



**Mi Universidad**

**Ensayo**

*Jeferson Enrique Ogaldes Norio*

*Ensayo*

*Primer parcial*

*Biología molecular en la Clínica*

*Carlos Omar Pineda Gutiérrez*

*Medicina Humana*

*8vo semestre*

*Comitán de Domínguez, Chiapas, a 07 de marzo del 2025*

## **Introducción**

La fenilcetonuria (PKU, por sus siglas en inglés Phenylketonuria) es un trastorno metabólico genético de transmisión autosómica recesiva, que afecta el metabolismo de la fenilalanina, un aminoácido esencial para el organismo. Esta enfermedad se caracteriza por la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), lo que provoca que la fenilalanina se acumule en el organismo, particularmente en el cerebro. Si no se trata de manera adecuada, puede causar daño cerebral irreversible, retraso en el desarrollo cognitivo, y otros problemas neurológicos.

A pesar de ser un trastorno raro, la fenilcetonuria es una de las enfermedades metabólicas más conocidas debido a los avances en su diagnóstico y tratamiento. La detección temprana a través de pruebas neonatales y un tratamiento dietético adecuado permiten a los pacientes llevar una vida relativamente normal, minimizando los efectos adversos de la enfermedad.

## **Prevalencia e Incidencia**

La prevalencia y la incidencia de la fenilcetonuria varían considerablemente según la región geográfica, la etnia y las prácticas de diagnóstico. En general, la prevalencia global de la PKU es de aproximadamente 1 en 10,000 a 1 en 15,000 nacimientos, aunque esta cifra puede ser más alta o más baja dependiendo de factores poblacionales.

### **1. Prevalencia por Regiones Geográficas:**

- En Europa, especialmente en poblaciones de ascendencia europea, la prevalencia es más alta, con una incidencia de aproximadamente 1 en 4,000 a 1 en 8,000 nacimientos, mientras que en algunas regiones del norte de Europa la prevalencia es incluso mayor.
  - En poblaciones de Asia y África, la prevalencia de PKU es considerablemente más baja, con cifras que rondan entre 1 en 50,000 y 1 en 100,000 nacimientos, debido a la menor frecuencia de mutaciones del gen PAH en estas poblaciones.
  - En los Estados Unidos, la incidencia es de aproximadamente 1 en 15,000 nacimientos, siendo una de las enfermedades metabólicas más comúnmente diagnosticadas a través de la prueba del talón en el recién nacido.
2. **Distribución Étnica:** La PKU es más común en personas de ascendencia europea, especialmente en aquellos de origen celta y nórdico. En cambio, las personas de ascendencia asiática o africana tienen una frecuencia mucho más baja de esta enfermedad, probablemente debido a una menor frecuencia de portadores del gen defectuoso en estos grupos.
3. **Incidencia:** Debido a la herencia autosómica recesiva de la PKU, para que una persona padezca la enfermedad, ambos padres deben ser portadores del gen mutado. La probabilidad de que dos portadores transmitan la enfermedad a su descendencia es de 25%. Esta es una de las razones por las que la incidencia de la PKU es más baja en algunas poblaciones: la tasa de portadores

del gen defectuoso varía considerablemente entre diferentes etnias y comunidades.

## **Base Molecular de la Fenilcetonuria**

La fenilcetonuria tiene una base molecular que se debe a mutaciones en el gen **PAH** (fenilalanina hidroxilasa), que se encuentra en el cromosoma 12 (12q22-24.2). Este gen codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa, la cual es responsable de convertir la fenilalanina en tirosina, un aminoácido precursor de neurotransmisores como la dopamina, norepinefrina y serotonina.

Cuando se produce una mutación en el gen PAH, la actividad de la fenilalanina hidroxilasa se ve comprometida, lo que resulta en la acumulación de fenilalanina en el cuerpo, particularmente en el cerebro. Esta acumulación de fenilalanina es tóxica para las neuronas, y puede provocar daños cerebrales, retraso en el desarrollo cognitivo y otras discapacidades neurológicas.

## **Mutaciones en el Gen PAH**

- **Tipo de mutaciones:** Existen más de 500 mutaciones documentadas en el gen **PAH** que conducen a la fenilcetonuria. Estas mutaciones pueden ser de diferente tipo, como sustituciones de bases, deleciones o inserciones de nucleótidos, y la gravedad de la enfermedad depende de la naturaleza específica de la mutación.
- **Variabilidad fenotípica:** La severidad del trastorno está determinada por el tipo de mutación y la cantidad de actividad

residual de la enzima. Algunas mutaciones resultan en una forma de PKU grave, donde la deficiencia de la enzima es casi total, mientras que otras permiten una función parcial de la enzima, lo que da lugar a formas más leves de la enfermedad.

## **Enzima Fenilalanina Hidroxilasa**

- **Función normal de la PAH:** En condiciones normales, la fenilalanina hidroxilasa convierte la fenilalanina en tirosina. La tirosina es esencial para la síntesis de proteínas y la producción de varios neurotransmisores, lo cual es fundamental para el funcionamiento del cerebro y del sistema nervioso central.

Cuando la actividad de la PAH está comprometida por las mutaciones genéticas, la fenilalanina se acumula en el organismo, principalmente en el cerebro, donde puede interferir en el desarrollo cerebral normal.

## **Diagnóstico de la Fenilcetonuria**

El diagnóstico de la fenilcetonuria se realiza principalmente a través de la detección neonatal mediante la prueba del talón. Esta prueba se realiza dentro de las primeras 48 horas del nacimiento para identificar altos niveles de fenilalanina en la sangre.

### **1. Prueba del Talón (Cribado Neonatal):**

- El cribado neonatal es una práctica estándar en muchos países y ha reducido significativamente la mortalidad y morbilidad asociada con la PKU. Durante la prueba, se toma

una muestra de sangre del talón del recién nacido y se mide la concentración de fenilalanina en la sangre.

- Si los niveles de fenilalanina son elevados, se realiza un seguimiento adicional con un análisis de sangre para confirmar el diagnóstico.

## **2. Pruebas Genéticas:**

- Una vez confirmado el diagnóstico de PKU, se pueden realizar pruebas genéticas para identificar las mutaciones específicas en el gen **PAH**. Esto es particularmente útil para determinar la gravedad de la enfermedad y para la planificación del tratamiento a largo plazo.

## **3. Evaluación Bioquímica:**

- Además del cribado neonatal, los niveles de fenilalanina y tirosina en sangre son medidos regularmente a lo largo de la vida del paciente para evaluar la eficacia del tratamiento dietético y ajustar la ingesta de fenilalanina según sea necesario.

## **Tratamiento de la Fenilcetonuria**

El tratamiento de la fenilcetonuria se centra principalmente en la reducción de los niveles de fenilalanina en sangre, a fin de evitar el daño cerebral y otras complicaciones. Los tratamientos incluyen cambios en la dieta, suplementos nutricionales y medicamentos.

### **1. Dieta Baja en Fenilalanina:**

- La base del tratamiento es una dieta estricta baja en fenilalanina. Los pacientes deben evitar alimentos ricos en

fenilalanina, como carne, pescado, huevos, productos lácteos, frutos secos y algunas legumbres. Estos alimentos deben ser reemplazados por fórmulas especiales que contienen aminoácidos sin fenilalanina.

- La dieta debe ser seguida rigurosamente durante toda la vida del paciente para prevenir efectos neurológicos adversos. Es fundamental que la dieta sea supervisada por un nutricionista especializado, ya que la fenilalanina es esencial para el organismo en cantidades normales, y la restricción debe ser equilibrada para evitar deficiencias nutricionales.

## **2. Fórmulas de Aminoácidos:**

- Debido a la incapacidad para metabolizar fenilalanina, los pacientes con PKU deben consumir fórmulas nutricionales diseñadas específicamente para ellos. Estas fórmulas contienen todos los aminoácidos esenciales, excepto fenilalanina, asegurando que los pacientes reciban los nutrientes necesarios sin los efectos tóxicos de la fenilalanina.

## **3. Tratamiento Farmacológico:**

- En algunos pacientes con ciertas formas de PKU, se puede administrar sapropterina, un medicamento que actúa como cofactor de la fenilalanina hidroxilasa y que puede aumentar la actividad de la enzima en algunos casos. Sin embargo, este tratamiento solo es efectivo en pacientes con mutaciones específicas en el gen **PAH**.

## **4. Monitoreo Continuo:**

- Los niveles de fenilalanina deben ser monitoreados frecuentemente en la sangre para asegurarse de que se mantengan dentro de un rango seguro. Además, los pacientes deben ser evaluados regularmente para detectar posibles problemas neurológicos o deficiencias nutricionales derivadas de la dieta restrictiva.

#### **5. Investigaciones Futuras:**

- Actualmente, se están llevando a cabo investigaciones sobre terapias génicas, que en el futuro podrían ofrecer una solución definitiva para la PKU. La terapia génica tendría como objetivo corregir el defecto en el gen **PAH**, lo que permitiría que la enzima funcione correctamente y reduciría la necesidad de tratamiento dietético estricto.

### **Esperanza de Vida y Calidad de Vida**

Con un tratamiento adecuado, la esperanza de vida de las personas con fenilcetonuria es prácticamente normal. El diagnóstico temprano y el inicio inmediato del tratamiento dietético son fundamentales para prevenir los efectos negativos a largo plazo, como el daño cerebral y las discapacidades cognitivas.

#### **1. Esperanza de Vida:**

- La esperanza de vida de los pacientes con fenilcetonuria es casi igual a la de la población general, siempre y cuando sigan un tratamiento adecuado durante toda su vida. Los avances en el diagnóstico y la nutrición han permitido que



los pacientes vivan vidas largas y saludables si se controla correctamente la enfermedad.

## **2. Calidad de Vida:**

- La calidad de vida de los pacientes con PKU depende en gran medida de su adherencia al tratamiento. Aunque la dieta puede ser restrictiva y difícil de seguir, muchos pacientes llevan una vida normal, participan en actividades sociales, educativas y laborales, y no experimentan problemas cognitivos si su tratamiento es adecuado.
- A medida que los pacientes crecen, los desafíos de seguir una dieta estricta pueden aumentar, pero la educación y el apoyo psicológico son fundamentales para mantener la adherencia a largo plazo.

## **Conclusión**

La fenilcetonuria es un trastorno genético raro pero tratable que afecta el metabolismo de la fenilalanina. Gracias a los avances en el diagnóstico neonatal y el tratamiento dietético, los pacientes con PKU pueden tener una vida saludable y normal si se siguen las pautas terapéuticas apropiadas. La esperanza de vida es prácticamente normal, pero la calidad de vida depende de la adherencia a la dieta y el seguimiento médico regular. Las investigaciones futuras en terapia génica ofrecen un futuro prometedor para un tratamiento definitivo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Guthrie, R., & Susi, A. (1963). Un método simple para detectar fenilcetonuria en grandes poblaciones de recién nacidos. *Pediatrics*, 32(3), 338-343. <https://doi.org/10.1542/peds.32.3.338>
2. Hannon, W. H., & McHugh, M. (2016). El papel del cribado neonatal en la identificación de la fenilcetonuria (PKU) y su impacto en la salud pública. *American Journal of Public Health*, 106(5), 839-845. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303069>
3. Scriver, C. R., & Kaufman, S. (2001). Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa. En *Las bases metabólicas y moleculares de las enfermedades hereditarias* (8ª ed., pp. 1667-1724). McGraw-Hill.