DOI: <https://doi.org/10.61651/rped.2025v77n3p20-24>

¹ Hospital General de Jaén. Servicio de Nutrición y Dietética. Jaén, Perú.

^a Magister en Nutrición y Dietética.

RESUMEN

Introducción: La fenilcetonuria (PKU) es un error congénito del metabolismo causado por la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa, que altera la conversión de fenilalanina en tirosina. El objetivo de este artículo es describir el manejo combinado de leche materna y fórmula libre de fenilalanina en una lactante con PKU y analizar la evidencia que respalda esta estrategia en Latinoamérica. **Caso clínico:** Lactante peruana diagnosticada de PKU al primer mes de vida mediante tamizaje neonatal. Se indicó fórmula libre de fenilalanina (70%) y lactancia materna (30 %). La fenilalanina sérica descendió de 9,48 a 1,72 mg/dL. Presentó crecimiento ponderal adecuado y talla en límite inferior (-1,88 DE). **Discusión:** La intervención fue efectiva para alcanzar el rango terapéutico fenilalanina sérica (2–6 mg/dL), respaldada por literatura que evidencia resultados con esta combinación. **Conclusión:** Esta estrategia es segura y eficaz si se realiza monitoreo bioquímico frecuente.

Palabras clave: Infante, fenilcetonuria, lactancia materna. (DeCS/MeSH).

SUMMARY

Introduction: Phenylketonuria (PKU) is an inborn error of metabolism caused by phenylalanine hydroxylase deficiency, which impairs the conversion of phenylalanine to tyrosine. The objective of this article is to describe the combined use of breast milk and phenylalanine-free formula in an infant with PKU and to analyze the evidence supporting this strategy in Latin America. **Case report:** A Peruvian infant was diagnosed with PKU at one month of age through newborn screening. Management included phenylalanine-free formula (70%) and breast milk (30%). Serum phenylalanine levels decreased from 9.48 to 1.72 mg/dL. Weight gain was adequate, and length was at the lower limit (-1.88 SD). **Discussion:** The intervention was effective in achieving therapeutic phenylalanine levels (2–6 mg/dL), supported by literature reporting positive outcomes with this combination. **Conclusion:** This strategy is safe and effective when frequent biochemical monitoring is performed.

Keywords: Infant; phenylketonuria; breastfeeding. (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria (PKU) es un error congénito del metabolismo originado por mutaciones en el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), responsable de transformar fenilalanina en tirosina. Cuando esta enzima está ausente o es funcionalmente deficiente, se produce una acumulación de fenilalanina en sangre y tejidos, que ejerce efectos neurotóxicos si no se controla de forma oportuna⁽¹⁾. Además, esta alteración puede comprometer

la síntesis proteica y la producción de neurotransmisores como la dopamina y la serotonina, al reducir la disponibilidad de tirosina como precursor⁽²⁾.

La prevalencia global de PKU se estima en aproximadamente 1 por cada 15 000 recién nacidos vivos, aunque existen variaciones significativas entre regiones. En América Latina, las tasas reportadas fluctúan entre 1 en 10 000 y 1 en 30 000, dependiendo del país. Chile, por ejemplo, presenta una prevalencia cercana a 1 por cada 13 300 nacidos,

de acuerdo con su programa nacional de investigación neonatal⁽³⁾. Esta heterogeneidad resalta la necesidad de estrategias diagnósticas y terapéuticas contextualizadas a la realidad regional.

Desde el punto de vista nutricional, el abordaje terapéutico de la PKU requiere una restricción estricta de fenilalanina en la dieta para prevenir complicaciones neurológicas. En el caso de lactantes, se ha demostrado que la leche materna puede incorporarse de manera controlada junto con fórmulas especiales libres o reducidas en fenilalanina, ofreciendo un perfil nutricional más equilibrado sin elevar los niveles plasmáticos del aminoácido. Mientras la leche materna contiene aproximadamente 46 mg de fenilalanina por 100 mL, las fórmulas convencionales pueden superar los 100 mg/100 mL. Por ello, las fórmulas específicas para PKU, carentes de fenilalanina, pero enriquecidas con otros aminoácidos esenciales, se utilizan en combinación con volúmenes calculados de leche materna para alcanzar un equilibrio entre restricción y adecuado crecimiento^(4,5).

De acuerdo con la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), los requerimientos de fenilalanina (más tirosina) en lactantes menores de seis meses son de alrededor de 52 mg/kg/día; sin embargo, en casos de PKU clásica la tolerancia es considerablemente menor y debe ajustarse de forma individual mediante monitoreo frecuente⁽⁶⁾. Las guías europeas recomiendan mantener las concentraciones plasmáticas de fenilalanina entre 120 y 360 µmol/L (2–6 mg/dL) durante la infancia, para garantizar un desarrollo óptimo y evitar neurotoxicidad⁽⁷⁾. En cuanto a requerimientos nutricionales, se aconseja una ingesta de fenilalanina de 25–70 mg/kg/día entre 0 y 3 meses y de 20–45 mg/kg/día entre 3 y 6 meses. El aporte proteico total debe situarse entre 3 y 3,5 g/kg/día, incluyendo tanto la fracción natural (lactancia o alimentos) como la no natural (fórmulas libres de fenilalanina), mientras que el requerimiento energético promedio se estima en 120 kcal/kg/día, con necesidades hídricas de 130 a 160 mL/kg/día⁽⁸⁾.

El objetivo de este artículo es describir el manejo combinado de lactancia materna y fórmulas libres de fenilalanina en una

lactante con fenilcetonuria y analizar la evidencia científica que respalda esta estrategia destacando su relevancia en el contexto latinoamericano.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una lactante peruana sin antecedentes familiares de errores congénitos del metabolismo ni enfermedades genéticas. Los padres, de 36 y 38 años, no consanguíneos y sin patologías aparentes, cursaban su segunda gestación única. El nacimiento fue por cesárea programada a las 38 semanas de edad gestacional en el Hospital General de Jaén (Perú) debido a presentación podálica. Al nacer, obtuvo un puntaje APGAR de 8 al minuto y 9 a los cinco minutos. De acuerdo con las directrices nacionales de salud neonatal, se implementó contacto piel a piel inmediato y se inició la lactancia materna en la primera hora de vida⁽⁹⁾.

A los cinco días de vida, se realizó la toma de muestra para tamizaje metabólico neonatal, que incluyó hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística y fenilcetonuria. La muestra fue analizada en el Instituto Nacional Materno Perinatal (Lima, Perú), identificándose concentraciones elevadas de fenilalanina en sangre (6.12 mg/dL), compatibles con resultado positivo de cribado inicial (tabla 1). Se programó una evaluación confirmatoria al mes de vida.

En la reevaluación, al mes, se evidenció un aumento de fenilalanina a 9.48 mg/dL, acompañado de un compromiso del crecimiento lineal (z-score de longitud <–2 DE), lo que confirmó el diagnóstico de fenilcetonuria.

Se indicó el inicio de tratamiento nutricional mediante una fórmula a base de proteínas parcialmente hidrolizadas de arroz combinada con lactancia materna (proporción 70:30, respectivamente). Los requerimientos estimados fueron 383 kcal/día, 9.6 g de proteína y 79.8–223.3 mg de fenilalanina diarios. Con este régimen, se alcanzó el 100% de los requerimientos energéticos y de fenilalanina, aunque solo el 30% de la proteína recomendada.

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

Mes de vida	Peso (kg)	Talla (cm)	Zscore (DE) Pesoedad	Zscore (DE) Tallaedad	Fenilalanina (mg/ dL)
RN	3,320	46	+1,00	–1,26	6,12
1 mes	3,190	49	–1,10	–1,02	9,48
2 meses	4,725	54,5	–0,08	–0,26	8,78
3 meses	5,885	57,6	+0,38	–0,61	0,92
4 meses	6,810	58,9	+0,53	–1,70	1,72

Leyenda: Se presenta la evolución del peso, talla y niveles de fenilalanina durante sus primeros 4 meses de vida.

Fuente: Elaboración propia.

Nota: RN = recién nacido; DE = desviación estándar; Z-score referidos a las curvas de crecimiento de OMS (2006).

En la evaluación al segundo mes, la concentración de fenilalanina se redujo 0.7 mg/dL, aunque se mantenía por encima de los valores de referencia. Las mediciones antropométricas indicaron un crecimiento adecuado para la edad, por lo que inicialmente se mantuvo el esquema. Sin embargo, ante la persistencia de la hiperfenilalaninemia, se reemplazó la fórmula inicial por una mezcla de aminoácidos libres sin fenilalanina (<0.01 mg Phe), conservando la proporción con la lactancia materna. Los nuevos requerimientos nutricionales fueron 567 kcal, 15.4 g de proteínas y 118–331 mg de fenilalanina diarios, con lo que se alcanzó la cobertura completa de energía y proteínas y el 89.8% del requerimiento de fenilalanina.

Al tercer mes, las concentraciones de fenilalanina descendieron por debajo del rango de referencia (tabla 1). Durante la anamnesis se identificó que la lactancia materna administrada no correspondía al volumen planificado, afectando el aporte de fenilalanina, por lo que se calcularon nuevamente los requerimientos: 706 kcal, 17.5 g de proteínas y 125 mg de fenilalanina diarios y se reforzaron las recomendaciones a los cuidadores.

Al cuarto mes, los niveles de fenilalanina en sangre se estabilizaron ligeramente por debajo del valor normal, mientras que el crecimiento ponderal se mantuvo en rangos normales y la talla se situó en el límite inferior (z-score: -1.88 DE).

DISCUSIÓN

Durante décadas la lactancia materna fue considerada inapropiada en el manejo dietético de la fenilcetonuria (PKU) debido a su contenido natural de fenilalanina, priorizándose el uso exclusivo de fórmulas especiales con el fin de evitar la acumulación de este aminoácido y sus efectos neurotóxicos sobre el sistema nervioso central en etapas tempranas del desarrollo^(1,7,13). Este enfoque condujo a la separación sistemática entre la lactancia y el tratamiento metabólico relegando sus beneficios inmunológicos, nutricionales y psicoafectivos^(6,10). Sin embargo, desde finales de la década de 1990 y especialmente en los últimos quince años, múltiples estudios han considerado esta postura, demostrando que la combinación controlada de leche materna con fórmulas libres de fenilalanina puede ser segura y eficaz, siempre que exista un monitoreo bioquímico estrecho^(4,5,10,11).

MacDonald et al.⁽⁴⁾ fueron pioneros en reportar resultados favorables al permitir lactancia materna ad libitum combinada con fórmulas especiales, observando concentraciones plasmáticas de fenilalanina dentro del rango terapéutico en la mayoría de las determinaciones, sin episodios de descompensación aguda. Posteriormente, Kanufre et al.⁽⁵⁾, en una cohorte brasileña, evidenciaron que el 85 % de las determinaciones plasmáticas durante los primeros seis meses de vida se mantenían entre 2 y 6 mg/dL, con una ganancia ponderal media de 28 g/día en lactantes alimentados con esquemas mixtos, similar o superior a la de aquellos que recibieron alimentación exclusiva con fórmula. De manera consistente, Rocha et al.⁽¹¹⁾ reportaron

que la introducción temprana de lactancia controlada no se asoció a incrementos bruscos de fenilalanina, siempre que se ajustaran los volúmenes de fórmula de acuerdo con la ingesta estimada de leche materna. Estos hallazgos respaldaron la inclusión de la lactancia materna combinada en las guías europeas y norteamericanas como alternativa terapéutica válida y segura^(7,12,13).

En este caso, el manejo se diferenció parcialmente de los protocolos rígidos descritos en la literatura, la paciente recibió lactancia materna a demanda y la cantidad de fórmula libre de fenilalanina se ajustó semanalmente según las concentraciones plasmáticas. Este enfoque menos estructurado se aplicó en un contexto donde las muestras sanguíneas debían ser enviadas al Instituto Nacional Materno Perinatal en Lima para su procesamiento, lo que generó demoras que impedían ajustes inmediatos. A pesar de estas limitaciones, se mantuvieron niveles de fenilalanina dentro o por debajo del rango terapéutico recomendado desde el segundo mes de vida, alcanzando valores de 0,92 mg/dL en el tercer mes y 1,72 mg/dL en el cuarto mes. Si bien estos valores se situaron por debajo del intervalo óptimo (2-6 mg/dL), no se observaron signos clínicos de déficit proteico ni desaceleración ponderal significativa. Este patrón contrasta con las observaciones de Weglage et al.⁽¹⁴⁾ quienes hallaron que niveles persistentemente bajos se asocian a una síntesis proteica insuficiente y posibles consecuencias negativas en el desarrollo lineal a largo plazo, incluso en ausencia de signos clínicos inmediatos.

La proporción de proteína natural procedente de la leche materna es un determinante clave de las concentraciones séricas de fenilalanina. Zoghi et al.⁽¹⁵⁾, en una cohorte iraní, mostraron que los lactantes cuya proteína natural representaba menos del 30% de la ingesta total presentaban niveles significativamente más bajos que aquellos con proporciones superiores ($p < 0,05$). En este caso clínico, la contribución proteica de la lactancia materna fue cercana a ese 30%, lo que probablemente explica el mantenimiento de valores en el límite inferior del rango terapéutico.

En relación con el crecimiento, la paciente presentó una evolución ponderal adecuada (DE entre +0,00 y +0,53) pero con una talla persistentemente baja (-1,26 a -1,70 DE). Este patrón ha sido ampliamente descrito en la literatura^(1,14-16). Un metaanálisis reciente que incluyó 18 estudios longitudinales ($n = 2,047$ pacientes) reportó que la media de talla en población pediátrica con PKU fue de -0,57 DE (IC95 %: -0,68 a -0,46), incluso en individuos con buen control metabólico⁽¹⁶⁾. Bélanger-Quintana et al. e Ilgaz et al.⁽¹⁶⁾ atribuyen esta discrepancia a la combinación de restricciones proteicas prolongadas, menor disponibilidad de proteína natural y efectos metabólicos intrínsecos de la enfermedad sobre la síntesis tisular. Asimismo, se ha sugerido que mantener niveles de fenilalanina en el rango medio-terapéutico (4–6 mg/dL) podría favorecer el crecimiento lineal^(14,16).

Otro aspecto relevante es la factibilidad de aplicar estos esquemas en distintos contextos sanitarios. La mayoría de

los estudios proceden de Europa y Norteamérica, donde existe acceso a mediciones frecuentes de fenilalanina, equipos interdisciplinarios especializados y fórmulas específicas^(7,12,13). En América Latina, en cambio, persisten brechas importantes en infraestructura, disponibilidad de insumos y seguimiento clínico, lo cual condiciona la implementación estricta de protocolos internacionales^(2,3,9). En este caso, la estrategia combinada se aplicó con seguimiento clínico cercano y ajustes individualizados, demostrando que, aunque es viable en entornos con recursos limitados, requiere coordinación estrecha y flexibilidad terapéutica.

Además, la literatura revisada (Tabla 2) muestra variabilidad en los resultados clínicos y metabólicos según el tipo de esquema combinado, la frecuencia de monitorización y el contexto de atención. Algunos reportes documentan un control óptimo y crecimiento adecuado, mientras que otros muestran fluctuaciones significativas de fenilalanina y problemas de adherencia cuando no existe un protocolo estandarizado^(4,5,10,15). Esta heterogeneidad evidencia la necesidad de adaptar las recomendaciones a realidades locales y generar evidencia propia en poblaciones latinoamericanas⁽²⁾.

Tabla 2. Reportes de caso y series sobre el uso combinado de lactancia materna y fórmulas libres de fenilalanina en lactantes con PKU.

Autor / Año	País	Nº (casos)	Proporción LM	Niveles iniciales de Phe (mg/dL)	Niveles Phe post intervención (mg/dL)
MacDonald et al., 1992 (4)	Reino Unido	12	30-50% LM	8.5 ± 2.1	2-4 en la mayoría
Kanufre et al., 2010 (5)	Brasil	21	promedio 40%	7.8 ± 3.4	3.2 ± 1.1
Zoghi et al., 2018 (15)	Irán	30	<30% vs >30%	6-12	3.76 vs 4.89 según grupo

Leyenda: Se presenta reports de caso y series que evaluaron el uso combinado de lactancia materna y fórmula libre de fenilalanina

Fuente: Elaboración propia.

Nota: LM = lactancia materna; Phe = Fenilalanina

CONCLUSIÓN

El manejo combinado de lactancia materna y fórmulas libres de fenilalanina permitió alcanzar un control metabólico adecuado en la paciente, manteniendo concentraciones plasmáticas dentro o por debajo del rango terapéutico desde etapas tempranas. Este abordaje constituye una alternativa viable en el tratamiento dietético de lactantes con fenilcetonuria, siempre que se acompañe de un monitoreo clínico y bioquímico riguroso. La persistencia de valores bajos de fenilalanina y el retraso en el crecimiento lineal observados resaltan la necesidad de ajustar cuidadosamente la proporción entre proteína natural y fórmula especializada. Además, en contextos con recursos limitados, como el latinoamericano, resulta fundamental adaptar las recomendaciones internacionales para garantizar un manejo seguro y efectivo que contemple las particularidades operativas y logísticas locales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376(9750):1417–1427. doi:10.1016/S0140-6736(10)60961-0.
- 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;13(8):2566. doi:10.3390/nu13082566.

- Contreras P, Pérez G, Andrade S, Pardo RA. Resultados del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal en Chile. *Rev Chil Pediatr*. 2015;86(2):117–123. (DOI no disponible públicamente).
- MacDonald A, Rylance G, Asplin D, Hall SK, Booth IW. Free use of low phenylalanine infant formula in combination with breastfeeding in phenylketonuria. *Arch Dis Child*. 1992;67(6):639–643.
- Kanufre VC, Starling AL, Reis AB, Lemos MC, Soares DA. Impact of breastfeeding on the metabolic control of phenylketonuria patients. *J Pediatr (Rio J)*. (registro en PubMed; aparece referido como 2007 en PubMed). PMID:17676249.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA J*. 2013;11(10):3408. doi:10.2903/j.efsa.2013.3408.
- 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):743–756. doi:10.1016/S2213-8587(16)30320-5.
8. Hassanpour S, Khosravi-Darani K, Ramezan Y, Hashempour F. Evaluation of producing low phenylalanine milk by formulation procedure for phenylketonuria patients. *LIANBS.* 2022;4(12):1-11 doi: 10.33263/LIANBS124.142.
 9. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud N° 214-MINSA/DGIESP-2024: Atención integral de salud neonatal. Lima: Ministerio de Salud; 2024.
 10. 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. doi:10.1136/bmjpo-2023-002066.
 11. 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. doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100693.
 12. 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):743–756. doi:10.1016/S2213-8587(16)30320-5.
 13. 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;16(2):188–200. doi:10.1038/gim.2013.157.
 14. Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldmann R, Hellenbroich Y, Koch HG. Individual blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(4):230–233.
 15. 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):543–548.
 16. Ilgaz F, 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. doi:10.3390/nu11092070.

Autor corresponsal: Luis Angel Kong Lozano.

Dirección: Avenida Pakamuros N° 301.

Correo electrónico: nutrirconciencia1@gmail.com

Financiación: Ninguno.

Conflicto de interés: El autor declara no tener conflicto de interés.

Autoría: El autor principal realizó la recopilación de datos, el análisis clínico, así como la redacción y revisión crítica del manuscrito.