PERÚ | Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo | Seguro Social de Salud EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI**

# DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 032 –SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016
# USO DE FÓRMULA NUTRICIONAL LIBRE DE FENILALANINA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE FENILCETONURIA

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

***Octubre, 2016***

EsSalud

IETSI
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
2. Patricia Pimentel Álvarez – Asesora clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI-ESSALUD.
3. María Claudia Picasso – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
4. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
5. Marco Antonio Morales Acosta - Médico Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Uso de Formula libre de fenilalanina en pacientes con fenilcetonuria. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 032–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

## LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---|---|
| PKU | Fenilcetonuria |
| PAH | Fenilalanina hidroxilasa |
| GPC | Guías de práctica clínica |
| NICE | Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud |
| NGC | The National Guideline of Clearinghouse |
| AHRQ | Agencia para la Investigación en Salud y Calidad |
| TRIPDATABASE | Translating Research into Practice |
| SSIEM | Sociedad para el Estudio de los errores innatos del metabolismo |
| NSPKU | Sociedad Nacional de la Fenilcetonuria |
| SAG | Sociedad Americana de Genética Humana |
| Orphanet | portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos |
| ESHG | La Sociedad Europea de Genética |
| AECOM | Asociación Española Para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo |
| NORD | Organización Nacional de Enfermedades Raras |
| NIH | National Institutes of Health |
| CINAHL (CINAHL) | Cumulative Index de Enfermería y Afines de Literatura de la Salud |
| AGRICOLA | Biblioteca Nacional de Agricultura |

## CONTENIDO


I. RESUMEN ..... 5

II. INTRODUCCIÓN ..... 6

A. ANTECEDENTES ..... 6

B. ASPECTOS GENERALES ..... 7

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: Fórmula nutricional libre de fenilalanina ..... 8

III. METODOLOGÍA ..... 11

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA ..... 11

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA ..... 11

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD ..... 13

IV. RESULTADOS ..... 14

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA ..... 15

B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA ..... 16

GUIAS DE PRACTICA CLINICA ..... 16

OTROS DOCUMENTOS ADICIONALES ..... 19

V. DISCUSIÓN ..... 21

VI. CONCLUSIONES ..... 24

VII. RECOMENDACIONES ..... 25

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... 26

ANEXO N° 1: Condiciones de uso ..... 28

# I. RESUMEN


- La presente evaluación de tecnología sanitaria presenta la evidencia científica encontrada acerca del uso de la fórmula nutricional libre de fenilalanina en pacientes menores de 15 años con Fenilcetonuria (PKU).

- Las fórmulas nutricionales libres de fenilalanina son alimentos médicos que forman parte del grupo de sustitutos o equivalentes de proteínas destinados para pacientes con PKU. Estos alimentos médicos han sido modificados para eliminar el aminoácido fenilalanina de su composición.

- La base del tratamiento de PKU es una dieta baja en fenilalanina que tiene como objetivo reducir o normalizar las concentraciones de esta sustancia en sangre. Esta dieta implica una restricción de fenilalanina a las cantidades mínimas requeridas, y una suplementación con alimentos médicos diseñados específicamente para esta patología, con el objetivo de cubrir los requerimientos nutricionales de los pacientes.

- No se encontró evidencia que compara el uso de fórmulas libres de fenilalanina con fórmulas estándar en pacientes menores de 15 años; sin embargo, se hallaron dos GPC, de alta y baja calidad metodológica, y un artículo de recomendación tipo revisión sistemática que recomiendan su uso en la población general con PKU.

- Adicionalmente, los especialistas en pediatría afirman que la ingesta de fórmulas nutricionales libres de fenilalanina es necesaria para el tratamiento de PKU ya que permite mantener valores normales de fenilalanina sérica para un adecuado crecimiento y desarrollo neurológico, y sobretodo para evitar el retraso mental a temprana edad.

- El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de la fórmula nutricional libre de fenilalanina en pacientes con diagnóstico de PKU. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.


F. FIESTAS S.
GERENTE

P. PIMENTEL A.
ASESOR II

# II. INTRODUCCIÓN

## A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del producto Fórmula nutricional libre de fenilalanina respecto a su uso en pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria (PKU). Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dr. Marco Antonio Morales Acosta, médico pediatra, a través del Comité Farmacológico de la Red Asistencial Rebagliati.

Así, la Red Asistencial Rebagliati, siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015,** envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de la fórmula nutricional libre de fenilalanina según la siguiente pregunta PICO:

| | |
|---|---|
| **P** | Recién nacidos y lactantes menores con fenilcetonuria |
| **I** | Fórmula nutricional libre de fenilalanina |
| **C** | No tiene |
| **O** | • Evitar retardo mental<br>• Lograr un adecuado crecimiento y desarrollo |

Luego de reuniones técnicas con el Dr. Marco Antonio Morales y el equipo técnico del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para llegar a un acuerdo que además de satisfacer la necesidad del caso del paciente que originó la solicitud, facilite la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, tratando de evitar los sesgos de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

| | |
|---|---|
| **P** | Pacientes menores de 15 años con fenilcetonuria |
| **I** | Fórmula nutricional libre de fenilalanina |
| **C** | Fórmula infantil estándar |
| **O** | • Desarrollo neurológico y neuropsicológico<br>• Indicadores pondoestaturales |

## B. ASPECTOS GENERALES

La fenilcetonuria (PKU) es un error innato del metabolismo provocado por mutaciones en el gen de fenilalanina hidroxilasa (PAH), encargado de codificar la enzima PAH (1). La enzima PAH participa en la vía metabólica principal de la fenilalanina, un aminoácido esencial. La función de la enzima es hidroxilar la fenilalanina en tirosina, en conjunto con el cofactor $BH_4$, y oxígeno (2). Las mutaciones en el gen de PAH provocan una disminución o eliminación de la actividad enzimática de la PAH, por ende, niveles elevados de fenilalanina sérica, conocido como hiperfenilalaninemia (1)(3). Concentraciones elevadas de este aminoácido esencial son tóxicos a nivel cerebral y pueden causar discapacidad intelectual grave e irreversible si es que no se trata (4). Es importante resaltar que se han descrito mutaciones no-PAH que también generan niveles elevados de fenilalanina sérica, como la hiperfenilalaninemia por déficit de $BH_4$, la cual se caracteriza por problemas en la síntesis y regeneración de dicho cofactor (3).

La fenilcetonuria es clasificada según la severidad de la hiperfenilalaninemia (4):

- Hiperfenilalaninemia leve: fenilalanina sérica de 120-600 µmol/L
- Fenilcetonuria leve: fenilalanina sérica de 600-1200 µmol/L
- Fenilcetonuria clásica: fenilalanina sérica >1200 µmol/L

La forma más frecuente de la enfermedad es la PKU clásica, caracterizada por síntomas de mayor gravedad (3).

La incidencia de PKU varía según grupo étnico, afectando a uno en cada 10,000 nacidos en la población caucásica, siendo mayor en el norte de Europa. Finlandia tiene la incidencia más baja de Europa, con uno en cada 100,000 nacidos vivos, mientras que los niveles más altos se encuentran en Turquía, con uno en cada 4000 nacidos vivos (1)(2)(4). En Estados Unidos, la incidencia es de uno en 15,000, y en Latino América los valores varían de uno en 25,000 a uno en 50,000, siendo mayor en el sur. En Asia los valores varían de menos de uno en 200,000 en Tailandia, y uno en 70,000 en Japón. África parece presentar una incidencia muy baja de PKU, mientras que España presenta una prevalencia elevada de hiperfenilalaninemia leve (4).

El diagnóstico de PKU se lleva a cabo inicialmente a través de programas de cribado neonatal durante las primeras semanas de vida (1)(3). Aquellos neonatos con resultados positivos son sujetos a análisis bioquímicos y cuantificación de aminoácidos séricos de manera inmediata, con el objetivo de evaluar la causa de la enfermedad. En algunos casos es necesario llevar a cabo un estudio genético molecular del gen PAH (4)(5).

Niveles elevados de fenilalanina en el cerebro pueden deteriorar la función neuropsicológica a través de varios mecanismos, incluyendo la inhibición del transportador neurológico LAT1, lo que impide el ingreso de algunos aminoácidos al cerebro, y conlleva a una disfunción en la actividad de los neurotransmisores (4). Debido a ello, y a los elevados niveles de metabolitos tóxicos provocado por las vías alternas del catabolismo de la fenilalanina, una PKU no tratada está asociada con el deterioro

intelectual progresivo, entre otras manifestaciones clínicas que incluyen el retraso en el crecimiento, convulsiones, epilepsia, autismo, despigmentación de la piel y el pelo, eccemas, trastornos motores, entre otras (2)(3)(4)(5). Generalmente, los problemas en el desarrollo, los trastornos en el comportamiento y los trastornos psiquiátricos se hacen evidentes cuando el niño crece (4). Por otra parte, la disminución o ausencia de la actividad de la PAH puede conllevar también a la deficiencia de tirosina y sus productos derivados, incluyendo la melanina, L-tiroxina, dopamina, norepinefrina y serotonina (2)(5).

La base del tratamiento de PKU es una dieta baja en fenilalanina que tiene como objetivo reducir o normalizar las concentraciones de fenilalanina en sangre (1)(2). Esta dieta está compuesta por cantidades medidas de frutas, vegetales, cereales, y alimentos modificados libres de fenilalanina, en conjunto con una suplementación de alimentos médicos diseñados específicamente para esta patología (1), dentro de los cuales se encuentran las fórmulas libres de fenilalanina. Los alimentos médicos tienen la función de aportar cantidades suficientes de macronutrientes y micronutrientes necesarias para cubrir los requerimientos nutricionales de los pacientes con PKU. El inicio temprano del tratamiento dietético ha logrado prevenir la discapacidad intelectual en los pacientes con PKU; sin embargo, se ha visto que las alteraciones neurofisiológicas y neuropsicológicas pueden persistir en pacientes tratados de manera temprana (1)(2)(4). Debido a ello, se recomienda iniciar la restricción dietética inmediatamente después del diagnóstico y continuar durante la niñez, ya que es una etapa de desarrollo neurológico importante (2)(4).

A pesar de que la restricción dietética de fenilalanina es la piedra angular del tratamiento para la PKU, se han evidenciado problemas asociados al tratamiento dietético, que incluyen deficiencias nutricionales y una baja adherencia a la dieta, debido a los altos costos para sostenerla y la baja palatabilidad de algunos alimentos médicos (1)(4). Debido a ello, se han desarrollado alimentos médicos con glicomacropéptidos (GMP), y alimentos modificados libres de fenilalanina, con el objetivo de incrementar la palatabilidad y variedad de las dietas libres de fenilalanina. Asimismo, se han desarrollado tratamientos alternativos entre los cuales se encuentran los aminoácidos neutros de cadena larga (LNAA), la sapropterina, la terapia con $BH_4$, terapias genéticas, terapias enzimáticas, el uso de probióticos, entre otros (4)(6).

## C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: Fórmula nutricional libre de fenilalanina

Las fórmulas nutricionales libres de fenilalanina son alimentos médicos que forman parte del grupo de sustitutos o equivalentes de proteínas destinados para pacientes con PKU. Los alimentos médicos se definen como "un alimento formulado para ser consumido o administrado vía enteral bajo supervisión médica, y está dirigido para el manejo dietético de una enfermedad o condición para la cual los requerimientos nutricionales son

establecidos por una evaluación médica." (6). Los alimentos médicos para pacientes con PKU han sido modificados para eliminar el aminoácido fenilalanina de su composición a través de hidrólisis enzimáticas y procesos bioquímicos que incluyen el uso de filtraciones por gel, resinas de poliestireno, ultrafiltración, entre otros (7).

Las fórmulas libres de fenilalanina son utilizadas como fuente principal de alimentación en los lactantes diagnosticados con PKU. En este grupo etario, se recomienda acompañar la fórmula con una pequeña cantidad de leche materna, con el fin de suministrar cantidades necesarias de fenilalanina para el adecuado crecimiento y desarrollo de los lactantes (7)(8). Asimismo, esta fórmula es utilizada como suplemento alimentario durante la infancia y adultez, y su composición varía de acuerdo al grupo etario para la cual es destinada (8). A continuación, se presenta la clasificación de alimentos médicos elaborados para pacientes con PKU:

| Clasificación | Aminoácidos, lípidos, carbohidratos, vitaminas y minerales | Aminoácidos, carbohidratos, vitaminas y minerales | Aminoácidos | Glicomacropéptido | Aminoácidos neutros grandes |
|---|---|---|---|---|---|
| **Perfil nutricional** | Completo | Vitaminas y minerales completas, sin lípidos | Pocas o sin vitaminas y minerales, sin lípidos | Variable dependiendo del producto, contiene fenilalanina | Variable dependiendo del producto |
| **Ratio energía/ proteína** | Alto a medio | Medio a bajo | Bajo | Variable | Bajo |
| **Presentación** | Polvo | Polvo, listo para beber | Polvo, cápsulas, tabletas | Polvo, listo para beber, barras, puddines | Polvo, tabletas |
| **Productos diseñados para infantes** | Periflex Infant, Phenex-1, Phenyl-Free 1 | Ninguno | Ninguno | Ninguno | Ninguno |
| **Productos diseñados para niños** | Periflex Junior, Phenex-2, PhenylAde Essential, Phenyl-Free 2 | Lophlex, PhenylAde 40, PKU Coolers, PKU Gel, Maxamaid XP | Ninguno | BetterMilk < 12 Complete Bars <12, Restore | Ninguno |
| **Productos diseñados para adolescentes y adultos** | Periflex Advance, Phenex-2, PhenylAde Essential, Phenyl-Free 2, Phenyl-Free 2 HP | Lophlex LQ, PhenylAde RTD, PhenylAde 40, PhenylAde 60, PKU Coolers, Maxamum XP | PhenylAde Amino Acid Blend, Amino Acid Blend MTE, Phlexy-10 | BetterMilk 12+, Complete Bars, Restore, Restore Lite, Swirl | Lanaflex, PheBloc |

Fuente: ACMG 2013, Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficienciy (6)

La fórmula nutricional libre de fenilalanina es presentada en polvo y producida en base a una mezcla de aminoácidos libres junto con otros compuestos como lípidos, carbohidratos y vitaminas liposolubles e hidrosolubles. Existen las fórmulas para la primera etapa de vida, dirigidas a recién nacidos e infantes, que cuentan con un perfil

nutricional completo. Además, existen fórmulas destinadas a niños, adolescentes y adultos con PKU, que pueden tener un perfil nutricional completo o incompleto, ya que algunas de estas fórmulas carecen de nutrientes como lípidos, vitaminas o minerales (6). A continuación, se detalla la composición nutricional de algunas fórmulas libres de fenilalanina (8).

| | **Fórmula para recién nacidos e infantes por 100g de polvo** | **Fórmula para niños, adolescentes y adultos por 100g de polvo** |
|---|---|---|
| **Calorías (kcal)** | 500 | 410 |
| **Equivalentes de proteína (g)** | 16.2 | 22 |
| **Lípidos (g)** | 26 | 8.6 |
| **Ácido linoleico (mg)** | 4000 | 4200 |
| **DHA (mg)** | 88 | - |
| **ARA (mg)** | 175 | - |
| **Carbohidratos (g)** | 51 | 60 |

Fuente: Fórmulas Phenyl-free 1 y Phenyl-free 2 (Mead Johnson)

El aporte de macronutrientes, vitaminas, minerales, y ácidos grasos esenciales varían, ya que las necesidades nutricionales difieren según grupos de edad. La fórmula dirigida a recién nacidos e infantes aporta el 47% de sus calorías en forma de grasa, mientras que el aporte lipídico disminuye a un 19% de las calorías totales en la fórmula para niños y adultos. Caso contrario, el aporte de proteínas y carbohidratos en la fórmula es mayor en la fórmula dirigida a niños y adultos en comparación a la fórmula para recién nacidos e infantes. En cuanto al aporte vitamínico, la fórmula para adultos tiene un mayor aporte de vitaminas del complejo B (6).

Actualmente, existen varias fórmulas enterales en el mercado internacional libres de fenilalanina, entre ellas se encuentran, Phenyl-free 1 (Mead Johnson), Phenyl-free 2 (Mead Johnson), Phenyl-free HP (Mead Johnson), Phenex-1 (Abbott Nutrition), Phenex-2 (Abbott Nutrition), Periflex LQ (Nutricia), Periflex Junior Plus (Nutricia), PKU Periflex Early Years (Nutricia), Periflex Advance (Nutricia), y Phenylade (Nutricia) (6). Sin embargo, ninguna de estas fórmulas se encuentran disponibles en el mercado nacional.

# III. METODOLOGÍA

## A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en relación al uso de fórmulas nutricionales libre de fenilalanina en pacientes menores de 15 años con diagnóstico de fenilcetonuria.

Se dio preferencia a guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados. Asimismo, se consideró extraer información con una estrategia de "bola de nieve" mediante la revisión de listas de referencias de las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, estudios primarios y revisiones narrativas seleccionadas, relevantes a la pregunta PICO a evaluar.

La búsqueda de la literatura se realizó en las bases de datos The National Library of Medicine (Pubmed), The Web of Science, y Cochrane Library. Adicionalmente se buscó información en los metabuscadores Epistemonikos, y Translating Research into Practice (TRIPDATABASE). Específicamente, la búsqueda de guías de prácticas clínicas se realizó en las páginas de internet de la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The National Guideline of Clearinghouse (NGC), el repositorio creado por la agencia para la investigación en salud y calidad (AHRQ), y en las páginas de asociaciones para el estudio de genética y errores congénitos del metabolismo como la Sociedad para el Estudio de los errores innatos del metabolismo (SSIEM), la Sociedad Nacional de la Fenilcetonuria (NSPKU), la Sociedad Americana de Genética Humana (SAG), el portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos (Orphanet), La Sociedad Europea de Genética (ESHG), la Asociación Española Para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), y la Organización Nacional de Enfermedades Raras (NORD). Adicionalmente, se hizo una búsqueda en la página de registro de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov, para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

## B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizó lenguaje libre. Se utilizaron términos Medical Subject Headings (MeSH) para la búsqueda en PubMed.

Lenguaje libre:

- Phenylalanine free diet
- Phenylalanine free supplement
- Phenylketonuria
- Hyperphenilalaninemia
- Phenilalanine free formula
- Phenylalanine free diet
- Medical Food
- Protein substitute

Términos MeSH:

- Phenylketonurias, diet therapy
- Phenylalanine

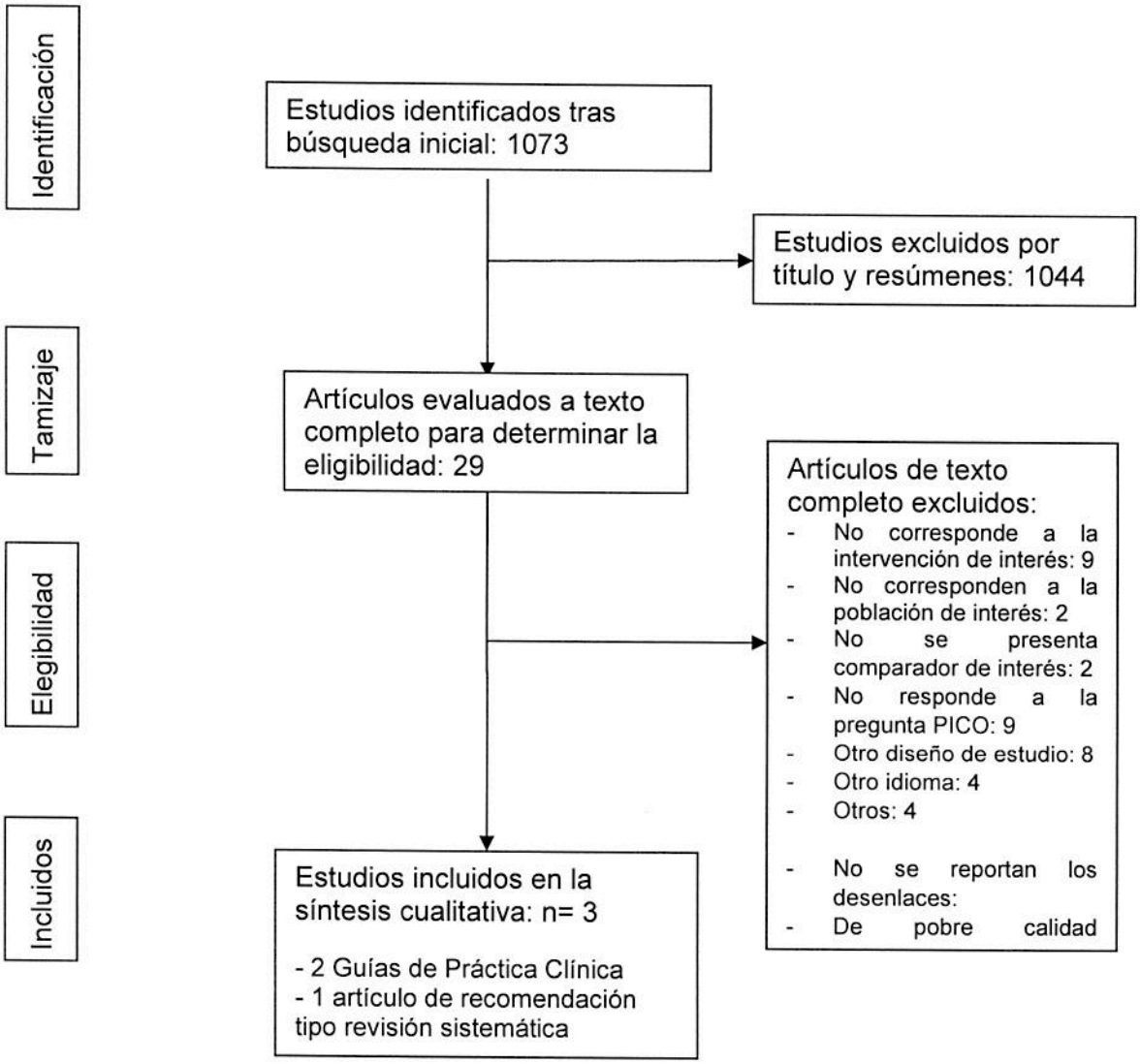
## C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se considerarán los estudios que evalúen específicamente el uso de fórmulas nutricionales libres de fenilalanina en comparación a las fórmulas estándar para el tratamiento de PKU. Con respecto al diseño del estudio, se considerarán guías de práctica clínica de mejor calidad metodológica disponible, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y ensayos clínicos fase III. Se incluirán además, todos los ensayos clínicos aleatorizados fase III que no fueron evaluados en las revisiones sistemáticas seleccionadas. De no encontrarse revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis ni ensayos clínicos fase III, se considerarán estudios observacionales y revisiones narrativas que responden a la pregunta PICO establecida.

## IV. RESULTADOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de una formula libre de fenilalanina en pacientes menores de 15 años con diagnóstico de PKU.

**FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA**




En resumen, luego de revisar un total de 1073 referencias resultados de la búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 29 estudios relevantes para nuestra pregunta PICO de interés. Luego, tres referencias fueron finalmente seleccionadas para ser analizadas, ya que corresponden con los criterios de la pregunta PICO.

## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación se sintetiza la evidencia considerada para el presente dictamen que sustenta el uso de fórmulas nutricionales libres de fenilalanina en pacientes menores de 15 años con PKU.

**Guías de práctica clínica:** la búsqueda identificó dos guías de práctica clínica relevantes a la pregunta PICO de interés que corresponden a ACMG 2013 y SERC 2015.

**Revisiones sistemáticas:** No se encontraron revisiones sistemáticas asociadas a la pregunta PICO de interés.

**Ensayos clínicos:** No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados adicionales relevantes a la pregunta PICO de interés.

**Ensayos Clínicos no publicados:** No se encontraron ensayos clínicos no publicados que respondan específicamente a la comparación de interés de la pregunta PICO.

**Estudios observacionales:** No se encontraron estudios observaciones que responden a la pregunta PICO de interés.

**Otros documentos adicionales:** Se identificó un documento de recomendación tipo revisión sistemática que responde a la pregunta PICO de interés que corresponde a ACMG 2013.

# B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

## GUIAS DE PRACTICA CLINICA

### ACMG 2013 – "*Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline*" (9)

Esta guía fue diseñada como un recurso educativo para médicos, con el objetivo de proveerles información de calidad para el diagnóstico y manejo en pacientes con PKU. La búsqueda de evidencia se basó en dos revisiones. La primera revisión fue utilizada en la conferencia de consenso del National Institutes of Health (NIH) del 2000, en la cual se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE que incluía literatura publicada a partir de enero de 1980 hasta julio del año 2000. Se revisaron 3394 referencias y se examinaron cinco preguntas claves. La segunda revisión se llevó a cabo por la Agencia para la Investigación y Calidad (AHRQ) como paso previo a una conferencia del NIH en el año 2012, en la que se realizó una búsqueda de literatura en MEDLINE, PsycINFO , EMBASE Drugs and Pharmacology, el Cumulative Index de Enfermería y Afines de Literatura de la Salud (CINAHL), la Biblioteca Nacional de Agricultura (AGRICOLA), y en las listas de referencias de los estudios incluidos. Además, se incluyó la búsqueda de literatura gris, que refiere a investigaciones no publicadas o publicadas de manera no comercial, cuyo valor se centra en el aporte de evidencia actualizada, generalmente de alta calidad. Se incluyeron los estudios publicados en inglés antes de agosto del 2011. Se excluyeron los ensayos con una muestra menor a 10 individuos, reporte de casos, y estudios que carecen de relevancia para el tratamiento o la deficiencia de PAH y niveles de PHE. Para completar la revisión de la literatura, se revisaron artículos publicados en MEDLINE sobre PKU. Los elaboradores de la guía trabajaron por teleconferencias para preparar la guía y discutir los niveles de evidencia y las recomendaciones expuestas. Cada componente de la guía fue descrito de manera individual y se realizaron recomendaciones en consenso basadas en el acuerdo de 75% del grupo elaborador.

La guía establece que el inicio del tratamiento de PKU debe ser lo antes posible, preferentemente antes de los 7 días de nacimiento. El objetivo de esto es llegar a niveles deseables de fenilalanina en las primeras dos semanas de vida. Debido a que las dietas libres de fenilalanina resultan en un inadecuado aporte proteico, la guía recomienda el consumo de alimentos médicos compuestos por aminoácidos y libres de fenilalanina, para cubrir los requerimientos de proteínas, calorías, y otros nutrientes, de los pacientes con PKU. Entre estos alimentos médicos se encuentran las fórmulas libres de fenilalanina, las cuales son recomendadas para los neonatos y lactantes, junto a pequeñas cantidades de leche materna necesaria para el aporte mínimo de fenilalanina. En general, la guía establece que es necesario el uso de estos alimentos médicos en pacientes de todas las edades con PKU, con el objetivo de cubrir sus requerimientos nutricionales diarios y mantener niveles de fenilalanina sérica en un rango de 120-360 µmol/l.

La relevancia de estas recomendaciones radica en que se establece la necesidad del uso de alimentos médicos libres de fenilalanina desde el nacimiento, ya que es la única alternativa de asegurar un adecuado aporte proteico y restringir la ingesta de fenilalanina. Es importante mencionar que la ingesta de leche materna y/o fórmulas infantiles estándares son un riesgo para la aparición de las complicaciones de PKU, ya que tienen cantidades elevadas de fenilalanina, haciéndose plausible la necesidad de una fórmula especial para dichos pacientes.

La presente guía cuenta con varias limitaciones en su elaboración. En primer lugar, no se hace mención a los métodos de evaluación de la calidad de la evidencia encontrada. En segundo lugar, las recomendaciones expuestas no se encuentran ligadas a referencias bibliográficas, por lo que se desconoce el sustento científico en el que se basan. En tercer lugar, la guía no presenta los métodos utilizados para la formulación de las recomendaciones. En cuarto lugar, no se hace mención a una revisión de expertos previa a su publicación ni a un procedimiento de actualización. Debido a ello, se concluye que la presente guía es de baja calidad metodológica, por lo que se aconseja que sus recomendaciones sean tomadas con precaución.

**SERC 2015 – "*PKU Nutrition Management Guildelines*" (10)**

La presente guía para el manejo nutricional de PKU es una guía basada en evidencia y consenso. Esta guía forma parte de un proyecto del Southeast Newborn Screening and Genetics Collaboration – HRSA Region 3 (SERC) en conjunto con el Genetic Metabollic Dietitians International (GMDI), que tiene como objetivo el desarrollo de guías de manejo nutricional de trastornos metabólicos hereditarios. La guía está dirigida a profesionales de salud que brindan tratamiento a personas con PKU, con el objetivo de fomentar el manejo nutricional óptimo de las personas con PKU, y reducir la incertidumbre y la variabilidad en el manejo de este trastorno metabólico.

La metodología utilizada para la elaboración de la guía fue desarrollada por un grupo de expertos en nutrición metabólica (11). El proceso tiene un diseño escalonado y es conocido como la metodología del Delphi-Nominal-Group-Delphi-Field, que incluye la revisión de literatura científica y literatura gris, una encuesta Delphi, una reunión de expertos para aclarar discrepancias, una formulación de recomendaciones, una segunda encuesta Delphi para evaluar el grado de consenso según las recomendaciones propuestas, una revisión externa, y pruebas de campo. Se establecieron seis preguntas de investigación que debían de ser respondidas durante la elaboración de la guía, y se establecieron los siguientes criterios de exclusión para la selección de evidencia: estudios en animales, estudios publicados en otro idioma fuera del inglés, estudios no pertenecientes a PKU, estudios genéticos no relacionados al fenotipo, estudios que no responden a los desenlaces de interés, revisiones narrativas, estudios publicados antes del 2000 (se asume que ya fueron revisados para el NIH PKU Consensus Statement del año 2000), y estudios revisados para publicaciones del NIH State of the Science Conferece del año 2012, ACMG 2014 o GMDI/SERC. La revisión

de literatura gris incluyó resúmenes y presentaciones de reuniones científicas, protocolos y guías clínicas, investigaciones que aún no han sido publicadas, comunicación entre expertos, boletines profesionales y capítulos de libros. Se estableció un plan de revisión cada dos años para la actualización de la guía.

Las recomendaciones fueron clasificadas según la fuerza de la recomendación y la aplicación clínica. Por un lado, la fuerza de recomendación podía ser clasificada como: "por determinar"[1], "evidencia insuficiente"[2], "consenso"[3], "débil"[4], "justo"[5] y "fuerte"[6]. Por otro lado, la aplicación clínica fue clasificada como "condicional"[7], "imperativa"[8], o "por determinar"[1].

La guía recomienda el uso de alimentos médicos para cubrir requerimientos nutricionales y lograr una adherencia óptima a la dieta con restricción de fenilalanina. En el caso de que se elijan alimentos médicos incompletos, la guía recomienda asegurar el adecuado aporte de vitaminas, minerales, energía o lípidos, mediante el suplemento de otras fuentes alimenticias (fuerza de recomendación: débil; Acción clínica: imperativa). Al igual que en las recomendaciones de la ACMG, esta guía incluye dentro de los alimentos médicos clasificados como "completos" y "sin lípidos añadidos" a las fórmulas nutricionales libres de fenilalanina, las cuales son dirigidas a infantes, niños, adolescentes, y adultos.

La relevancia de estas recomendaciones radica en que se establece que el uso de los alimentos médicos es necesario para cubrir los requerimientos nutricionales de los pacientes con PKU, principalmente los requerimientos de proteínas. Asimismo, discuten el riesgo de aparición de deficiencias nutricionales por el uso de alimentos médicos incompletos, por lo que se hace mención a la necesidad de suplementar a los pacientes

---

[1] Por determinar

[2] "Evidencia insuficiente" significa que falta evidencia pertinente (grado V) y/o hay un balancepoco claro entre los beneficios y daños.

[3] "Consenso" significa que la opinión de expertos (grado IV) apoya la recomendación de la guía a pesar de que que la evidencia disponible no presentó resultados consistentes, o los ensayos clínicos controlados eran insuficientes.

[4] "Débil" significa que la calidad de la evidencia que existe o se sospecha provienen de estudios bien hechos (grado I, II, III) no muestran una ventaja clara para un enfoque.

[5] "Justa" significa que el grupo de trabajo considera que los beneficios superan los daños (o que los daños superan los beneficios en una recomendación negativa), pero la calidad de evidencia no es tan fuerte (II ó III). En algunas circunstancias claramente identificadas se pueden hacer recomendaciones basadas en poca evidencia cuando es imposible obtener evidencia de alta calidad, y cuando se espera que los beneficios superen los daños.

[6] "Fuerte" significa que el grupo de trabajo considera que los beneficios superan claramente los daños, (o que los daños superan los beneficios en una recomendación negativa), y que la calidad de evidencia de apoyo es excelente o buena (grado I ó II). En algunas circunstancias claramente identificadas se pueden hacer recomendaciones basadas den poca evidencia cuando es imposible obtener evidencia de alta calidad, y cuando se espera que los beneficios superen los daños.

[7] Una recomendación "condicional" define claramente una situación específica, mientras que una recomendación "imperativa" son ampliamente aplicables a la población diana y sin restricciones sobre su pertinencia. Más específico, una recomendación "condicional" puede utilizar la terminología si/entonces.

[8] Una recomendación "imperativa" "requiere", "debe", o "debería alcanzar ciertos objetivos", pero no contiene texto condicional que limitaría su aplicabilidad a las circunstancias específicas.

que reciban este esquema de tratamiento. Cabe resaltar que las fórmulas libres de fenilalanina pueden estar consideradas dentro del grupo de alimentos completos o incompletos, dependiendo de su composición y al grupo etario al cual están dirigidas. Además, es importante mencionar que esta recomendación es clasificada como de fuerza "débil"; lo que significa que los resultados de los estudios que la sustentan no muestran una ventaja clara para el uso de fórmulas nutricionales libres de fenilalanina. Aún así, los autores de la GPC consideran la dieta como el tratamiento de elección para PKU.

Se considera que la presente guía es de alta calidad metodológica ya que cumple con los requisitos establecidos por el Appraisal of Guideline Research and Evaluation (AGREE II) (12), instrumento que evalúa la calidad de las GPC. Además, es importante mencionar que la metodología utilizada para el desarrollo de la GPC se encuentra descrita de manera detallada y cuenta con una amplia búsqueda de evidencia científica. Asimismo, la recomendación dada sobre el uso de fórmulas nutricionales libres de fenilalanina se encuentra referenciada y es respaldada por consenso de expertos; sin embargo, la recomendación es de fuerza débil debido a la evidencia que la sustenta. Cabe resaltar que algunos de los autores de la GPC presentan conflictos de interés asociados a una empresa productora de fórmulas infantiles. Por lo tanto, se sugiere tomar en cuenta con precaución las recomendaciones expuestas en la presente GPC antes de ser aplicadas en los pacientes con PKU.

## OTROS DOCUMENTOS ADICIONALES

### ACMG 2013, Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency (6)

El presente artículo de recomendación tipo revisión sistemática es un complemento de la guía recientemente descrita (Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline). Las recomendaciones fueron desarrolladas en conjunto con el Genetic Metabolic Dietitians International, el Southeast Regional Genetics Collaborative y los dietistas del NIH Scientific Review Conference 2012 que formaron los grupos de trabajo de "Control y Manejo Dietético de PKU" y "PKU Materna". Al igual que en la guía de complemento, estas recomendaciones son basadas en una revisión del NIH 2000 y una revisión del AHRQ 2012. Además, la búsqueda de literatura fue completada por los grupos de trabajo del National Institures of Health Pneylketonuria Scientific Review Conference. Es importante mencionar que el documento es presentado como una revisión sistemática; no obstante, no se describe la metodología necesaria para ser clasificada como tal. Se utilizaron herramientas de consenso para la elaboración de las recomendaciones que incluyen: el resumen del panel de expertos del NIH, una encuesta Delphi sobre la deficiencia de PAH, y una encuesta sobre errores innatos del metabolismo.

Los autores recomiendan que los alimentos médicos deben ser la fuente primaria de proteína en pacientes con PKU, y su consumo debe ser de por lo menos tres veces al día, ya que el consumo frecuente de estos alimentos está asociado a mejor tolerancia a la fenilalanina y mejores concentraciones séricas de esta sustancia. El tipo de alimento médico a utilizar varía de acuerdo a la edad de los pacientes y a sus requerimientos nutricionales. El presente artículo muestra algunos alimentos médicos recomendados para infantes, niños, adolescentes y adultos, dentro de los cuales se encuentran las fórmulas libres de fenilalanina en el grupo de alimentos médicos completos e incompletos.

Los alimentos médicos con un perfil nutricional completo son las fórmulas libres de fenilalanina compuestas por aminoácidos, lípidos, carbohidratos, proteínas y minerales. Este tipo de alimento médico es el único de consumo permitido para los infantes (Periflex infant, Phenex-1, Phenyl-Free 1), y está dirigido también a niños (Periflex Junior, Phenex-2, PhenylAde Essential, Phenyl-Free 2), adolescentes y adultos (Periflex dvance, Phenex-2, PhenylAde Essential, Phenyl-Free 2, Phenyl-Free 2HP). Dentro del grupo de alimentos sin lípidos añadidos (incompletos), se encuentran también otras fórmulas libres de fenilalalina, dirigidas a niños (Lophlex, PhenylAde 20, PKU Coolers, PKU Gel, Maxamaid XP), adolescentes y adultos (Lophlex LQ, PhenylAde RTD, PhenylAde 40, PhenylAde 60, PKU Coolers, Maxamum XP).

El presente artículo se encuentra publicado como una revisión sistemática; sin embargo, no se describe la metodología que respalde este diseño de estudio. Es importante mencionar que no se presenta la estrategia de búsqueda empleada, los criterios utilizados para la selección de evidencia ni los métodos empleados para la evaluación de riesgo de sesgo. Cabe resaltar también que las recomendaciones expuestas no se encuentran referenciadas, por lo que se desconoce la evidencia científica que las sustenta. Asimismo, se desconoce si es que las recomendaciones presentadas fueron revisadas por expertos externos antes de su publicación. Por ello, se concluye que este artículo de recomendación tipo revisión sistemática es de baja calidad metodológica y cuenta con un vacío en la información que sustenta sus recomendaciones, por lo que se sugiere que sean tomadas con precaución.

# V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia encontrada a la fecha (agosto 2016) con respecto a la eficacia y seguridad del uso de fórmulas libres de fenilalanina como tratamiento en pacientes menores de 15 años con diagnóstico de Fenilcetonuria (PKU). Tras la búsqueda de evidencia científica, se seleccionaron dos guías de práctica clínica (GPC) y un artículo de recomendación tipo revisión sistemática que recomiendan el uso de fórmulas libres de fenilalanina en nuestra población de interés.

No se encontró evidencia que compara el uso de fórmulas libres de fenilalanina con fórmulas estándar en pacientes menores de 15 años; sin embargo, se hallaron dos GPC (12)(13), de alta y baja calidad metodológica, respectivamente, y un artículo de recomendación tipo revisión sistemática (6) que recomienda su uso en la población general con PKU. Las GPC revisadas recomiendan el uso de fórmulas nutricionales libres de fenilalanina en pacientes con PKU de todas las edades. Asimismo, el artículo de recomendación tipo revisión sistemática recomienda el consumo de alimentos médicos, que incluye a las fórmulas libres de fenilalanina, como fuente primaria de proteína en pacientes con PKU, y con una frecuencia de por lo menos tres veces al día. No obstante, estas recomendaciones no se encuentran referenciadas a estudios que las sustenten y se desconoce la metodología utilizada para su formulación. Además, en la GPC de alta calidad metodológica (13), la recomendación es clasificada como "débil"; debido a que los estudios utilizados para su formulación no muestran una ventaja clara para el uso de fórmulas nutricionales libres de fenilalanina. Por lo tanto, se recomienda que sean tomadas en cuenta con precaución. Es importante recalcar que la evidencia revisada recomienda el consumo de alimentos médicos en general, y no específicamente a las fórmulas libres de fenilalanina, para el tratamiento de pacientes con PKU.

Respecto al tratamiento dietético de los infantes con PKU se asume que, por plausibilidad biológica, las fórmulas nutricionales libres de fenilalanina son necesarias para asegurar un aporte completo de nutrientes, niveles adecuados de fenilalanina en sangre, y para evitar complicaciones durante la etapa crítica de crecimiento y desarrollo cognitivo. Esta necesidad radica en que los infantes no pueden consumir leche materna o fórmula estándar en cantidades que permitan cubrir sus requerimientos nutricionales, debido a que aportan cantidades elevadas de fenilalanina perjudiciales para pacientes con PKU. Además, no existe ningún otro alimento médico disponible en el mercado para infantes con PKU. Sin embargo, la elección de las fórmulas nutricionales libres de fenilalanina como el alimento médico a utilizar en niños y adolescentes con PKU es discutible. Esto se debe a que existen otras opciones de alimentos médicos, como los alimentos modificados libres de fenilalanina y las mezclas de aminoácidos, que pueden ser utilizados por pacientes de estos grupos etarios como complemento de las dietas libres de fenilalanina. No obstante, existen riesgos al consumir estos productos ya que cuentan con un perfil nutricional incompleto, lo que podría ocasionar deficiencias

nutricionales si es que no son consumidos en la cantidad y frecuencia adecuada. Asimismo, algunos de estos alimentos médicos contienen pequeñas cantidades de fenilalanina, por lo que su consumo podría provocar un aumento de los niveles de fenilalanina sérica si es que no hay un buen control de las cantidades ingeridas. Debido a las razones expuestas, se estipula que las fórmulas libres de fenilalanina con un perfil nutricional completo son la mejor opción de tratamiento para pacientes de todas las edades con PKU.

Cabe resaltar que existe evidencia que muestra una baja adherencia a las dietas con restricción de fenilalanina en niños y adolescentes con PKU, asociada a un bajo nivel educativo de los padres y a una baja palatabilidad de los productos médicos, en especial de las fórmulas nutricionales libres de fenilalanina (13)(14). Debido a ello, se han desarrollado nuevos alimentos médicos compuestos por glicomacropépticos (GMP) (16), una proteína intacta sin fenilalanina, alimentos médicos modificados libres de fenilalanina, y suplementos de LNAA (amino ácidos neutros de cadena larga). Respecto a los alimentos compuestos por GMP, un estudio desarrollado por Van Calcar et al. (2009) que compara el manejo nutricional de una dieta con GMP en comparación a una dieta con fórmula de aminoácidos libre de fenilalanina, muestra que los pacientes prefieren la primera dieta en mención. Además, la dieta con GMP mostró mejor retención y utilización proteica, debido a que la GMP es una proteína intacta que tiene una acción fisiológica normal en comparación a los aminoácidos sintéticos que componen las fórmulas (15)(17). Estos resultados muestran que el consumo de alimentos médicos con proteínas intactas puede estar asociado a una mayor adherencia a la dieta, mejor estado nutricional y mejor salud ósea en comparación a la ingesta de alimentos médicos con aminoácidos libres; sin embargo, se requieren más investigaciones para la obtención de resultados concluyentes. De igual manera, la evidencia respecto al uso de alimentos médicos con LNAA en el tratamiento de pacientes con PKU es escasa y requiere de mayor indagación (18). Aun así nuevos productos estén emergiendo en el mercado, en lugares como Europa los alimentos médicos en base a aminoácidos libres, como las fórmulas nutricionales libres de fenilalanina, siguen siendo los más utilizados para el tratamiento con PKU (19).

La escasa evidencia científica encontrada sobre el uso de las fórmulas nutricionales libres de fenilalanina con una fórmula estándar para el tratamiento de PKU en pacientes menores de 15 años no permite formular conclusiones sobre el mejor método terapéutico a emplear. Por ello, se considera pertinente acudir a la opinión del experto en pediatría, el Dr. Marco Antonio Morales, con el fin de documentar los beneficios observados en la práctica clínica diaria con el uso de las fórmulas libres de fenilalanina. Los pediatras han notado que los infantes que se adhieren a las dietas compuestas por fórmulas libres de fenilalanina presentan niveles normales de fenilalanina sérica, un adecuado patrón de crecimiento y un correcto desarrollo neurológico. Además, señalan que los infantes que no reciben estas fórmulas presentan, como síntomas iniciales, retardo en el desarrollo psicomotor que se evidencia con dificultad para sentarse y caminar. Con el avance de la enfermedad, los infantes pueden presentar convulsiones,

Síndrome de West, desnutrición crónica severa y retraso mental en la mayoría de los casos. En el caso de los niños mayores que no recibieron tratamiento durante la infancia, los expertos mencionan que, además de las complicaciones mencionadas, suelen no terminar el colegio y presentar dificultades cognitivas severas. No obstante, cabe resaltar que el inicio tardío del tratamiento de PKU con la fórmula nutricional libre de fenilalanina ha demostrado reducir los niveles de agitación e irritabilidad de aquellos niños de mayor edad, y mejorar su calidad de vida. Debido a las razones expuestas, los expertos en pediatría tienen la opinión de que las fórmulas nutricionales libres de fenilalanina son una alternativa terapéutica segura y eficaz para pacientes con PKU, y son la herramienta necesaria para evitar el retraso mental a temprana edad y las consecuencias que esto trae a futuro. Finalmente, se debe considerar que se trata de una población de pacientes muy vulnerable cuyo desarrollo a futuro depende de una adecuada alimentación y, por ende, del adecuado tratamiento de PKU.

# VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia recabada sobre el beneficio de las fórmulas nutricionales libres de fenilalanina en pacientes menores de 15 años con Fenilcetonuria (PKU). No se encontró evidencia que compara el uso de fórmulas libres de fenilalanina con fórmulas estándar en pacientes menores de 15 años; sin embargo, se hallaron dos GPC, de alta y baja calidad metodológica, y un artículo de recomendación tipo revisión sistemática que recomiendan su uso en pacientes con PKU.

- Las GPC revisadas recomiendan el uso de fórmulas nutricionales libres de fenilalanina en pacientes con PKU de todas las edades. Asimismo, el artículo de recomendación tipo revisión sistemática recomienda el consumo de alimentos médicos, que incluye a las fórmulas libres de fenilalanina, como fuente primaria de proteína en pacientes con PKU. La calidad de evidencia recopilada es baja, debido a que las recomendaciones no se encuentran referenciadas, se desconoce la metodología utilizada para su formulación, o los estudios utilizados para su formulación no muestran una ventaja clara para el uso de fórmulas nutricionales libres de fenilalanina.

- Los expertos en pediatría han observado, en su experiencia clínica, que la ingesta de fórmulas nutricionales libres de fenilalanina permite mantener valores normales de fenilalanina sérica, un adecuado patrón de crecimiento y un correcto desarrollo neurológico. Debido a ello, los expertos en pediatría tienen la opinión de que las fórmulas nutricionales libres de fenilalanina son una alternativa terapéutica para pacientes menores de 15 años con PKU, y son la herramienta necesaria para evitar el retraso mental a temprana edad.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de la fórmula nutricional libre de fenilalanina en pacientes menores de 15 años con diagnóstico de PKU. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.

## VII. RECOMENDACIONES

Luego de usada la fórmula se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, dos informes con el Anexo 07 de la Directiva 002-IETSI-ESSALUD. El primer informe debe ser remitido a las 24 semanas de haber sido utilizada las fórmulas nutricionales libres de fenilalanina, y el segundo informe al momento de concluir el uso de la fórmula.

Cada informe debe contener de manera sistemática la siguiente información:

Desenlaces Clínicos a reportar:

Evaluación de valores fenilalanina sérica (PKU) mensual a partir del diagnóstico.
Evaluación del desarrollo psicomotor semestral a partir de los seis meses de edad.
Evaluación neurológica semestral a partir del diagnóstico.
Cuantificación de aminoácidos séricos como mínimo anual.
Evaluación nutricional trimestral para los menores de tres años y semestral para los mayores de tres años, incluido peso, talla y perímetro cefálico.

# IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Al Hafid N, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. Transl Pediatr. 2015 Oct; 4(4): 304–317.

2. Williams R, Mamotte C, Burnett J. Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. Clin Biochem Rev. 2008 Feb; 29(1): 31–41.

3. Orphanet. Fenilcetonuria [Internet]. France. 2012; [cited 2016 Jul 19]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=611&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Fenilcetonuria&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade(s)/grupo%20de%20enfermedades=Fenilcetonuria&title=Fenilcetonuria&search=Disease_Search_Simple

4. Blau N, Van Spronsen F, Levy H. Phenylketonuria. Lancet 2010; 376: 1417–27

5. Mitchell JJ. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. 2000 Jan 10 [Updated 2013 Jan 31]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/

6. Singh R, Rohr F, Frazier D, Cunningham A. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. Genet Med. 2014 Feb; 16(2): 121–131.

7. Soltanizadeh N, Mirmoghtadaie L (2014) Strategies used in production of phenylalanine-free foods for PKU management. Compr Rev Food Sci F 13:287–299

8. Mead Johnson [Internet]. Phenyl Free-2. Mead Johnson & Company. 2015, [cited 2016 Jul 19]. Available from: https://www.meadjohnson.com/pediatrics/us-en/product-information/products/metabolics/phenyl-free-2#product-characteristics

9. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Genet Med. 2014 Feb;16(2):188-200.

10. Southeast Newborn Screening and Genetics Collaboration. PKU Nutrition Management Guildelines; 2015 [cited 2016 Aug 18]. Available from: https://southeastgenetics.org/ngp/guidelines.php/90/PKU%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.12

11. Singh R, Rohr F, Splett P. Bridging evidence and consensus methodology for inherited metabolic disorders: creating nutrition guidelines. Journal of Evaluation in Clinical Practice ISSN 2011, 1365-2753.

12. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010 Dec 14;182(18):E839-42.

13. Alaei M, Asadzadeh-Totonchi G, Gachkar L, Farivar S. Family Social Status and Dietary Adherence of Patients with Phenylketonuria. *Iranian Journal of Pediatrics.* 2011;21(3):379-384.

14. Cotugno G, Nicolò R, Cappelletti S, Goffredo BM, et al. Adherence to diet and quality of life in patients with phenylketonuria. Acta Paediatr. 2011 Aug;100(8):1144-9.

15. Van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, Etzel MR, et al. Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. Am J Clin Nutr. 2009 Apr;89(4):1068-77.
16. Ney DM, Gleason ST, Van Calcar SC, MacLeod EL, et al. Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. J Inherit Metab Dis. 2009 Feb;32(1):32-9.
17. Van Calcar SC, Ney DM. Food products made with glycomacropeptide, a low-phenylalanine whey protein, provide a new alternative to amino Acid-based medical foods for nutrition management of phenylketonuria. J Acad Nutr Diet. 2012 Aug;112(8):1201-10.
18. Rocha JC, Martel F. Large neutral amino acids supplementation in phenylketonuric patients. J Inherit Metab Dis (2009) 32:472–480
19. Aguiar A, K. Ahring V, Almeida MF, Assoun M, et al. Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: No uniformity of approach. Molecular Genetics and Metabolism 115 (2015) 17–22.

## ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el esquema de fórmula libre de fenilalanina debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico.

| | |
|---|---|
| Diagnóstico / condición de salud | Pacientes con diagnóstico de Fenilcetonuria |
| Grupo etario | Pacientes hasta los 14 años 11 meses de edad |
| Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente | 02 años |
| **Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento** | Fenilcetonuria clásica o hiperfenilalaninemia: >20mg/dL de niveles de fenilalanina sérica<br>Fenilcetonuria moderada: 10-20 mg/dl de niveles de fenilalanina sérica<br>Fenilcetonuria leve: >6-10 mg/dL de niveles de fenilalanina sérica |
| **Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento.** | Tamizaje neonatal positivo para fenilcetonuria<br>Cuantificación de aminoácidos séricos |
| Presentar la siguiente información debidamente documentada a los seis meses y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015 | Evaluación de valores fenilalanina sérica (PKU) mensual a partir del diagnóstico<br>Evaluación del desarrollo psicomotor semestral a partir de los 6 meses de edad<br>Evaluación neurológica semestral a partir del diagnóstico<br>Cuantificación de aminoácidos séricos como mínimo anual<br>Evaluación nutricional incluido peso, talla y perímetro cefálico |

* El médico solicitante debe pertenecer a la Unidad de Nutrición Pediátrica o unidad similar, de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutiva acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.