



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.º 014-DETS-IETSI-2026 EFICACIA Y SEGURIDAD DE FÓRMULA LIBRE DE FENILALANINA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE FENILCETONURIA

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**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

Marzo, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Miguel Ángel Paco Fernandez, gerente (e) de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solis Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Marco Antonio Morales Acosta, médico especialista en Pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud–EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de fórmula libre de fenilalanina en pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 014-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de fórmula libre de fenilalanina en pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Marco Antonio Morales Acosta, médico especialista en pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico fórmula libre de fenilalanina no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Marco Morales Acosta, y los miembros del equipo técnico del IETSI. Como resultado de esta reunión, se formuló la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria ^a
Intervención	Fórmula nutricional libre de fenilalanina
Comparador	Restricción dietética proteica
Desenlaces	Niveles de fenilalanina en plasma Eventos adversos Calidad de vida Mortalidad Trastornos neurológicos y psiquiátricos Indicadores pondero-estaturales

^a Elevaciones de fenilalanina sérica alta (> 6 mg/dL o 360 micromol/L) con confirmación molecular o espectrometría de masas en tándem

II. ASPECTOS GENERALES

La fenilcetonuria (PKU) es un error innato del metabolismo de curso crónico que se origina por la deficiencia de la actividad de la fenilalanina hidroxilasa, enzima que convierte la fenilalanina en tirosina (Stone & Los, 2025; van Spronsen et al., 2021). La

prevalencia de la PKU en América del Sur varía entre 1:25 000 y 50 000 nacidos vivos (van Spronsen et al., 2021).

La deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa provoca una depuración insuficiente de la fenilalanina, lo que conduce a su acumulación en sangre (Patrícia et al., 2015); en consecuencia, la PKU no tratada se caracteriza por niveles elevados en sangre de fenilalanina y bajos de tirosina. La elevación persistente de fenilalanina en sangre se asocia con toxicidad neurológica, incluyendo la competencia con otros aminoácidos neutros grandes para su transporte hacia el sistema nervioso central, lo que puede limitar la disponibilidad de precursores para la síntesis de neurotransmisores y alterar la neurotransmisión (Konopka et al., 2024; Williams et al., 2008). Además, puede comprometer el estado nutricional y afectar el crecimiento y otros indicadores pondero-estaturales, en particular en contextos de tratamiento dietético prolongado y requerimientos nutricionales elevados (Konopka et al., 2024; Williams et al., 2008).

Debido a las implicancias neurológicas, nutricionales y sobre el crecimiento, la PKU requiere diagnóstico oportuno, manejo nutricional sostenido y seguimiento clínico y bioquímico continuo (Stone & Los, 2025; van Spronsen et al., 2021). En este marco, el control metabólico constituye un componente central del manejo, ya que se sustenta en mantener niveles de fenilalanina controlados de manera sostenida a lo largo de la vida, dado que el riesgo de compromiso neurológico no se restringe a una única etapa y puede manifestarse o reemerger ante pérdidas de control (Konopka et al., 2024; Patrícia et al., 2015; Williams et al., 2008).

En la infancia, el mal control metabólico se relaciona con afectación del neurodesarrollo y del rendimiento neurocognitivo, con potencial impacto sobre el aprendizaje, la adquisición de habilidades, la conducta y la funcionalidad cotidiana, incluyendo dificultades en atención, memoria y velocidad de procesamiento que pueden traducirse en necesidades educativas adicionales y mayor dependencia del soporte familiar y escolar (Lichter-Konecki & Vockley, 2019; Williams et al., 2008; Zuñiga Vinueza, 2023). En adolescentes y adultos, la pérdida de control se asocia con manifestaciones neurocognitivas, neurológicas y psiquiátricas, incluyendo dificultades en funciones ejecutivas como planificación, flexibilidad cognitiva y toma de decisiones, así como síntomas afectivos y ansiosos, trastornos del sueño y problemas de regulación emocional, que pueden interferir con la adherencia terapéutica, la autonomía y el autocuidado (Nulmans et al., 2025; Patrícia et al., 2015; van Spronsen et al., 2021). Estas manifestaciones clínicas pueden repercutir en el desempeño escolar o laboral, en la estabilidad de las relaciones y en la participación social, y pueden motivar mayor demanda de seguimiento clínico y de intervenciones de apoyo, especialmente cuando coexisten barreras contextuales para sostener un control metabólico continuo (Nulmans et al., 2025; Patrícia et al., 2015; van Spronsen et al., 2021).

El tratamiento de la fenilcetonuria (PKU) tiene como pilar fundamental el manejo dietético. En este contexto, el manejo dietético estándar se basa en la restricción

dietética proteica orientada a limitar la ingesta de fenilalanina a partir de alimentos naturales, con ajustes individualizados según edad, estado nutricional, metas metabólicas y condiciones clínicas, buscando un equilibrio entre evitar la acumulación de fenilalanina y asegurar un aporte suficiente de energía y nutrientes para sostener crecimiento, mantenimiento y funcionalidad sin provocar descompensación metabólica (Kumar Dalei & Adlakha, 2022; Nulmans et al., 2025). Este enfoque exige planificación alimentaria sostenida, control de porciones y selección cuidadosa de fuentes proteicas, porque la fenilalanina está presente en la mayoría de proteínas de la dieta y pequeñas variaciones pueden reflejarse en el control bioquímico (MacDonald, van Wegberg, et al., 2020). En ese contexto, las fórmulas libres de fenilalanina se introducen como un componente del abordaje nutricional, permitiendo cubrir los requerimientos proteicos sin incrementar la carga de fenilalanina. Estas fórmulas aportan aminoácidos esenciales y otros nutrientes que, en ausencia de un suplemento especializado, podrían verse comprometidos por la restricción dietética (MacDonald, van Wegberg, et al., 2020). Asimismo, su uso se vincula con la necesidad de sostener adecuación nutricional en etapas de mayores demandas, como durante el crecimiento o situaciones de estrés clínico. Además, forma parte de un patrón de cuidado continuo que permita mantener la estabilidad del control metabólico mediante prescripciones ajustables, acompañadas de monitoreo regular y reevaluación de tolerancia dietética a lo largo del curso de la vida (Kumar Dalei & Adlakha, 2022; MacDonald, van Wegberg, et al., 2020; Nulmans et al., 2025).

En EsSalud, los pacientes menores de 15 años con diagnóstico de fenilcetonuria tienen disponibilidad de fórmula libre de fenilalanina, misma que fue aprobada por IETSI con el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 032-SDEPFYOT-DETS-IETSI-2016 (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2016). No obstante, los especialistas de EsSalud señalan que la fórmula libre de fenilalanina podría mejorar desenlaces clínicos clave como los niveles de fenilalanina en plasma, eventos adversos, calidad de vida, mortalidad, trastornos neurológicos y psiquiátricos e indicadores pondero-estaturales en pacientes con fenilcetonuria a lo largo del curso de vida, incluyendo a aquellos de 15 años a más que actualmente no cuentan con esta alternativa terapéutica. Por ello, se solicita la evaluación de la fórmula libre de fenilalanina como opción terapéutica para pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria.

La fórmula libre de fenilalanina (PKUMED B FORMULA) es una fórmula nutricional en polvo basado en aminoácidos exentos de fenilalanina, que contiene una mezcla de aminoácidos esenciales y no esenciales, carbohidratos, grasas, vitaminas, minerales, oligoelementos, entre otros (comidamed, 2025). Ni la *Food and Drug Administration* (FDA) ni la *European Medicines Agency* (EMA) han aprobado su uso.

La cantidad diaria a administrar debe ser determinada por el médico o nutricionista, teniendo en cuenta la edad, el peso corporal y la condición metabólica del paciente (comidamed, 2025). La dosis debe ser monitoreada y ajustada por el médico regularmente. La cantidad diaria recomendada debe ser dividida en tres a cinco

porciones y suministrada preferiblemente en combinación con cantidades calculadas de alimentos naturales permitidos en la dieta. En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) ha autorizado su comercialización. La Tabla 2 presenta la información correspondiente al registro sanitario del producto.

Tabla 2. Registro sanitario de fórmula libre de fenilalanina

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia
PKUMED B FORMULA	DE2616	FARMACOMED S.A.C.	Polvo oral, lata de 400 g	07/2028

Registro sanitario extraído de la página web de “Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos”: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/> (fecha de consulta: 1 marzo de 2025).

Según el código de registro SAP (011100113) de EsSalud, el costo del polvo oral fue de S/ 1.3 por gramo (fecha de consulta: 10 de febrero del 2026). Se muestran los costos estimados del tratamiento por paciente en la Tabla 3.

Tabla 3. Costos estimados del tratamiento con fórmula libre de fenilalanina

Tratamiento	Precio por Unidad	Dosis recomendada*	Costo por ración
Fórmula libre de fenilalanina (PKU B fórmula 500 g)	S/ 650	100 ml de fórmula a dilución estándar del 15 %: 15 g de polvo disueltos en 90 ml de agua. (100 ml de fórmula preparada aportan 4,5 g de equivalente proteico)	S/ 19.5

* Según ficha técnica de DIGEMID.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de la fórmula libre de fenilalanina en pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria.

III. METODOLOGÍA

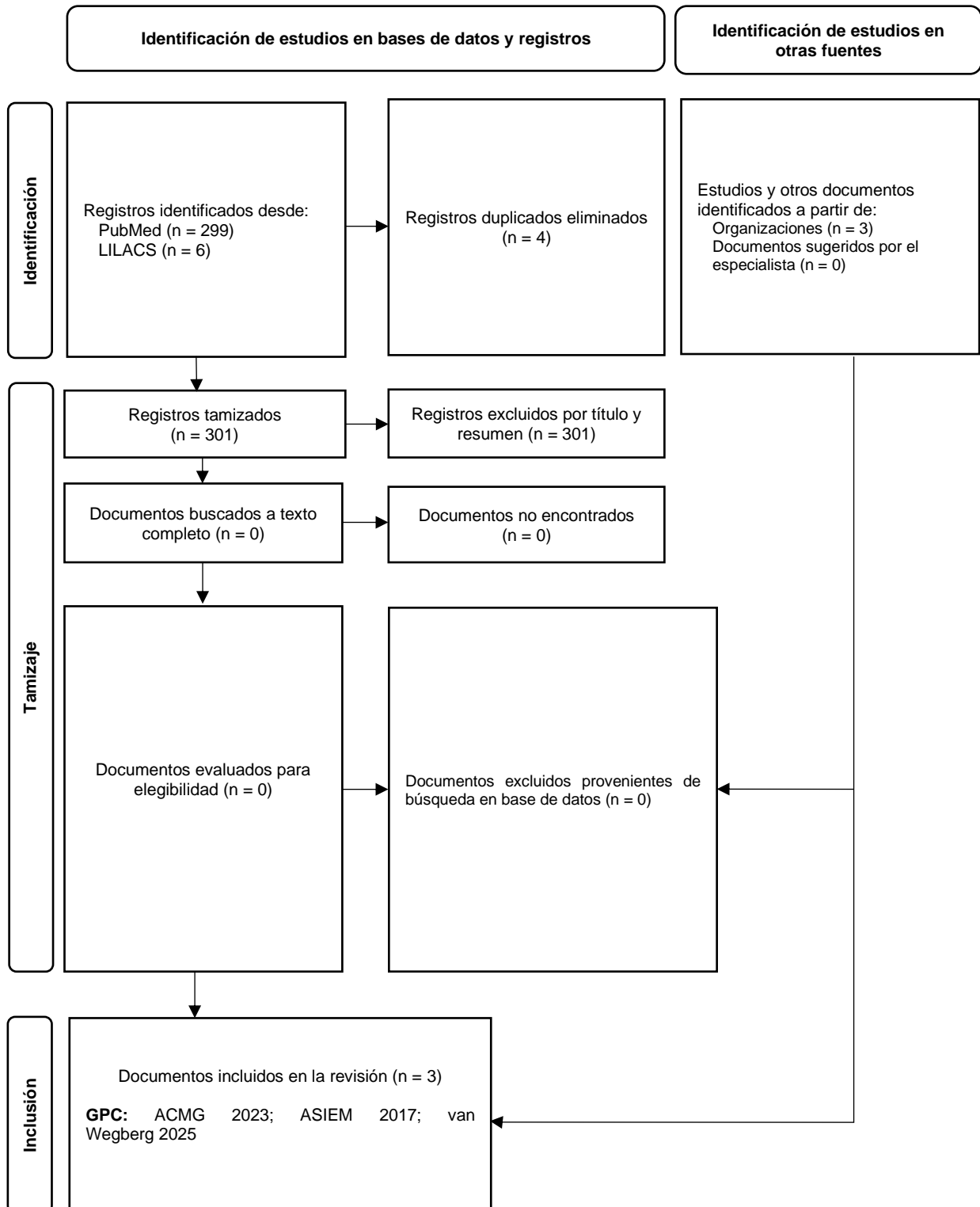
La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) que incluyeron a las siguientes instituciones: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), *Canadian Drugs Agency (CDA)*, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no Sistema Único de Saúde (CONITEC)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y *Scottish Medicines Consortium (SMC)* y páginas web de sociedades especializadas. Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de

registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que compararan el uso de fórmula libre de fenilalanina versus la restricción proteica en la población de interés. Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, donde estas estuvieran dirigidas a la población específica de la PICO. Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<https://new.rayyan.ai/reviews>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1 y 2 del material suplementario. Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC y la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de Cochrane para los ECA. Además, se evaluó las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ECA: Ensayo clínico aleatorizado controlado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; ETS: Evaluación de tecnología sanitaria. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego del proceso de selección, se incluyeron tres GPC desarrolladas por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) (2023), la *Australasian Society of Inborn Errors of Metabolism* (ASIM) (2017), y una publicada por van Wegberg (2025). No se identificaron RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la ACMG se enfocó en el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (2023) (W. E. Smith et al., 2025). En relación al tratamiento, la GPC recomienda que el tratamiento de la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa sea de por vida para las personas con niveles de fenilalanina no tratados superiores a 360 $\mu\text{mol/L}$ (Recomendación fuerte, basada en una alta certeza de la evidencia¹).

La recomendación respecto a esta tecnología, se sustentó en 8 estudios observacionales y dos revisiones sistemáticas (Adams et al., 2023; Bik-Multanowski et al., 2008; Brown & Guest, 1999; Brumm et al., 2010; Burgess et al., 2021; Burton et al., 2013; Green et al., 2019a; I. Smith & Knowles, 2000; Sullivan, 1999; Waisbren & Levy, 1991). La GPC señala que la restricción dietética de proteínas, junto con la suplementación proteica libre de fenilalanina mediante alimentos médicos, ya sea a base de aminoácidos o de glicomacropéptido, y las terapias farmacológicas, pueden desempeñar un papel dependiendo de las necesidades y preferencias de la persona con deficiencia de fenilalanina hidroxilasa. Asimismo, la recomendación enfatiza que el tratamiento dirigido a reducir los niveles sanguíneos de fenilalanina debe iniciarse lo antes posible tras el nacimiento en pacientes con niveles superiores a 360 $\mu\text{mol/L}$ y mantenerse de por vida para optimizar los desenlaces. En este contexto, el manejo nutricional busca restringir la ingesta de fenilalanina sin comprometer el aporte proteico total, por lo que la fórmula libre de fenilalanina constituye un componente del abordaje dietético utilizado para cubrir los requerimientos nutricionales en esta población. No obstante, los estudios referenciados para sustentar esta recomendación no evaluaron de manera directa la suplementación con fórmula libre de fenilalanina.

En el análisis crítico se destacó que la recomendación identificada en esta guía de práctica clínica resulta indirecta respecto de la PICO del presente dictamen, ya que no evalúa de manera específica la fórmula libre de fenilalanina como intervención aislada frente a la restricción dietética proteica, sino que la incorpora como un componente dentro del manejo dietético integral de la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa.

¹ Recomendación fuerte a favor de la intervención

- Interpretación orientada a la evidencia: La base de evidencia es suficientemente robusta y/o el balance entre riesgos y beneficios es claramente favorable a la intervención.
- Interpretación orientada al clínico: Para la mayoría de los pacientes, puedo recomendar con confianza la intervención sin necesidad de revisar detalladamente la evidencia con ellos.
- Interpretación orientada al paciente / en lenguaje sencillo: Esperaría que mi profesional de salud recomiende la intervención.

Asimismo, aunque la guía declara utilizar el enfoque *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE), no explicita cómo valora la certeza de la evidencia ni cómo vincula dicha valoración con la fuerza de sus recomendaciones, lo que limita la trazabilidad metodológica y la aplicabilidad de su recomendación para fines del presente dictamen. Finalmente, la ausencia de un plan de actualización formal, sin definir periodicidad, responsables o criterios de activación, y la mención de estudios posteriores no incorporados por no completar el proceso metodológico, incrementa la incertidumbre sobre la vigencia de la recomendación y refuerza la necesidad de una síntesis de evidencia actual y transparente alineada estrictamente con la PICO.

La GPC del ASIEM (2017), se centró en el manejo de la PKU a lo largo de la vida. Con relación al uso de la fórmulas libres de fenilalanina, la guía formuló la siguiente recomendación: Se deben prescribir suplementos suficientes de aminoácidos libres de fenilalanina para aportar la proteína adicional necesaria y cubrir los requerimientos proteicos totales, con el fin de asegurar un crecimiento adecuado y el control de la fenilalanina en pacientes con PKU (Nivel de evidencia 3²).

El sustento de la recomendación es mixto, ya que combina seis estudios observacionales y dos capítulos de libro (Acosta, 2010; Aldámiz-Echevarría et al., 2014; Burrage et al., 2012; Dixon et al., 2014; Dokoupil et al., 2012; Hartnett et al., 2013; Ney et al., 2013; Singh et al., 2014), ninguno de los cuales aborda específicamente las fórmulas libres de fenilalanina. Dentro de los argumentos que utiliza la GPC para sustentar su recomendación, se señala que las proteínas sintéticas con formulaciones libres de fenilalanina son necesarias para cubrir de manera adecuada los requerimientos de proteínas, aminoácidos esenciales, micronutrientes y energía en el contexto de restricción dietética proteica, y que además pueden contribuir a mejorar la saciedad (Dokoupil et al., 2012; MacDonald & Asplin, 2006). Desde un enfoque fisiológico, la GPC argumenta que los aminoácidos sintéticos de estas fórmulas tienden a absorberse y oxidarse con mayor rapidez que la proteína intacta, lo que puede reducir su utilización para la síntesis proteica y obliga a un diseño cuidadoso del esquema de consumo para optimizar su aprovechamiento (Van Spronsen et al., 2017).

Asimismo, se señala que, en la práctica clínica, para la mayoría de personas con PKU clásica, la fórmula libre de fenilalanina aporta una proporción predominante de la ingesta diaria de proteínas (aproximadamente entre 75 % y 85 %), lo que refuerza su relevancia para sostener la adecuación nutricional bajo un patrón de ingesta altamente

² Niveles de evidencia del de la ASIEM basados en el National Health and Medical Research Council:

- Nivel 1: Revisión sistemática de la evidencia.
- Nivel 2: Estudios experimentales únicos, por ejemplo, ensayo controlado aleatorizado.
- Nivel 3: Estudios cuasiexperimentales, por ejemplo, ensayo pseudorandomizado, estudio de cohorte, estudio de un solo brazo.
- Nivel 4: Estudios no experimentales, por ejemplo, reporte de caso y serie de casos.
- Nivel 5: Opinión experta clínica.

condicionado (Dixon et al., 2014). Asimismo, la GPC argumenta que estas fórmulas constituyen la principal fuente de tirosina, aminoácido que se vuelve condicionalmente esencial en la PKU, por lo que su provisión adecuada se integra como parte del objetivo de mantener un estado nutricional y metabólico compatible con el desarrollo y la funcionalidad a lo largo del curso de vida (MacDonald & Asplin, 2006).

Un aspecto metodológico crítico es que, aunque la GPC asigna a la recomendación un nivel de evidencia 3 que, según su metodología, corresponde a estudios cuasiexperimentales o estudios de cohorte, no se identifica un vínculo explícito y verificable entre dicha recomendación y estudios primarios específicos que sustenten esta clasificación, por lo que esta podría corresponder a un nivel inferior. En esta línea, para la formulación de recomendaciones, si bien se evidencia un proceso práctico de consenso y consulta, no se describe un método formal, como Delphi, votación estructurada o la definición de un umbral de acuerdo, lo que dificulta evaluar la solidez del proceso. Asimismo, la GPC declara haber seguido una revisión no sistemática, por lo que se desconoce los criterios con los que se seleccionó la evidencia, y no presenta un método formal de evaluación crítica de los estudios realizado por revisores independientes. Finalmente, pese a reconocer la necesidad de más estudios y futuras revisiones, no se consigna un plan formal de actualización que defina periodicidad y responsables.

La GPC realizada por Van Wegberg (2025) es una actualización de la versión del 2017 y se enfocó en el diagnóstico y tratamiento de la PKU. Al respecto del uso de fórmulas nutricionales, la GPC formuló una recomendación compuesta que incluye cuatro puntos. En primer lugar, recomienda que debe prescribirse un sustituto proteico libre de fenilalanina o bajo en fenilalanina a todo paciente con PKU tratado con una dieta restringida en fenilalanina que consuma menos de los niveles considerados seguros de ingesta de proteína natural. En términos de administración, señala que estos sustitutos deben distribuirse a lo largo del día y suministrarse al menos tres veces al día, y que la adherencia continua debe monitorearse mediante el control de fenilalanina en sangre, el crecimiento, el estado proteico y nutricional, y el uso de la prescripción. Asimismo, plantea que los sistemas de salud deben asegurar el acceso a una variedad de sustitutos proteicos para permitir una atención individualizada según edad del desarrollo, preferencias y tolerancia a la proteína natural. Complementariamente, exige que los fabricantes aporten evidencia clínica que respalde la composición nutricional, eficacia y tolerancia de nuevos sustitutos proteicos (van Wegberg et al., 2025). La GPC asignó a esta recomendación compuesta un nivel de evidencia bajo³ y fuerza de recomendación fuerte, indicando además que corresponde a una actualización respecto de una guía previa.

En comparación con la versión previa de la GPC, esta nueva recomendación agregó 9 estudios observacionales nuevos y un ECA (Daly et al., 2021; Evans et al., 2018, 2019;

³ Según GRADE la calidad de evidencia baja se refiere al sustento en estudios observacionales

Green et al., 2019b; MacDonald, Ashmore, et al., 2020; MacDonald et al., 2019; Pena et al., 2016; Porta et al., 2020; Scheinin et al., 2020, 2021). Ninguna de estas referencias responde de manera directa la pregunta PICO del presente dictamen, ya que no evalúan la comparación entre fórmula libre de fenilalanina y restricción dietética proteica sola, que constituye la comparación de interés de esta evaluación. Asimismo, la GPC no describe de qué manera estas referencias fueron consideradas en la formulación de la recomendación ni presenta un resumen de la evidencia que sustente dicha recomendación.

En el análisis crítico se consideró que, aunque la recomendación formulada responde a la pregunta de interés del presente dictamen, se identificó una falta de alineación entre la formulación de la recomendación y la evidencia utilizada como sustento por la GPC. Asimismo, aunque la GPC declaró utilizar la metodología GRADE para la formulación de recomendaciones, no explicitó la valoración de cada dominio considerado en la valoración de la certeza, ni la forma en que esta se utilizó para la formulación de la recomendación. Por otro lado, la GPC realizó un proceso de búsqueda y selección de evidencia con un buen nivel de reporte y trazabilidad metodológica, detallando las bases de datos consultadas (PubMed, Embase y Cochrane), el apoyo de un bibliotecario, el cribado por revisores independientes y la aplicación explícita de criterios de inclusión y exclusión. No obstante, se reportan conflictos de interés monetarios por parte de los autores y de la entidad que revisó la guía (ESPKU) con la empresa fabricante de estas fórmulas, sin que quede claramente descrito cómo se gestionaron, lo que genera incertidumbre respecto a la independencia del proceso.

Es importante considerar que, en pacientes con PKU, aunque la restricción dietética de proteínas naturales constituye la base del manejo metabólico para limitar la ingesta de fenilalanina, esta estrategia reduce de manera sustancial el consumo de proteína intacta y puede dificultar el alcance de los requerimientos proteicos únicamente mediante alimentos convencionales (W. E. Smith et al., 2025; van Wegberg et al., 2025). En esa línea, las recomendaciones nutricionales para PKU suelen plantear ingestas proteicas totales superiores a las de la población general. Por ejemplo, las guías del *American College of Medical Genetics* sugieren una ingesta de aproximadamente 120–140 % de la ingesta dietética recomendada para la edad (Vockley et al., 2014), mientras que las guías europeas recomiendan alrededor de 140 % de los requerimientos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (van Wegberg et al., 2025). Este incremento se justifica, entre otros factores, por la menor eficiencia metabólica de los sustitutos proteicos basados en aminoácidos libres, los cuales presentan mayor oxidación de aminoácidos y menor retención proteica en comparación con fuentes de proteína natural (van Wegberg et al., 2025). En la práctica clínica, la proteína natural tolerada suele cubrir solo una fracción de estos requerimientos, por lo que una proporción sustancial de la ingesta proteica diaria, que en pacientes con PKU clásica puede alcanzar aproximadamente entre el 75 % y el 85 %, proviene de preparaciones especiales de aminoácidos libres (Dixon et al., 2014). En este contexto, las fórmulas libres de

fenilalanina constituyen una estrategia nutricional destinada a cubrir los requerimientos proteicos y de micronutrientes mientras se mantiene la restricción de fenilalanina.

Desde una perspectiva fisiopatológica, estas formulaciones permiten reducir la carga de fenilalanina sin inducir déficits nutricionales por la restricción dietética proteica (Patrícia et al., 2015). Al aportar aminoácidos esenciales y micronutrientes con mínimo o nulo aporte de fenilalanina, permite sostener la síntesis proteica y el estado nutricional mientras se limita el sustrato que se acumula por la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (Kumar Dalei & Adlakha, 2022; MacDonald & Asplin, 2006). Este enfoque es coherente con los mecanismos de daño asociados al mal control metabólico, dado que elevación sostenida de fenilalanina compite con aminoácidos neutros grandes por transportadores hacia el sistema nervioso central, lo que puede reducir la disponibilidad de precursores para neurotransmisores y contribuir a alteraciones neurocognitivas y neuropsiquiátricas (Möller et al., 1998; Pietz et al., 1999). En ese marco, estas fórmulas también cumplen un rol bioquímico específico al constituir una fuente relevante de tirosina, aminoácido condicionalmente esencial en PKU debido a la alteración en la conversión metabólica de fenilalanina. Su provisión adecuada se vincula con objetivos de crecimiento, mantenimiento y funcionalidad (Al Hafid & Christodoulou, 2015; MacLeod & Ney, 2010). Asimismo, las características farmacocinéticas de aminoácidos sintéticos, con absorción y oxidación más rápidas que la proteína intacta, sustentan la necesidad de esquemas de administración distribuidos a lo largo del día, con el fin de optimizar su aprovechamiento metabólico y reducir variabilidad en la disponibilidad de sustratos (Al Hafid & Christodoulou, 2015; MacLeod & Ney, 2010).

En términos de curso clínico, la PKU es una condición crónica sin intervención curativa que restituya de forma definitiva la capacidad de metabolizar fenilalanina, por lo que el riesgo de descontrol metabólico persiste a lo largo de la vida y puede traducirse en consecuencias clínicas relevantes en diferentes etapas (W. E. Smith et al., 2025). En este contexto, la recomendación de la ACMG (2023) de tratamiento de por vida para personas con niveles de fenilalanina no tratados superiores a 360 $\mu\text{mol/L}$, con recomendación firme y alta certeza, refuerza el principio de continuidad terapéutica como marco de decisión.

De este modo, se consideraron los siguientes aspectos: i) La fenilcetonuria es una enfermedad genética que requiere un manejo nutricional de largo plazo, dado que la elevación de fenilalanina no tratada se asocia con desenlaces clínicos desfavorables; ii) La evidencia identificada para la presente evaluación se limitó a tres GPC (ACMG 2023, ASIEM 2017, van Wegberg 2025). No se identificaron ECA, ETS ni RS que respondan directamente a la pregunta de interés. Incluso al ampliar los criterios de búsqueda, no se identificó evidencia observacional que valorara el uso de fórmulas libres de fenilalanina en la población de interés, por lo que no se contó con evidencia primaria para el presente dictamen; iii) La interpretación de estas guías requiere considerar que existe una alineación limitada entre la evidencia identificada y la formulación de las recomendaciones sobre fórmulas libre de fenilalanina, de modo que su sustento se basa

principalmente en el consenso de expertos y en la práctica clínica habitual, más que en evidencia comparativa directa frente a la restricción dietética proteica sola. En este contexto, la guía ACMG 2023 no fórmula una recomendación específica sobre fórmulas libres de fenilalanina; no obstante, recomienda el tratamiento de por vida para pacientes con niveles de fenilalanina no tratados mayores de 360 $\mu\text{mol/L}$, dentro del cual pueden incluirse distintas estrategias de manejo nutricional. Por su parte, las guías ASIEM 2017 y Van Wegberg 2025 recomiendan el uso de fórmulas libres de fenilalanina o sustitutos proteicos como parte del tratamiento dietético de la PKU, aunque no presentan una alineación entre la evidencia utilizada y la recomendación formulada; iv) A pesar de la ausencia de evidencia directa que evalúe el uso de fórmulas libres de fenilalanina en comparación con la restricción dietética de proteínas naturales, en pacientes con fenilcetonuria, la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa impide la adecuada metabolización de la fenilalanina. Por ello, el control metabólico requiere restringir su ingesta dietética a lo largo del curso de vida. Sin embargo, esta restricción reduce significativamente el aporte de proteínas naturales, dificultando alcanzar los requerimientos proteicos mediante alimentos convencionales. En este contexto, las fórmulas libres de fenilalanina permiten cubrir los requerimientos proteicos y de micronutrientes sin aumentar la carga de fenilalanina, favoreciendo el mantenimiento de niveles séricos adecuados y la prevención de complicaciones asociadas a hiperfenilalaninemia sostenida; v) En EsSalud, actualmente los pacientes menores de 15 años con fenilcetonuria, tienen disponible el uso de fórmulas libres de fenilalanina aprobado mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 032-SDEPFYOT-DETS-IETSI-2016 elaborado por IETSI. Sin embargo, en la población mayor de 15 años, el manejo dietético se sustenta únicamente en la restricción proteica, lo que no garantiza el cumplimiento de los requerimientos proteicos. Considerando que el tratamiento de la fenilcetonuria es de largo plazo y que uno de sus objetivos centrales es mantener los niveles de fenilalanina en sangre dentro de los rangos terapéuticos definidos, el uso de fórmulas libres de fenilalanina, tanto en población pediátrica como adulta, representa una alternativa con potencial terapéutico razonable para contribuir al cumplimiento de requerimientos proteicos sin incrementar la carga de fenilalanina, orientada al control metabólico sostenido.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI aprueba el uso de fórmula libre de fenilalanina en pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años contados a partir de la fecha de su publicación. La continuidad de su aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acosta, P. B. (Ed.). (2010). *Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders*. Jones and Bartlett Publishers.
- Adams, A. D., Fiesco-Roa, M. Ó., Wong, L., Jenkins, G. P., Malinowski, J., Demarest, O. M., Rothberg, P. G., & Hobert, J. A. (2023). Phenylalanine hydroxylase deficiency treatment and management: A systematic evidence review of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, 25(9), 100358. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.12.005>
- Al Hafid, N., & Christodoulou, J. (2015). Phenylketonuria: A review of current and future treatments. *Translational Pediatrics*, 4(4), 304-317. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.07>
- Aldámiz-Echevarría, L., Bueno, M. A., Couce, M. L., Lage, S., Dalmau, J., Vitoria, I., Andrade, F., Blasco, J., Alcalde, C., Gil, D., García, M. C., González-Lamuño, D., Ruiz, M., Peña-Quintana, L., Ruiz, M. A., González, D., & Sánchez-Valverde, F. (2014). Anthropometric characteristics and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients. *Clinical Nutrition*, 33(4), 702-717. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.011>
- Bik-Multanowski, M., Didycz, B., Mozrzykas, R., Nowacka, M., Kaluzny, L., Cichy, W., Schneiberg, B., Amilkiewicz, J., Bilar, A., Gizewska, M., Lange, A., Starostecka, E., Chrobot, A., Wojcicka-Bartłomiejska, B. I., & Milanowski, A. (2008). Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 31(S2), 415-418. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0978-7>
- Brown, M. C. J., & Guest, J. F. (1999). Economic impact of feeding a phenylalanine-restricted diet to adults with previously untreated phenylketonuria. *Journal of Intellectual Disability Research*, 43(1), 30-37. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.1999.43120176.x>
- Brumm, V. L., Bilder, D., & Waisbren, S. E. (2010). Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria☆. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, S59-S63. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.182>
- Burgess, N. M., Kelso, W., Malpas, C. B., Winton-Brown, T., Fazio, T., Panetta, J., De Jong, G., Neath, J., Atherton, S., Velakoulis, D., & Walterfang, M. (2021). The effect of improved dietary control on cognitive and psychiatric functioning in adults with phenylketonuria: The ReDAPT study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01668-2>
- Burrage, L. C., McConnell, J., Haesler, R., O’Riordan, M. A., Sutton, V. R., Kerr, D. S., & McCandless, S. E. (2012). High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 107(1-2), 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.07.006>
- Burton, B. K., Leviton, L., Vespa, H., Coon, H., Longo, N., Lundy, B. D., Johnson, M., Angelino, A., Hamosh, A., & Bilder, D. (2013). A diversified approach for PKU treatment: Routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. *Molecular Genetics and Metabolism*, 108(1), 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.11.003>
- comidamed. (2025). *PKU B formula*. comidamed.com/sites/default/files/2025-10/comida-pku-b-formula.pdf
- Daly, A., Högler, W., Crabtree, N., Shaw, N., Evans, S., Pinto, A., Jackson, R., Strauss, B. J., Wilcox, G., Rocha, J. C., Ashmore, C., & MacDonald, A. (2021). Growth and Body Composition in PKU Children—A Three-Year Prospective Study Comparing the Effects of L-Amino Acid to

- Glycomacropeptide Protein Substitutes. *Nutrients*, 13(4), 1323. <https://doi.org/10.3390/nu13041323>
- Dixon, M., MacDonald, A., White, F., & Stafford, J. (2014). Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidaemias and Urea Cycle Disorders. En V. Shaw (Ed.), *Clinical Paediatric Dietetics* (1.^a ed., pp. 381-525). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781118915349.ch17>
- Dokoupil, K., Gokmen-Ozel, H., Lammardo, A. M., Motzfeldt, K., Robert, M., Rocha, J. C., Van Rijn, M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., & MacDonald, A. (2012). Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base. *Clinical Nutrition*, 31(1), 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.09.001>
- Evans, S., Daly, A., MacDonald, J., Pinto, A., & MacDonald, A. (2018). Fifteen years of using a second stage protein substitute for weaning in phenylketonuria: A retrospective study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 31(3), 349-356. <https://doi.org/10.1111/jhn.12510>
- Evans, S., Daly, A., Wildgoose, J., Cochrane, B., Chahal, S., Ashmore, C., Loveridge, N., & MacDonald, A. (2019). How Does Feeding Development and Progression onto Solid Foods in PKU Compare with Non-PKU Children During Weaning? *Nutrients*, 11(3), 529. <https://doi.org/10.3390/nu11030529>
- Green, B., Rahman, Y., Firman, S., Adam, S., Jenkinson, F., Nicol, C., Adams, S., Dawson, C., Robertson, L., Dunlop, C., Cozens, A., Hubbard, G., & Stratton, R. (2019a). Improved Eating Behaviour and Nutrient Intake in Noncompliant Patients with Phenylketonuria after Reintroducing a Protein Substitute: Observations from a Multicentre Study. *Nutrients*, 11(9), 2035. <https://doi.org/10.3390/nu11092035>
- Green, B., Rahman, Y., Firman, S., Adam, S., Jenkinson, F., Nicol, C., Adams, S., Dawson, C., Robertson, L., Dunlop, C., Cozens, A., Hubbard, G., & Stratton, R. (2019b). Improved Eating Behaviour and Nutrient Intake in Noncompliant Patients with Phenylketonuria after Reintroducing a Protein Substitute: Observations from a Multicentre Study. *Nutrients*, 11(9), 2035. <https://doi.org/10.3390/nu11092035>
- Hartnett, C., Salvarinova-Zivkovic, R., Yap-Todos, E., Cheng, B., Giezen, A., Horvath, G., Lillquist, Y., Vallance, H., & Stockler-Ipsiroglu, S. (2013). Long-term outcomes of blood phenylalanine concentrations in children with classical phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 108(4), 255-258. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.01.007>
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2016). DICTAMEN N° 032-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. *IETSI*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-032-sdepfyots-dets-ietsi-2016/>
- Konopka, A., Szczepaniak, Z., Wdowiak, N., Ziółkowska, D., Adamska, K., & Lissak, K. (2024). Phenylketonuria: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Management Strategies. *Quality in Sport*, 18, 53878-53878. <https://doi.org/10.12775/QS.2024.18.53878>
- Kumar Dalei, S., & Adlakha, N. (2022). Food Regime for Phenylketonuria: Presenting Complications and Possible Solutions. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, Volume 15, 125-136. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S330845>
- Lichter-Konecki, U., & Vockley, J. (2019). Phenylketonuria: Current Treatments and Future Developments. *Drugs*, 79(5), 495-500. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01079-z>
- MacDonald, A., Ashmore, C., Daly, A., Pinto, A., & Evans, S. (2020). An Observational Study Evaluating the Introduction of a Prolonged-Release Protein Substitute to the Dietary Management of Children with

- Phenylketonuria. *Nutrients*, 12(9), 2686. <https://doi.org/10.3390/nu12092686>
- MacDonald, A., & Asplin, D. (2006). Phenylketonuria: Practical dietary management. *The Journal of Family Health Care*, 16(3), 83-85.
- MacDonald, A., Pinto, A., Evans, S., Ashmore, C., MacDonald, J., & Daly, A. (2019). Home delivery service of low protein foods in inherited metabolic disorders: Does it help? *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 19, 100466. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100466>
- MacDonald, A., van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Beblo, S., Bélanger-Quintana, A., Burlina, A., Campistol, J., Coşkun, T., Feillet, F., Giżewska, M., Huijbregts, S. C., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., Rocha, J. C., Romani, C., Trefz, F., & van Spronsen, F. J. (2020). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15, 171. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y>
- MacLeod, E. L., & Ney, D. M. (2010). Nutritional Management of Phenylketonuria. *Annales Nestlé*, 68(2), 58-69. <https://doi.org/10.1159/000312813>
- Möller, H. E., Weglage, J., Wiedermann, D., & Ullrich, K. (1998). Blood—Brain Barrier Phenylalanine Transport and Individual Vulnerability in Phenylketonuria. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 18(11), 1184-1191. <https://doi.org/10.1097/00004647-199811000-00004>
- Ney, D. M., Blank, R. D., & Hansen, K. E. (2013). Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 1. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000002>
- Nulmans, I., Lequeue, S., Desmet, L., Neuckermans, J., & De Kock, J. (2025). Current state of the treatment landscape of phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 20(1), 281. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03840-y>
- Patricia, Fernanda M, José Hc, Fabiola C, Emilio Ls, & Gustavo Cf. (2015). Phenylketonuria Pathophysiology: On the Role of Metabolic Alterations. *Aging and Disease*, 6(5), 390. <https://doi.org/10.14336/AD.2015.0827>
- Pena, M. J., De Almeida, M. F., Van Dam, E., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Dokoupil, K., Gokmen-Ozel, H., Lammardo, A. M., MacDonald, A., Robert, M., & Rocha, J. C. (2016). Protein substitutes for phenylketonuria in Europe: Access and nutritional composition. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(7), 785-789. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.54>
- Pietz, J., Kreis, R., Rupp, A., Mayatepek, E., Rating, D., Boesch, C., & Bremer, H. J. (1999). Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *Journal of Clinical Investigation*, 103(8), 1169-1178. <https://doi.org/10.1172/JC15017>
- Porta, F., Giorda, S., Ponzzone, A., & Spada, M. (2020). Tyrosine metabolism in health and disease: Slow-release amino acids therapy improves tyrosine homeostasis in phenylketonuria. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 33(12), 1519-1523. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0319>
- Scheinin, M., Barassi, A., Junnila, J., Lovró, Z., Reiner, G., Sarkkinen, E., & MacDonald, A. (2020). Amino Acid Plasma Profiles from a Prolonged-Release Protein Substitute for Phenylketonuria: A Randomized, Single-Dose, Four-Way Crossover Trial in Healthy Volunteers. *Nutrients*, 12(6), 1653. <https://doi.org/10.3390/nu12061653>
- Scheinin, M., Junnila, J., Reiner, G., MacDonald, A., & Muntau, A. C. (2021). Nitrogen Balance after the Administration of a Prolonged-Release Protein Substitute for Phenylketonuria as a Single Dose in Healthy Volunteers. *Nutrients*, 13(9), 3189. <https://doi.org/10.3390/nu13093189>
- Singh, R. H., Rohr, F., Frazier, D., Cunningham, A., Mofidi, S., Ogata, B., Splett, P. L., Moseley, K., Huntington, K., Acosta, P. B., Vockley, J., & Van Calcar, S.

- C. (2014). Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 16(2), 121-131. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.179>
- Smith, I., & Knowles, J. (2000). Behaviour in early treated phenylketonuria: A systematic review. *European Journal of Pediatrics*, 159(S2), S89-S93. <https://doi.org/10.1007/PL00014392>
- Smith, W. E., Berry, S. A., Bloom, K., Brown, C., Burton, B. K., Demarest, O. M., Jenkins, G. P., Malinowski, J., McBride, K. L., Mroczkowski, H. J., Scharfe, C., & Vockley, J. (2025). Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, 27(1), 101289. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2024.101289>
- Stone, W. L., & Los, E. (2025). Phenylketonuria (PKU). En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535378/>
- Sullivan, J. (1999). Review: Emotional and behavioral functioning in phenylketonuria. *Journal of Pediatric Psychology*, 24(3), 281-299. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/24.3.281>
- van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria. *Nature Reviews. Disease Primers*, 7(1), 36. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>
- Van Spronsen, F. J., Van Wegberg, A. M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Giżewska, M., Huijbregts, S. C., Kearney, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., Trefz, F. K., Van Rijn, M., Walter, J. H., & MacDonald, A. (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(9), 743-756. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5)
- van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Beblo, S., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Coşkun, T., Feillet, F., Giżewska, M., Huijbregts, S. C., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., Rocha, J. C., Romani, C., Trefz, F., & van Spronsen, F. J. (2025). European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision. *Molecular Genetics and Metabolism*, 145(2), 109125. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109125>
- Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K., Frazier, D. M., Mitchell, J., Smith, W. E., Thompson, B. H., Berry, S. A., & American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutics Committee. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 16(2), 188-200. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.157>
- Waisbren, S. E., & Levy, H. L. (1991). Agoraphobia in phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 14(5), 755-764. <https://doi.org/10.1007/BF01799946>
- Williams, R. A., Mamotte, C. D. S., & Burnett, J. R. (2008). Phenylketonuria: An inborn error of phenylalanine metabolism. *The Clinical Biochemist. Reviews*, 29(1), 31-41.
- Zuñiga Vinueza, A. M. (2023). Recent Advances in Phenylketonuria: A Review. *Cureus*, 15(6), e40459. <https://doi.org/10.7759/cureus.40459>

VIII. ANEXO

Anexo N.º 1. Condiciones de Uso

El paciente considerado para recibir 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 (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria*
Grupo etario	Pacientes de cualquier edad
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el tratamiento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Fenilcetonuria clásica o hiperfenilalaninemia: > 20 mg/dL de niveles de fenilalanina sérica - Fenilcetonuria moderada: 10-20 mg/dl de niveles de fenilalanina sérica - Fenilcetonuria leve: > 6-10 mg/dL de niveles de fenilalanina sérica
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[§] utilizando el Anexo N.º 7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad por todas las causas - Nivel de fenilalanina sérica - Hospitalizaciones - Desarrollo de trastornos neurológicos y psiquiátricos - Indicadores pondero-estaturales <p>Los profesionales que brindan servicios de salud al paciente deben identificar, notificar y registrar en la historia clínica todas las sospechas de reacciones adversas al medicamento, de presentarse, a fin de que el Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la IPRESS pueda realizar la evaluación de causalidad correspondiente[†], en concordancia con lo establecido en el apartado “Seguridad del producto farmacéutico” del Anexo N.º 7.</p>
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto - Otros, según evaluación clínica del médico tratante

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de pediatría o medicina interna con experiencia en manejo de enfermedades metabólicas.

§El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

*Elevaciones de fenilalanina sérica alta (> 6 mg/dL o 360 micromol/L) con confirmación molecular o espectrometría de masas en tándem.

ºRAM: Reacción adversa medicamentosa.

† Según lo establecido en la Directiva N.º 006-GG-ESSALUD-2026 “Disposiciones para regular el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia en el Seguro Social de Salud - ESSALUD” aprobada por Resolución de Gerencia General N.º 556-GG-ESSALUD-2026.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla suplementaria 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 26 de febrero de 2026	Resultado
Estrategia	#1 ("Phenylketonurias"[mesh] OR "Phenylketonuria*"[tiab] OR "Dihydropteridine Reductase Deficienc*"[tiab] OR "DHPR Deficienc*"[tiab] OR "PKU"[tiab] OR "QDPR Deficienc*"[tiab] OR "Tetrahydrobiopterin Deficienc*"[tiab] OR "BH4 Deficienc*"[tiab] OR "Biopterin Deficienc*"[tiab] OR "Folling* Disease*"[tiab] OR "Phenylalanine Hydroxylase Deficienc*"[tiab] OR "Oligophrenia Phenylpyruvica"[tiab] OR "PAH Deficienc*"[tiab] OR "Hyperphenylalaninaemia*"[tiab]) AND ("Food, Formulated"[mesh] OR "Formulated Food*"[tiab] OR "Chemically Defined Diet*"[tiab] OR "Elemental Diet*"[tiab] OR "Dietary Formulation*"[tiab] OR "Synthetic Diet*"[tiab] OR phenylalanine free[tiab] OR Phe-free[tiab])	299

Tabla suplementaria 2: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 26 de febrero de 2026	Resultado
Estrategia	#1 (mh:("Phenylketonurias") OR tw:("Phenylketonuria" OR "Dihydropteridine Reductase Deficienc\$" OR "DHPR Deficienc\$" OR "PKU" OR "QDPR Deficienc\$" OR "Tetrahydrobiopterin Deficienc\$" OR "BH4 Deficienc\$" OR "Biopterin Deficienc\$" OR "Folling\$ Disease\$" OR "Phenylalanine Hydroxylase Deficienc\$" OR "Oligophrenia Phenylpyruvica" OR "PAH Deficienc\$" OR "Hyperphenylalaninaemia\$")) AND (mh:("Foods, Formulated") OR tw:("Formulated Food\$" OR "Chemically Defined Diet\$" OR "Elemental Diet\$" OR "Dietary Formulation\$")) AND instance:"lilacsplus"	6