

Universidad Europea De Valencia

Facultad De Ciencias De La Salud



**Universidad
Europea** VALENCIA

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**¿PODRÍA UNA PERSONA CON PKU COMPLETAR
UNA MARATÓN? BASES FISIOLÓGICAS Y
NUTRICIONALES**

Autor:

María Daniela Pinos Velasco

Tutor:

Isidro Robredo García

Curso 2025 – 2026

**CONFIRMACIÓN DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO
FIN DE GRADO Y DE FIN DE MÁSTER**

D/D.^a **MARÍA DANIELA PINOS VELASCO** con nº de expediente **22304668** estudiante de Grado/Máster en **NUTRICIÓN CLÍNICA** CONFIRMA que el Trabajo Fin de Grado/Máster titulado **¿PODRÍA UNA PERSONA CON PKU COMPLETAR UNA MARATÓN? BASES FISIOLÓGICAS Y NUTRICIONALES** es fruto exclusivamente de su esfuerzo intelectual, y que no ha empleado para su realización medios ilícitos, ni ha incluido en él material publicado o escrito por otra persona, sin mencionar la correspondiente autoría. En este sentido, confirma específicamente que las fuentes que haya podido emplear para la realización de dicho trabajo, si las hubiera, están correctamente referenciadas en el cuerpo del texto, en forma de cita, y en la bibliografía final.

Asimismo, declaro conocer y aceptar que de acuerdo a la Normativa de la Universidad Europea, el plagio del Trabajo Fin de Grado/Máster entendido como la presentación de un trabajo ajeno o la copia de textos sin citar su procedencia y considerándolos como de elaboración propia, conllevará automáticamente la calificación de “suspense” (0) tanto en convocatoria ordinaria como extraordinaria, así como la pérdida de la condición de estudiante y la imposibilidad de volver a matricular esta u cualquier otra asignatura durante 6 meses.

ESCUELA DE DOCTORADO E INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD EUROPEA DE VALENCIA

Fecha y firma:

María Daniela Pinos

03 de junio del 2026

Los datos consignados en esta confirmación serán tratados por el responsable del tratamiento, UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID, S.L.U., con la finalidad de gestión del Trabajo Fin de Grado/Máster del titular de los datos. La base para el tratamiento de los datos personales facilitados al amparo de la presente solicitud se encuentra en el desarrollo y ejecución de la relación formalizada con el titular de los mismos, así como en el cumplimiento de obligaciones legales de UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID, S.L.U. y el consentimiento inequívoco del titular de los datos. Los datos facilitados en virtud de la presente solicitud se incluirán en un fichero automatizado y mixto cuyo responsable es UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID, S.L.U., con domicilio en la C/ Tajo s/n, Villaviciosa de Odón. Asimismo, de no manifestar fehacientemente lo contrario, el titular consiente expresamente el tratamiento automatizado total o parcial de dichos datos por el tiempo que sea necesario para cumplir con las finalidades indicadas. El titular de los datos tiene derecho a acceder, rectificar y suprimir los datos, limitar su tratamiento, oponerse al tratamiento y ejercer su derecho a la portabilidad de los datos de carácter personal, todo ello de forma gratuita, tal como se detalla en la información completa sobre protección de datos en el enlace <https://universidadeuropea.es/proteccion-de-datos>.

Uso de Inteligencia Artificial

En cumplimiento de los criterios de transparencia académica, se declara el uso de herramientas de Inteligencia Artificial (IA) durante la elaboración del presente trabajo. La IA ha sido utilizada como apoyo en determinadas fases del desarrollo del contenido, tal y como se detalla a continuación:

Rubro	Uso (sí/no)	Herramienta de IA	Descripción
Asistencia en la redacción	Si	Chat GPT	Búsqueda de sinónimos de palabras
Traducción al español	Si	Chat GPT	Traducción de resúmenes y palabras
Traducción a otra lengua	Si	Chat GPT	Traducción y búsqueda de sinónimos para elaboración de resumen
Revisión y corrección de estilo	No		
Análisis de datos	No		
Búsqueda y organización de información	No		
Formateo de las referencias bibliográficas	No		
Generación de contenido multimedia	Si	Google Gemini	Generación de imagen didáctica
Otro			

Se considera plagio cuando un estudiante presenta como suyo un trabajo que en realidad fue hecho por otra persona o herramienta sin dar crédito ni mostrar el aporte propio, incluyendo cuando alguien copie y pegue una respuesta generada por IA y la entregue como si hubiera sido escrita por un humano o por sí mismo, reemplazando el esfuerzo propio. Se considera uso legítimo cuando se utilizan herramientas de IA como herramienta de apoyo.

Tabla de contenido

ABREVIATURAS	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 Fenilketonuria: definición y bases fisiopatológicas	8
1.2 Fenilalanina, proteínas y metabolismo	9
1.3 Tratamiento nutricional de la PKU	10
1.4 Ejercicio físico en persona con PKU	11
1.6 Maratón como máximo desafío fisiológico.....	13
1.7 Maratón: Demandas nutricionales durante la competición.....	14
1.8 Justificación	16
2. OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo general	17
2.2 Objetivos específicos	17
3. METODOLOGÍA	18
3.1 Tipo de estudio.....	18
3.2 Pregunta de investigación.....	18
3.3 Estrategia de búsqueda	18
3.4 Criterios de inclusión y exclusión	19
4. RESULTADOS	20
4.1 Diagrama de flujo PRISMA	20
4.2 Tabla de resultados	22
5. DISCUSIÓN	28
6. CONCLUSIÓN	32
BIBLIOGRAFÍA.....	33

ABREVIATURAS

PKU: Fenilcetonuria

Phe: Fenilalanina

Tyr: Tirosina

PHA: Fenilalanina Hidroxilasa

PAH: Gen de la Fenilalanina Hidroxilasa

BH4: Tetrahidrobiopterina

GMP: Glicomacropéptido

TDA: Trastorno de Déficit de Atención

CHO: Carbohidratos

PRO: Proteínas

LIP: Lípidos

BCAA: Aminoácidos de Cadena Ramificada

ATP: Adenosín Trifosfato

TMB: Tasa Metabólica Basal

VO₂max: Consumo Máximo de Oxígeno

RESUMEN

Introducción: La fenilcetonuria (PKU) es un error innato del metabolismo causado por la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, que impide la conversión de fenilalanina (Phe) en tirosina (Tyr), generando hiperfenilalaninemia con graves consecuencias neurológicas si no se controla mediante una restricción dietética estricta de por vida. La maratón representa uno de los mayores desafíos fisiológicos y nutricionales del deporte de resistencia, exigiendo reservas óptimas de glucógeno y un soporte nutricional preciso donde los carbohidratos constituyen el sustrato energético principal, aunque las grasas desempeñan un papel complementario relevante como fuente de energía sostenida ante intensidades moderadas. Dado el conflicto inherente entre las demandas nutricionales de la maratón y las restricciones metabólicas de la PKU, resulta fundamental explorar la viabilidad de esta práctica deportiva en dicha población. **Objetivo:** Valorar desde una perspectiva fisiopatológica y nutricional si una persona con PKU podría completar una maratón sin comprometer su control metabólico. **Método:** Se realizó una scooping review. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo entre diciembre de 2025 y marzo de 2026 en PubMed/MEDLINE y Scopus, combinando descriptores MeSH y términos libres mediante operadores booleanos. **Resultados:** Seis artículos fueron incluidos, aportando evidencia sobre la respuesta metabólica al ejercicio en personas con PKU y sobre las demandas nutricionales del maratón y su fisiología. Los hallazgos sugieren que el catabolismo proteico eleva los niveles plasmáticos de Phe, comprometiendo el control metabólico; no obstante, el ejercicio prolongado parece tolerarse adecuadamente bajo tratamiento dietético y estrategias nutricionales apropiadas. **Conclusiones:** Existe un conflicto fisiológico y nutricional relevante entre las demandas de la maratón y las restricciones de la PKU, aunque la evidencia no descarta su viabilidad bajo control estricto. La escasez de estudios específicos evidencia una brecha clínica que requiere mayor investigación.

Palabras clave: fenilcetonuria, fenilalanina, maratón, catabolismo proteico, sustitutos proteicos, nutrición deportiva, errores innatos del metabolismo.

ABSTRACT

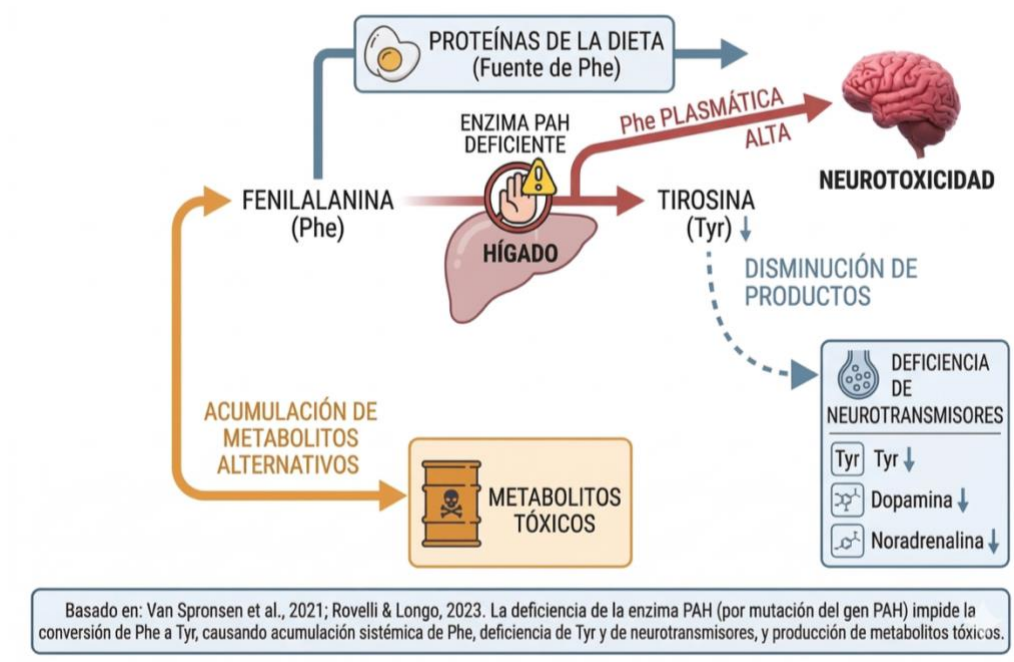
Introduction: Phenylketonuria (PKU) is an inborn error of metabolism caused by a deficiency of the enzyme phenylalanine hydroxylase, which prevents the conversion of phenylalanine (Phe) into tyrosine, resulting in hyperphenylalaninemia with severe neurological consequences if not managed through strict lifelong dietary restriction of Phe. The marathon represents one of the greatest physiological and nutritional challenges in endurance sport, requiring optimal glycogen stores and precise nutritional support in which carbohydrates constitute the primary energy substrate, although fats play a relevant complementary role as a sustained energy source at moderate intensities. Given the inherent conflict between the nutritional demands of marathon running and the metabolic restrictions of PKU, it is essential to explore the feasibility of this sporting practice in this population. **Objective:** To assess, from a pathophysiological and nutritional perspective, whether a person with PKU could complete a marathon without compromising their metabolic control. **Method:** A scoping review was conducted. The bibliographic search was carried out between December 2025 and March 2026 in PubMed/MEDLINE and Scopus, combining MeSH descriptors and free terms using Boolean operators. **Results:** Six articles were included, providing evidence on the metabolic response to exercise in individuals with PKU and on the nutritional demands of marathon running and its physiology. Findings suggest that exercise-induced protein catabolism raises plasma Phe levels, compromising metabolic control; however, prolonged exercise appears to be adequately tolerated under appropriate dietary treatment and nutritional strategies. **Conclusions:** A relevant physiological and nutritional conflict exists between the demands of marathon running and the restrictions of PKU, although the available evidence does not rule out its feasibility under strict control conditions. The scarcity of specific studies in this population highlights a significant clinical gap requiring further research.

Keywords: phenylketonuria, phenylalanine, marathon, protein catabolism, protein substitutes, sports nutrition, inborn errors of metabolism.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Fenilcetonuria: definición y bases fisiopatológicas

La fenilcetonuria, o también conocida por sus siglas en inglés como PKU (Phenylketonuria) es un error innato del metabolismo causado por una deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PHA) (Van Spronsen et al., 2021). Se origina por unas variantes patógenas en la función del gen PAH ubicada en el cromosoma 12, que es el encargado de codificar la enzima PHA que participa en la metabolización del aminoácido fenilalanina (Phe) a tirosina (Tyr) junto al cofactor tetrahidrobiopterina (BH4) en el hígado. La disminución o ausencia de esta actividad metabólica da lugar a: 1) niveles altos de Phe a nivel plasmático, pudiendo traspasar la barrera hematoencefálica causando la acumulación en el sistema nervioso central; 2) disminución de Tyr y otros neurotransmisores como son la dopamina y noradrenalina; 3) acumulación de metabolitos alternativos como el ácido fenilcetato, fenilpirúvico y ácido fenil láctico (Rovelli & Longo, 2023).



La PKU fue identificada por primera vez en 1934 por Asbjørn Følling cuando encontró fenilcetonas elevadas en la orina de dos hermanos con discapacidad intelectual y olor inusual. Actualmente el diagnóstico de PKU se realiza mediante el cribado neonatal, gracias a la realización de la prueba del talón en el recién nacido durante las primeras 24 a 72 horas después del nacimiento (Rodríguez González, 2024). Esta detección precoz se implementó en la década de 1960 por el Dr. Robert Guthrie mediante pruebas de laboratorio y se evalúa las concentraciones de Phe en el recién nacido. En España, los programas de cribado neonatal comenzaron en Granada, en el año 1968 gracias a los doctores Federico Mayor Zaragoza y Magdalena Ugarte Pérez (Soria & González de Aledo Castillo, 2021). Los niveles elevados de Phe si no se controlan a primera instancia pueden tener un impacto perjudicial en el desarrollo cerebral causando discapacidad intelectual grave, epilepsia, problemas conductuales como el trastorno de déficit de atención (TDA), problemas psiquiátricos, ceguera,

problemas de movimiento y un olor a humedad (causado por la producción de fenilacetato y fenil láctico (Nikolaidis & Knechtle, 2024). En la actualidad, el método de diagnóstico para varias enfermedades metabólicas hereditarias como la PKU es la espectrometría de masas tandem (MS/MS) para la medición de la concentración plasmática de Phe (Couce Pico, 2022).

La clasificación tradicional de la PKU se sustentaba en los niveles de Phe en sangre previos al inicio del tratamiento, estableciendo categorías que abarcaban desde la hiperfenilalaninemia leve hasta la PKU clásica, pasando por formas moderadas e intermedias. No obstante, la implantación generalizada del cribado neonatal ha transformado radicalmente la práctica clínica: al iniciarse el tratamiento de forma muy precoz (antes del décimo día de vida), los pacientes raramente alcanzan sus niveles máximos de Phe, lo que hace que la clasificación basada en concentraciones pretratamiento haya perdido utilidad clínica. Debido a esto, la revisión de las guías europeas de PKU, propone un enfoque centrado en dos ejes fundamentales: la necesidad de tratamiento y la respuesta al cofactor tetrahidrobiopterina (BH4). El umbral de referencia clave se sitúa en 360 $\mu\text{mol/L}$ de Phe en sangre. Los pacientes que mantienen niveles inferiores a este valor en condiciones de dieta normal no requieren intervención terapéutica, aunque sí seguimiento clínico, especialmente en mujeres en edad fértil dada la teratogenicidad de la hiperfenilalaninemia durante el embarazo. Por el contrario, aquellos con niveles superiores a 360 $\mu\text{mol/L}$ de Phe requieren tratamiento activo, ya sea dietético o farmacológico, y se subdividen a su vez según respondan o no al cofactor, lo que determina en gran medida las opciones terapéuticas disponibles para cada recién nacidos en Europa (Van Wegberg et al., 2025).

Uno de los tratamientos que ha mostrado más efectividad para la prevención y reducción de todos estos problemas conductuales y físicos en pacientes con PKU es la restricción dietética de Phe desde los primeros días de vida de forma permanente (Koch et al., 2000). Tras el diagnóstico se debe reducir drásticamente el consumo de leche materna (o fórmula) y complementar la ingesta con fórmulas de aminoácidos libres sin Phe, de modo que permitan mantener los niveles plasmáticos de Phe dentro de los rangos de seguridad estipulados (Yilmaz et al., 2023). Incluso se ha observado una mínima mejoría de los síntomas mediante el tratamiento dietético en edades adultas no tratadas después de los 3 a 6 meses de seguimiento (Wiig et al., 2012). La dieta constituye el tratamiento principal y uno de los desafíos más grande para el control esta enfermedad ya que involucra una dieta baja en Phe (Longo et al., 2025).

1.2 Fenilalanina, proteínas y metabolismo

La Phe es un aminoácido esencial que se debe de obtener mediante la dieta ya que los humanos no pueden sintetizarla de manera endógena (Rondanelli et al., 2023). El metabolismo normal de la Phe requiere de biopterina, hierro, niacina, vitamina C, vitamina B6 y cobre. Las principales fuentes de Phe se encuentra en productos de origen animal (carnes, aves, lácteos, pescados, huevos), legumbres, semillas, frutos secos y en productos que contengan aspartamo (Górska-Warsewicz et al., 2018).

Con una dieta normal, un adulto sano consume durante el día aproximadamente entre 5 a 8 gr de Phe/día. Por otro lado, se ha visto que un déficit de Phe lleva a un agotamiento en los niveles de Tyr en la dieta de pacientes sanos afectando su estado de ánimo y alerta al disminuir la producción de neurotransmisores (Grumezescu, 2019).

La PKU ejemplifica cómo un defecto enzimático puede redefinir la clasificación nutricional de un aminoácido. En condiciones fisiológicas, la Tyr se considera un aminoácido semi-esencial ya que se sintetiza a partir de la Phe; sin embargo, cuando existen errores innatos del metabolismo, como es el caso en la PKU, la incapacidad de realizar esta conversión vuelve a la Tyr en un aminoácido esencial desde el punto de vista dietético (Aliu et al., 2018).

1.3 Tratamiento nutricional de la PKU

La intervención dietética para el paciente con PKU consta de 3 partes: 1) estricto control del consumo de proteína; 2) administración de suplementos proteicos libres de Phe; 3) alimentos especiales bajo en Phe (Rodrigues et al., 2021). El manejo dietético debe garantizar el equilibrio entre la restricción de Phe y una nutrición adecuada para impedir el daño neurológico, aumentar el aporte de Tyr y evitar deficiencias nutricionales (Bokayeva et al., 2024).

Debido a que la Phe se encuentra en una gran variedad de productos de origen animal, incluidos lácteos, huevos, y en productos como leguminosas, sojas, frutos secos: esto deja al paciente con una limitación a la hora de comer y una posible deficiencia nutricional. La tolerancia a la Phe varía entre los pacientes, la mayoría de los pacientes con PKU clásica toleran <500 mg de Phe al día, esto equivaldría a un consumo total de 10 gr de proteína natural por día. Aproximadamente las proteínas de origen animal contienen entre 50mg de Phe por 1 gr de proteína, en las frutas y verduras el contenido va desde 20-40 mg de Phe por cada 1 gr de proteína (MacDonald et al., 2020).

En pacientes sanos la proteína es el macronutriente crítico para la salud ya que cumple varias funciones en el cuerpo, incluyendo el mantenimiento de la salud muscular, salud ósea, inmunidad, producción de hormonas. Por eso es fundamental que se satisfagan las necesidades generales de proteínas en estos pacientes a pesar de la limitada tolerancia de Phe. Esto se consigue gracias a la suplementación, utilizando las fórmulas de aminoácidos sintéticos (McWhorter et al., 2022).

En un estudio donde se evaluó la ingesta dietética diaria del paciente adulto con PKU mediante un recordatorio de alimentos de 3 días, se observó que la mayoría de ellos tenían un consumo inadecuado de grasas, fibra, energía y CHO. Algunas de las causas se deben a 1) poca accesibilidad a productos libre de Phe; 2) situaciones socioeconómicas; 3) neofobia alimentaria a probar alimentos; 4) consecuencia del consumo de alimentos superiores a las recomendaciones (Mezzomo et al., 2023). Otro estudio realizado en 27 pacientes entre 14-60 años diagnosticados con PKU mediante cribado neonatal, observó que más de la mitad de los pacientes cumplen con todas las pautas dietéticas y,

aunque todavía no existe evidencia suficiente sobre el uso adecuado de los los sustitutos proteicos e incluso si estos promueven el desarrollo muscular (Kaloteraki et al., 2025).

La educación alimentaria en estos pacientes es de gran importancia a la hora de planificar la dieta y evitar deficiencias nutricionales. La planificación de Phe en la dieta puede ser calculada mediante gr de proteína o mg de Phe consumido. (MacDonald et al., 2020). Las personas con PKU tiene las mismas necesidades energéticas que las personas sanas, y esta restricción de Phe en la dieta debe lograrse sin comprometer el adecuado aporte de energía, macronutrientes y micronutrientes necesarios para garantizar un estado de salud óptimo (González-Lamuño et al., 2024).

Los suplementos de proteínas están compuestos por aminoácidos esenciales y no esenciales en su forma libre y, además, suelen venir enriquecidos con carbohidratos (CHO), ácidos grasos esenciales, vitaminas y minerales. Al ser moléculas de aminoácidos libres, tienen una rápida absorción, menor efecto saciante y mal sabor, pudiendo influir negativamente en la adherencia del tratamiento dietético. Los suplementos de proteína presentan una elevada osmolalidad (concentración total de partículas osmóticamente activas por kilogramo de disolvente), por eso se recomienda la dilución adecuada mediante la adición de un volumen suficiente de agua en cada toma, con el fin de evitar problemas gastrointestinales. Algunos aminoácidos, como la Tyr, presenta un carácter hidrófobo y tiende a separarse formando una capa insoluble, de tal manera que imprescindible agitar las soluciones para garantizar una dispersión homogénea.

Una alternativa al uso de las fórmulas de aminoácidos libres, son las fórmulas que contienen glicomacropéptido (GMP). El GMP es un péptido de 64 aminoácidos que se encuentra como subproducto en el suero generado en la producción de queso. A diferencia de los suplementos que contienen aminoácidos libres, el GMP presenta una estructura peptídica similar a la proteína natural, lo que favorece una mejor absorción, mayor saciedad e incluso mayor aceptación sensorial (mejor sabor). Aunque es considerado un sustituto adecuado para PKU, una de sus desventajas de los suplementos con GMP, es que contienen una pequeña cantidad de Phe (1,8 mg de Phe por cada gramo de proteína) lo que podría afectar el control en la sangre en algunos pacientes, especialmente en niños. Por ello, es necesario un ajuste dietético más preciso en casos más severos (Daly et al., 2019). La presentación de estos suplementos proteicos basados en GMP puede encontrarse en forma de polvo, cápsulas, barritas, líquidos y pueden contener carbohidratos (CHO), lípidos (LIP), vitaminas, y minerales añadidos (Casajús et al., 2024)

1.4 Ejercicio físico en persona con PKU

La actividad física se define fisiológicamente como cualquier movimiento corporal que incrementa el gasto energético por encima del nivel de reposo, pudiendo ser espontánea (vida diaria, trabajo o transporte) u organizada. La inactividad física corresponde a un gasto energético cercano al reposo y aumenta el riesgo a tener sobrepeso y obesidad (WHO, 2018).

El tratamiento dietético de la persona con PKU al basarse en una restricción estricta de Phe, en muchas ocasiones conduce a patrones alimenticios caracterizados por un mayor consumo de CHO refinados y productos procesados con bajo contenido proteico. Esta composición dietética, sumada a posibles desequilibrios en la calidad nutricional, puede favorecer alteraciones en la composición corporal y aumentar el riesgo de sobrepeso. En este contexto, la práctica regular de actividad física adquiere un papel fundamental como estrategia complementaria para promover un estilo de vida saludable, optimizar el metabolismo energético y contribuir al control del peso corporal en personas con PKU.

Diversos estudios han identificado que el sobrepeso es una condición frecuente en niños y adolescentes con PKU, con prevalencias superiores a la población sana, siendo el sexo femenino el más afectado. Los principales factores asociados fueron una elevada ingesta calórica y bajos niveles de actividad física. Estos hallazgos muestran la importancia del ejercicio como componente del manejo integral de la PKU y plantean la necesidad de comprender cómo esta población responde a mayores exigencias físicas deportivas (Sena et al., 2020) (Robredo García et al., 2024)

En otro estudio, se evaluó la respuesta metabólica al ejercicio en 9 personas sedentarias con PKU para analizar los efectos agudos de una sesión de ejercicio aeróbico sobre parámetros metabólicos, especialmente las concentraciones plasmáticas de Phe y Tyr. El estudio comprendía en la realización de pruebas donde se evaluó la tasa metabólica basal (TMB), consumo de oxígeno (VO₂max), niveles de Phe y Tyr, perfil lipídico y aminoácidos de cadena ramificada (BCAA). Previo a la prueba de ejercicio aeróbico controlado, realizaron una ingesta basada en galletas de arroz, banana y formula libre de Phe. Se compararon los valores bioquímicos pre y post intervención para determinar posibles alteraciones inducidas por el aumento de la demanda metabólica y el recambio proteico propios del esfuerzo físico. Los resultados evidenciaron que el ejercicio no produjo incrementos significativos en los niveles periféricos de Phe, demostrando que una sesión aguda de ejercicio aeróbico es bien tolerada y no compromete el control metabólico en pacientes con PKU en tratamiento dietético. Estos hallazgos respaldan la seguridad del ejercicio aeróbico en esta población, aunque la evidencia sigue siendo limitada (Mazzola et al., 2015).

1.5 Fisiología en deporte de larga duración

Los deportes de resistencia están aumentando en popularidad y atletas de todos los niveles están buscando formas de optimizar su rendimiento mediante el entrenamiento y la nutrición (Jeukendrup, 2011). Un deporte de resistencia se define como la capacidad de resistir la fatiga durante un esfuerzo prolongado, manteniendo el rendimiento de forma eficaz (Chasi Toapanta, 2022). La maratón ha sido el deporte que ha incrementado su número de participantes en carreras a nivel mundial en los últimos años. Dentro de ellas participan deportistas de alto rendimiento, pero también deportistas recreativos, con discapacidad o patologías. Según un estudio que evaluó la motivación que lleva a personas a realizar carreras de fondo y larga distancia, suelen estar motivadas por una combinación de objetivos relacionados con: la salud, la mejora del rendimiento físico y la superación personal. A ello se suman

factores sociales, como el sentido de pertenencia a una comunidad y la estructura que proporcionan los programas de entrenamiento y los eventos organizados (Partyka & Waśkiewicz, 2024).

Debido a este incremento de participantes, son cada vez más los estudios que buscan entender los aspectos fisiológicos y nutricionales para poder completar un maratón. Algunos condicionantes como: ambientales (temperatura, humedad o altitud), biomecánica (técnica y calzado), componentes psicológicos, características genéticas, planificación del entrenamiento y estrategias nutricionales e hidratación, son clave para competir. Sin embargo, los factores fisiológicos son los que constituyen la base determinante del desempeño en esta prueba. En particular, el consumo máximo de oxígeno (VO_2max), el porcentaje de VO_2max que el corredor puede sostener durante la competición, el umbral de lactato y la economía de carrera son variables clave para poder completar la prueba de 42 km (López Santamaría, 2021) (Joyner & Coyle, 2008).

1.6 Maratón como máximo desafío fisiológico

El término maratón se refiere a una carrera de 42,2km de longitud (26 millas) donde esta distancia debe ser completada en un tiempo determinado (Nikolaidis & Knechtle, 2024). Desde 1896, cuando se realizó la primera carrera de maratón en los Juegos Olímpicos de Grecia, hasta hoy en día, la participación en esta prueba ya no solo se limita a atletas de élite, sino que también incluye a corredores recreativos, jóvenes, e incluso con diversas condiciones patológicas. Debido a esto, esta disciplina ha sido foco de estudio científico sobre la comprensión de las respuestas fisiológicas y metabólicas que conlleva realizar una prueba física de esfuerzo prolongado como es la maratón (Nikolaidis & Knechtle, 2024) (Braschler et al., 2024).

Es evidente que, para poder hacer un maratón, es necesario entrenar y tener una buena condición física, por ello, un corredor de maratón presenta valores de VO_2max superiores a los de un deportista recreativo. Este valor se define como la capacidad máxima de un individuo para utilizar y producir energía durante procesos metabólicos oxidativos, y poder transportar oxígeno a los tejidos periféricos con gran volumen y eficiencia, lo que facilita el suministro de energía a los músculos activos, además, es un gran predictor del rendimiento aeróbico (Barnes & Kilding, 2015).

En general los valores de VO_2max se sitúan entre 75-85ml/kg/min, esto permite que los deportistas alcancen niveles de intensidades muy elevadas. Un maratón se trata de una prueba por encima de las 2 horas, llegando incluso a las 4 horas. Al ser una disciplina tan extensa, el deportista debe situarse alrededor del 80-85 % de su $\text{VO}_2\text{máx}$, lo que permite mantener el esfuerzo durante más de dos horas sin llegar a la fatiga inmediata (Kenney et al., 2015)

Otro predictor del rendimiento de un deportista es el umbral de lactato. El lactato es un subproducto del metabolismo de la glucosa que el organismo puede eliminar o reutilizar como energía. Durante el ejercicio, su producción aumenta con la intensidad, y cuando supera la capacidad de depuración, se

acumula en la sangre. Este punto se conoce como umbral de lactato, el cual está estrechamente relacionado con la fatiga en ejercicios de resistencia prolongados (Casado et al., 2022) (Arun Vijay et al., 2024).

En personas no entrenadas, este punto se alcanza a intensidades moderadas, alrededor del 50-60 % del $\text{VO}_2\text{máx}$, mientras que en atletas de resistencia bien entrenados puede situarse entre el 75-90 %. Esto les permite mantener velocidades elevadas durante periodos prolongados sin experimentar fatiga temprana. En el maratón, un umbral de lactato más alto es determinante para el rendimiento, ya que permite sostener un esfuerzo cercano a la máxima capacidad aeróbica durante toda la carrera. Por ello, entre corredores con $\text{VO}_2\text{máx}$ similares, aquel con un umbral de lactato más elevado suele tener mayor capacidad para mantener ritmos más rápidos y eficientes a lo largo de los 42 km (López Santamaría, 2021).

Estos pilares del rendimiento en maratón, para su práctica durante la competición, dependen en gran medida de la disponibilidad energética y el adecuado soporte nutricional para el máximo rendimiento.

1.7 Maratón: Demandas nutricionales durante la competición

La nutrición deportiva tiene como objetivo principal asegurar que el atleta cubra sus requerimientos energéticos para compensar el gasto derivado del metabolismo basal, el efecto térmico de los alimentos, la actividad física diaria y el entrenamiento. Se ha visto que la ingestión de carbohidratos (CHO), proteínas (PRO) y lípidos (LIP) puede afectar significativamente la respuesta adaptativa al ejercicio y el rendimiento (Pramukova, 2011). Las estrategias nutricionales son un componente fundamental para mejorar el rendimiento, especialmente en corredores de larga distancia (Burke et al., 2011).

Terminar un maratón supone un alto estrés metabólico, caracterizado principalmente por la disminución de las reservas de glucógeno, el riesgo de hipoglucemia, desequilibrios electrolíticos y fatiga (Braschler et al., 2025). Para mitigar estos efectos, la planificación nutricional individualizada previa a la competición resulta fundamental, especialmente en la optimización del aporte de macronutrientes (Fatima et al., 2024). Uno de los términos conocidos dentro de la nutrición deportiva es el "nutrient timing" o planificación de nutrientes, que tiene como objetivo optimizar la disponibilidad energética para las adaptaciones al entrenamiento, recuperación, síntesis muscular y el rendimiento mediante el consumo estratégico especialmente de CHO y PRO (Kerksick et al., 2017).

Los CHO son la principal fuente de energía durante ejercicios de resistencia realizados a intensidades moderadas y altas, ya que se almacena como glucógeno en el hígado y a nivel muscular. Esta reserva de glucógeno permite una producción eficiente de ATP y es un determinante para que no decaiga el rendimiento durante la carrera (Cao et al., 2025).

En un estudio se analizó cómo distintos niveles de glucógeno muscular antes del ejercicio influyen en el rendimiento. Se observó que cuando los atletas iniciaban la sesión con reservas reducidas, su capacidad para sostener esfuerzos al 80% de la potencia máxima disminuía de manera significativa - incluso disminuyendo el rendimiento e intensidad a un 20% y un 50% cuando los niveles de glucógeno eran muy bajos. Debido a la importancia de los CHO dentro de una carrera, la planificación estratégica debe cumplir un objetivo que es llegar con los depósitos de glucógeno elevados (Hearris et al., 2019).

La proteína, aunque no es a fuente de combustible mas útil para la obtención de energía durante carreras de larga distancia, si que se ha observado que tiene un papel significativo para la recuperación muscular post maratón.

Hoy en día, conocemos que los efectos de la suplementación con carbohidrato + proteína (CP) versus carbohidrato solo (CHO) durante y después de un maratón y como afecto sobre la energía/fatiga y el dolor muscular. En ambos grupos no se observaron diferencias significativas en ninguna variable de recuperación a las 24 horas post-maratón, pero a las 72 horas se evidenciaron mejoras en fatiga y dolor muscular en el grupo CP. Este estudio concluyó que el aporte proteico no modifica el rendimiento durante la maratón, ni la recuperación inmediata, pero el consumo posterior de CHO + PRO ofrece un beneficio en la recuperación tardía.

Este estudio refuerza que, en eventos de larga distancia como el maratón, los CHO son el sustrato energético indispensable, y la proteína cumple un rol secundario de apoyo a la recuperación muscular posterior al esfuerzo (Saunders et al., 2018).

Según las pautas dadas por la American College of Sport Medicine (ACSM), muestra que los CHO desempeñan un rol fundamental en la preservación de las PRO corporales y puede disminuir la degradación de AA durante esfuerzos prolongados, siempre que se satisfagan los requerimientos energéticos para evitar la depleción del glucógeno muscular (Benardot, 2025).

Las recomendaciones nutricionales planteadas durante una maratón indican una ingesta de 30-60 gr/hr de CHO, mediante consumo de geles, barras o alimentos tolerados previamente. Este aporte debe venir de mezclas con diferentes moléculas de CHO (glucosa:fructosa) que usan distintos transportadores intestinales, ya que mejora el suministro de energía, oxidación y reduce los problemas gastrointestinales durante la carrera (Jeukendrup, 2014).

Dentro de los requerimientos nutricionales post maratón, la reposición del glucógeno muscular y hepático representa la prioridad metabólica más relevante para favorecer una recuperación óptima, y se recomienda una ingesta de CHO 1.0-1.2 gr/kg/hr durante las siguientes 4 horas post maratón. Adicional, se aconseja un consumo de 20-40 gr de PRO inmediatamente después de la prueba, seguido de una ingesta diaria de PRO de 1.0-1.6 gr/kg de peso, repartida en 3 a 6 tomas durante el día para mejorar la síntesis de PRO (Egan, 2016) (Naderi et al., 2025).

En los últimos años un aspecto emergente es el papel de la vitamina D y su función en la modulación del metabolismo de aminoácidos durante esfuerzos de larga distancia. Un estudio, aunque se basó en un deporte de gran demanda como el ultra maratón, observó que la suplementación con vitamina D en dosis altas (150.000 UI), 24 horas antes de la prueba, disminuía los niveles séricos de ciertos aminoácidos como la Phe, Tyr, serina, alanina, leucina, isoleucina, valina, metionina. Como conclusión, el ejercicio de larga distancia estimula la proteólisis muscular, liberando aminoácidos hacia el torrente sanguíneo, y la suplementación de la vitamina D podría disminuir la degradación proteica en demandas aumentadas como es una maratón (Mieszkowski et al., 2023).

Este trabajo se enmarca en los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), específicamente el ODS 3: Salud y Bienestar, al abordar el manejo nutricional y fisiológico de una enfermedad metabólica crónica en el contexto del ejercicio físico de resistencia. La generación de evidencia en este ámbito contribuye a la promoción de la actividad física segura y a la mejora de la calidad de vida de las personas que padecen PKU.

1.8 Justificación

A pesar de que la investigación en rendimiento de maratón ha avanzado considerablemente, centrando la atención en aspectos como la fisiología, la nutrición, el entrenamiento y las diferencias por edad y sexo, todavía existen limitaciones importantes (Yan et al., 2024). Gran parte de los estudios se enfocan en atletas sanos y de élite, dejando de lado a poblaciones con condiciones médicas específicas. En particular, enfermedades metabólicas raras como la PKU han recibido muy poca atención, lo que evidencia la necesidad de explorar cómo estas condiciones influyen en la capacidad de rendimiento y adaptación al esfuerzo prolongado, así como en la planificación de entrenamientos y estrategias nutricionales seguras para corredores con estas patologías.

La PKU impone restricciones estrictas en la dieta y genera un riesgo inherente de hiperfenilalaninemia ante cualquier incremento en el catabolismo proteico inducido por el ejercicio prolongado. La relación entre las demandas nutricionales de la maratón y las limitaciones metabólicas propias de la PKU abren una brecha de conocimiento clínicamente relevante, que justifica la necesidad de investigaciones específicas orientadas a desarrollar estrategias nutricionales seguras y eficaces para esta población.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Valorar desde el punto de vista fisiopatológico y nutricional si una persona con PKU puede completar una maratón sin que ello genere una descompensación metabólica significativa,

2.2 Objetivos específicos

Conocer el tratamiento dietético específico que deben seguir, durante toda la vida, las personas con PKU.

Analizar el impacto del ejercicio físico prolongado sobre las tasas de catabolismo proteico y las fluctuaciones de los niveles plasmáticos de fenilalanina en pacientes con PKU.

Evaluar la tolerancia, viabilidad y eficacia del uso de los diferentes sustitutos proteicos (fórmulas de aminoácidos) en el manejo nutricional de pacientes con PKU que realizan ejercicio físico de larga duración.

3. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio

El presente trabajo corresponde a una Scoping Review (revisión de alcance), un tipo de revisión sistemática de la literatura diseñada para sintetizar la evidencia disponible sobre el área temática a tratar y resaltar áreas de interés para futuras investigaciones (Levac et al., 2010; Peters et al., 2020).

Este diseño resulta especialmente adecuado para el presente trabajo dado que no existe evidencia directa sobre la participación de pacientes con fenilcetonuria (PKU) en pruebas de resistencia de larga duración como la maratón. En consecuencia, es necesario integrar literatura procedente de campos distintos pero complementarios: la fisiopatología de la PKU, el metabolismo proteico durante el esfuerzo físico prolongado, el catabolismo muscular inducido por el ejercicio, el tratamiento nutricional de la PKU y la nutrición deportiva aplicada a pruebas de resistencia.

La pregunta de investigación fue formulada mediante el marco PCC (Población, Concepto, Contexto), recomendado por el *Joanna Briggs Institute* (JBI) como estándar para las revisiones de alcance en ciencias de la salud (Peters et al., 2020).

Componente	Definición en este trabajo
Población (P)	Pacientes con fenilcetonuria (PKU)
Concepto (C)	Respuestas metabólicas y requerimientos nutricionales ligados a la práctica de ejercicio
Contexto (C)	Ejercicio físico de larga duración (maratón)

3.2 Pregunta de investigación

¿Qué evidencia bibliográfica existe sobre la respuesta metabólica al ejercicio físico de larga duración en pacientes con PKU, y qué estrategias nutricionales deberían implementarse para posibilitar la participación en una maratón de forma segura y metabólicamente controlada?

3.3 Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo entre diciembre de 2025 y marzo de 2026 en las siguientes bases de datos: PubMed/MEDLINE, Scopus. Se utilizaron descriptores controlados (términos MeSH y DeCS) y términos libres, combinados mediante operadores booleanos (AND, OR).

La estrategia de búsqueda principal fue la siguiente:

Pubmed

((("phenylketonuria" [Title/Abstract] OR "PKU"[Title/Abstract] OR "phenylalanine hydroxylase deficiency"[Title/Abstract]) AND ("exercise" [Title/Abstract] OR "physical activity"[Title/Abstract]))

Scopus

TITLE-ABS-KEY ("phenylketonuria" OR"PKU" OR "phenylalanine hydroxylase deficiency ") AND TITLE-ABS-KEY ("exercise" OR "physical activity") AND TITLE-ABS-KEY ("protein intake" OR "body composition" OR "biochemical response")

DecS	MesH
Fenilcetonuria	Phenylketonuria
Deficiencia Fenilalanina hidroxilasa	Phenylalanine hydroxylase deficiency
Maratón	Marathon
Actividad física	Physical activity
Metabolismo energético	Energy metabolism
Recambio de aminoácidos / Proteólisis	Aminoacid turnover / Proteolysis
Suplementos proteicos	Dietary Proteins / Protein Substitutes
Consumo de proteína	Protein intake

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

3.4.1 Criterios de inclusión

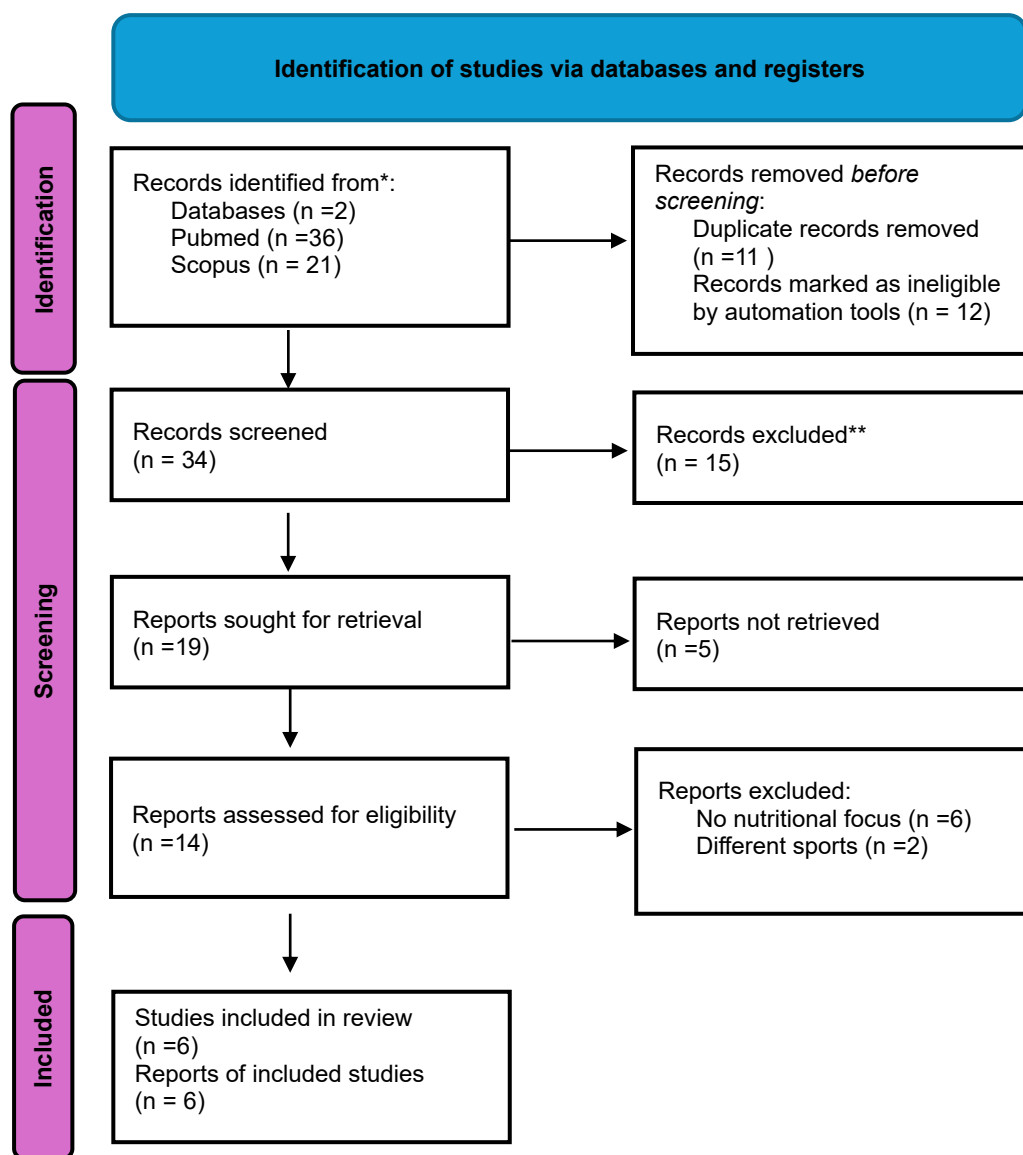
- Pacientes con PKU de cualquier severidad (clásica, moderada o leve) en edad adulta (≥ 18 años), o estudios con datos extrapolables a adultos.
- Estudios sobre ejercicio físico (agudo o de alta intensidad) en pacientes con PKU
- Estudios sobre catabolismo proteico en situaciones de estrés metabólico (enfermedad o ejercicio) en población con PKU.
- Estudios sobre el uso de suplementos proteicos (aminoácidos libres, GMP u otras fórmulas) en PKU.
- Estudios sobre el papel de los carbohidratos y las grasas en la prevención de la proteólisis durante el ejercicio de resistencia.

3.4.2 Criterios de exclusión

- Estudios centrados exclusivamente en enfermedades metabólicas que no afecten al metabolismo de las proteínas ni de los aminoácidos.
- Artículos centrados exclusivamente en población pediátrica con PKU (menores de 18 años), salvo que aporten datos fisiológicos relevantes extrapolables.

4. RESULTADOS

4.1 Diagrama de flujo PRISMA



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

La búsqueda se realizó en 2 bases de datos principales (PubMed/MEDLINE y Scopus), de las cuales se obtuvieron un total de 57 registros (PubMed: n=36; Scopus: n=21). Durante el cribado, se eliminaron 11 registros duplicados y 12 fueron descartados mediante herramientas de automatización por no cumplir los criterios temáticos, dejando 34 registros para la fase de cribado por título y resumen.

Tras la lectura, se excluyeron 15 registros por no ajustarse a los criterios de inclusión establecidos, lo que resultó en 19 informes candidatos para su recuperación. De estos, 5 no pudieron ser recuperados en texto completo, por lo que 14 artículos fueron evaluados en profundidad para determinar su elegibilidad. En esta fase se excluyeron 8 estudios: 6 por no cumplir el enfoque nutricional relevante para la pregunta de investigación y 2 por no referirse a modalidades deportivas.

Finalmente, un total de 6 estudios fueron incluidos en la revisión, procedentes de la búsqueda en bases de datos.

4.2 Tabla de resultados

Autor / Año / Revista	Tipo de estudio / Diseño	Muestra (n, edad, tipo PKU)	Objetivos	Variables medidas	Resultados principales	Conclusiones
Mazzola et al. (2015)	Estudio experimental, controlado y transversal de carácter clínico y bioquímico	n=9 pacientes con PKU clásica tratada (>13 años, sedentarios); n=17 controles sanos pareados por sexo, edad e IMC.	Evaluar la tasa metabólica basal (TMB) de pacientes con PKU tratada y su respuesta aguda a una sesión de ejercicio aeróbico sobre las concentraciones plasmáticas de Phe, Tyr y BCAA, así como las respuestas metabólicas y hormonales asociadas.	Phe y Tyr plasmáticos, BCAA, glucosa, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, lactato, adiponectina, dopamina, noradrenalina, VO2peak, TMB (RER), frecuencia cardíaca	El ejercicio aeróbico agudo (30 min en bicicleta estática al VO2 prescrito) no produjo incrementos significativos en Phe plasmático en pacientes con PKU. No se observaron diferencias en VO2peak ni TMB entre grupos. Los casos control mostraron reducción del cociente Phe/Tyr post-ejercicio a diferencia de los pacientes con PKU, que lo mantuvieron sin cambios significativos.	El ejercicio aeróbico agudo seguido de un desayuno restringido en Phe no modificó las concentraciones plasmáticas de Phe en pacientes con PKU tratada, aunque sí se asoció con una disminución del cociente Phe/Tyr únicamente en el grupo control. Se requieren estudios con mayor número de pacientes para confirmar estos resultados.
Rocha et al. (2019)	Serie de tres casos clínicos, diseño descriptivo/observacional	3 pacientes adultos con PKU clásica (diagnóstico precoz) realizando ejercicio regular: Caso 1 (hombre, 62 kg, PKU clásica) entrenamiento de fuerza 4x/semana; Caso 2 (mujer, 19 años, 72 kg) rugby de élite; Caso 3 (mujer, 24 años, 25 kg/m ² IMC) taekwondo competitivo.	Revisar las principales recomendaciones nutricionales para deportistas sanos; proponer los primeros pasos para el ajuste dietético en pacientes con PKU que practican ejercicio y deporte; e preponer mediante casos clínicos la necesidad de ajustes dietéticos adicionales en PKU.	Concentraciones de Phe en sangre, adherencia dietética, ingesta de CHO y proteína (sustituto libre de Phe), timing de tomas, hidratación, composición corporal (IMC), rendimiento deportivo	Caso 1: mala adherencia dietética (Phe 9-12 mg/dL); se suspendieron creatina y L-arginina; se optimizó el timing del sustituto de PRO pre/post fuerza. Caso 2: 100 g PRO/día (1.4 g AA/kg/día); 10 g post-entrenamiento mejoraron la recuperación y masa muscular. Caso 3: ganó peso al cesar la actividad (BMI 29); dificultad con el equilibrio energético. Pacientes bien tratados con PKU son capaces de	El manejo nutricional óptimo del deportista con PKU, aunque complejo, es alcanzable. El objetivo de todos los pacientes deportistas con PKU debe ser mantener un buen control metabólico de la Phe y alcanzar el máximo rendimiento atlético, priorizando la hidratación, la gestión del glucógeno muscular y una ingesta energética adecuada antes, durante y después del ejercicio, con especial atención a la distribución del sustituto proteico libre de Phe.

Autor / Año / Revista	Tipo de estudio / Diseño	Muestra (n, edad, tipo PKU)	Objetivos	Variables medidas	Resultados principales	Conclusiones
					practicar actividad física segura acompañados de dieta alta en CHO, hidratación con bebidas sin aspartamo, y dosis de sustituto proteico post-ejercicio.	
González-Lamuño et al. (2024)	Revisión narrativa	No aplica (revisión bibliográfica).	Revisar el uso de sustitutos proteicos y estrategias de suplementación en pacientes con PKU en el contexto de la actividad física, con el fin de explorar cómo un enfoque basado en el ejercicio puede mejorar la adherencia al tratamiento dietético y el rendimiento deportivo.	Suplementación con sustitutos proteicos (aminoácidos libres y GMP) en PKU; metabolismo proteico durante el ejercicio; timing de proteínas; adherencia al tratamiento en contexto deportivo; recomendaciones nutricionales pre-, durante y post-ejercicio	Los sustitutos proteicos libres de Phe cubren hasta el 80% de los requerimientos proteicos diarios (3-5 tomas/día). La proteína contribuye hasta el 5% del gasto energético en ejercicio prolongado. El timing post-ejercicio del sustituto proteico optimiza la síntesis muscular. Se propone ingesta de 1.2-1.8 g/kg/día para atletas con PKU. La deficiencia de vitamina B12 es especialmente frecuente en PKU. El ejercicio combinado con suplementación adecuada mejora la adherencia terapéutica.	La ingesta estratégicamente de sustitutos proteicos libres de Phe, distribuida en 3–5 tomas diarias y ajustada a las fases pre-, durante y post-ejercicio, puede optimizar la síntesis proteica muscular, la composición corporal y el rendimiento deportivo sin comprometer el control metabólico. Se requiere mayor investigación sobre el impacto de distintas estrategias nutricionales en atletas con PKU a nivel competitivo
Green (2025)	Revisión narrativa con recomendaciones clínicas y agenda de investigación	No aplica (revisión bibliográfica).	Revisar la interacción entre ejercicio, control metabólico y manejo dietético en la PKU, abordando consideraciones clave como la ingesta proteica, la disponibilidad energética, la salud ósea y el timing nutricional, e identificar prioridades de investigación para mejorar el soporte al paciente con PKU que practica ejercicio.	Control metabólico de Phe durante el ejercicio, catabolismo proteico inducido por ejercicio prolongado, disponibilidad energética, salud ósea, salud mental, timing nutricional, sustitutos proteicos, modelos de	El ejercicio agudo no parece elevar la Phe sanguínea, pero el efecto del ejercicio crónico/de larga duración no ha sido estudiado. La dieta en PKU es naturalmente alta en CHO, lo que favorece el rendimiento aeróbico, pero	La integración del ejercicio en el manejo de la PKU presenta desafíos únicos que requieren estrategias nutricionales individualizadas y un enfoque multidisciplinar. Se identifican como brechas críticas la cinética de Phe durante el ejercicio, las estrategias de recuperación post-ejercicio, la resíntesis de glucógeno y la

Autor / Año / Revista	Tipo de estudio / Diseño	Muestra (n, edad, tipo PKU)	Objetivos	Variables medidas	Resultados principales	Conclusiones
				atención multidisciplinar	requiere selección cuidadosa de alimentos bajos en proteína. Se identifican como brechas críticas: respuesta de Phe durante el ejercicio prolongado, estrategias de recuperación, y los efectos del entrenamiento crónico sobre la tolerancia a la Phe. Se propone un enfoque multidisciplinar (dietistas, fisiólogos del ejercicio, médicos metabólicos).	formulación óptima de sustitutos proteicos para el deportista con PKU. Se propone incorporar guías de ejercicio en los planes de manejo clínico y desarrollar sustitutos proteicos específicamente adaptados a las demandas del ejercicio.
Jani et al. (2017)	Estudio observacional transversal (análisis de asociación)	n=58 pacientes con deficiencia de PAH: 29 niños (media 11.1 años) y 29 adultos (media 34.5 años).	Determinar si la composición corporal de pacientes con deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (PAH) en relación con la ingesta dietética de proteína, se asocia con el genotipo, factores dietéticos y hábitos de vida, específicamente la actividad física.	Ingesta de proteína total, natural e ingerida mediante fórmulas médicas; actividad física (cuestionario); composición corporal (DEXA: IMC, MG, MLG); niveles de Phe en sangre; genotipo PAH	En adultos, mayor ingesta de proteína intacta se asoció con mayor masa magra (FFMI) y menor masa grasa. En niños, alta ingesta total y de fórmula se asoció con mayor índice de MLG. La actividad física se correlacionó positivamente con mejor composición corporal en ambos grupos. Los pacientes que excedían la ingesta de proteína natural prescrita, aunque contraindica a nivel metabólico, se vinculó con mejores índices de masa magra.	La masa libre de grasa en adultos se asoció positivamente con la ingesta de proteína intacta, su consumo debe mantenerse dentro de la tolerancia individual prescrita para preservar el control plasmático de Phe. En niños, maximizar la ingesta total de proteína a través de fórmulas médicas favorece la masa magra. La actividad física intensa se asoció con índices de grasa corporal más favorables en ambos grupos.
MacDonald et al. (2019)	Revisión narrativa/científica con análisis fisiológico	No aplica (revisión bibliográfica). Revisión de la evidencia sobre absorción	Revisar los factores que influyen en el balance nitrogenado en pacientes con PKU, con la absorción,	Cinética de absorción de aminoácidos libres vs. proteína intacta;	Los aminoácidos libres se absorben rápidamente con picos plasmáticos elevados	La administración de mezclas de aminoácidos libres genera picos plasmáticos más

Autor / Año / Revista	Tipo de estudio / Diseño	Muestra (n, edad, tipo PKU)	Objetivos	Variables medidas	Resultados principales	Conclusiones
		de aminoácidos y balance nitrogenado en PKU.	distribución y utilización de aminoácidos procedentes de los sustitutos proteicos libres de Phe; evaluar el impacto de los aminoácidos libres sobre el ritmo circadiano de Phe y Tyr en sangre durante 24 horas.	balance nitrogenado; fluctuaciones circadianas de Phe y Tyr; síntesis proteica; insulina y mTOR; GMP como alternativa de absorción más fisiológica	y caída rápida, lo que favorece la oxidación sobre la síntesis proteica. La absorción fisiológica (mimética a proteína intacta) mejora el balance nitrogenado positivo y reduce el catabolismo proteico. El GMP presenta absorción más lenta y fisiológica. La distribución en 3-4 tomas diarias es clave para optimizar la utilización proteica.	elevados y rápidos que la proteína intacta, favoreciendo la oxidación sobre la síntesis proteica y comprometiendo el balance nitrogenado positivo. Se propone el desarrollo de sustitutos de absorción más lenta que se parezca a la proteína intacta, como el glicomacropéptido, que podría mejorar la retención de nitrógeno, reduciría los episodios catabólicos y contribuiría a estabilizar las fluctuaciones de Phe y Tyr plasmáticas a lo largo del día.

Los estudios seleccionados en esta revisión pueden agruparse en dos grandes bloques temáticos que responden a la pregunta de investigación: (1) trabajos centrados en la respuesta metabólica al ejercicio en personas con PKU, (2) trabajos que abordan el manejo nutricional y proteico durante el esfuerzo físico en pacientes con PKU.

Respuesta metabólica al ejercicio físico en personas con PKU

El estudio de Mazzola et al. (2015) constituye una de las primeras investigaciones controladas que evaluó de forma directa el impacto agudo del ejercicio aeróbico sobre el control metabólico en pacientes con PKU. Con una muestra de 9 pacientes adultos con PKU clásica tratada y 17 controles sanos pareados por sexo, edad e IMC, los participantes realizaron una sesión de 30 minutos en bicicleta estática a una intensidad individualizada. Los resultados demostraron que la concentración sérica de Phe no se modificó significativamente tras el ejercicio en el grupo PKU, mientras que en el grupo control sí se observó un descenso de la ratio Phe/Tyr postejercicio. Asimismo, la tasa metabólica basal y la capacidad aeróbica fueron similares entre ambos grupos, lo que dio como resultado que los pacientes con PKU bien tratados no presentan desventajas fisiológicas estructurales para la actividad física. Sin embargo, los pacientes con peores niveles basales de Phe ($\geq 700 \mu\text{mol/L}$) tendieron a no alcanzar la zona de intensidad prescrita, sugiriendo que la hiperfenilalaninemia podría comprometer el rendimiento físico incluso en esfuerzos moderados.

En el estudio de Rocha et al. (2019), a través de la valoración de tres casos clínicos de deportistas adultos con PKU clásica (entrenamiento de fuerza, rugby y taekwondo competitivo), demostraron que la practica de ejercicio en estos pacientes es beneficiosa cuando se mantiene un buen control metabólico, buena adherencia dietética y las estrategias nutricionales están correctamente planificadas. Este estudio tuvo como resultado la observación sobre el cumplimiento y la adherencia dietética como principal objetivo para la practica segura de cualquier actividad; también observo que el aporte de sustituto proteico desde de la practica deportiva ayudo en la recuperación muscular y mantenimiento del control metabólico.

Green (2025), en su revisión, confirma que el ejercicio agudo no parece elevar la Phe sanguínea de forma clínicamente relevante, pero identifica brechas en la literatura sobre la respuesta de Phe durante el ejercicio prolongado, las estrategias de recuperación postejercicio y los efectos del entrenamiento crónico sobre la tolerancia a la Phe. También, introduce la hipótesis sobre el consumo de creatina y como podría estar comprometida en PKU por la disponibilidad subóptima de Tyr, lo que contribuiría a una mayor fatiga muscular en ejercicios de alta intensidad. La suplementación con creatina se propone como una intervención potencialmente beneficiosa, aunque sin evidencia clínica suficiente en humanos con PKU hasta la fecha.

En el estudio, Jani et al. (2017) analizaron la composición corporal de 58 pacientes con deficiencia de PAH, observando que, en adultos, una mayor ingesta de proteína total se asoció

con un mayor índice de masa libre de grasa, mientras que en niños fue la proteína procedente de fórmulas médicas la variable positivamente asociada con la masa magra. El resultado de mayor relevancia para esta revisión fue que la actividad física intensa se correlacionó con índices de masa grasa significativamente más favorables en ambos grupos, reforzando el papel del ejercicio como modulador de la composición corporal en PKU.

Manejo nutricional proteico y eficiencia de los sustitutos en el ejercicio

González-Lamuño et al. (2024) aportaron una revisión sobre la suplementación proteica, el rendimiento físico y la adherencia terapéutica en PKU. Los autores describen que los atletas de resistencia bajo entrenamiento intenso pueden requerir entre 1,7 y 2,2 g de proteína por kg de peso corporal al día, demanda que en el contexto de la PKU debe satisfacerse exclusivamente mediante sustitutos proteicos libres de Phe, distribuidos en 3-5 tomas diarias, mientras que en atletas de élite con PKU, estos sustitutos pueden aportar hasta 100 g diarios de equivalente proteico. Los autores proponen una ingesta de 1,2 a 1,8 g/kg/día para atletas con PKU, énfasis en el timing postejercicio del sustituto proteico como estrategia clave para optimizar la síntesis proteica muscular.

MacDonald et al. (2019) complementan este análisis abordando la cinética de absorción de los sustitutos proteicos libres de Phe y su impacto sobre el balance nitrogenado. La revisión muestra que los L-aminoácidos libres presentan una absorción sustancialmente más rápida que la proteína intacta, con picos plasmáticos más elevados y caída más abrupta, lo que favorece la oxidación de aminoácidos sobre la síntesis proteica muscular y compromete el balance nitrogenado positivo. Los autores proponen el desarrollo de sustitutos de absorción más lenta, como los GMP, para mejorar la retención de nitrógeno y reducir los episodios catabólicos. Asimismo, señalan que el catabolismo nocturno por ayuno produce picos matutinos de Phe, lo que puede tener implicaciones relevantes en corredores que compiten en horario matutino.

5. DISCUSIÓN

Gracias a los avances médicos de los últimos años, hoy en día los pacientes con PKU consiguen mantener un buen control metabólico de la enfermedad, lo que abre nuevos retos como es la práctica de ejercicio prolongado. En este sentido, nos planteamos si estos pacientes podrían culminar una prueba de larga duración, exigencia física y metabólica como es el maratón, ya que actualmente las diversas sociedades científicas abogan por el fomento de la actividad física controlada en estos pacientes, pero sin embargo no conocemos cuáles serían los límites en cuanto a intensidad y duración se refiere. Es por ello que, ante la falta de casos documentados de pacientes con PKU que hayan completado un maratón, se diseñó este trabajo de revisión para abordar la viabilidad de dicha prueba, integrando la evidencia disponible sobre la respuesta metabólica al ejercicio en PKU y las demandas nutricionales del ejercicio de resistencia prolongado.

El punto de partida obligado para responder a la pregunta de investigación es determinar si el ejercicio, por sí mismo, compromete el control metabólico en pacientes con PKU. El estudio de Mazzola et al. (2015) es una de las primeras investigaciones controladas que evaluó directamente esta cuestión. Con una muestra de nueve pacientes adultos (edad media: 21 ± 4 años) y 17 controles sanos. Los autores sometieron a los participantes a una sesión de 30 minutos de ejercicio en bicicleta estática a una intensidad individualizada calculada a partir del VO_{2pico} . Los resultados demostraron que la concentración sérica de Phe no se modificó significativamente tras el ejercicio agudo en los pacientes con PKU, a diferencia del grupo control, en el que sí se observó un descenso de la ratio Phe/Tyr postejercicio. Este hallazgo es de especial relevancia, puesto que sugiere que un episodio único de ejercicio aeróbico de intensidad moderada no desencadena una descompensación metabólica aguda en pacientes con PKU bien controlados.

No obstante, los propios resultados de Mazzola et al. (2015) introducen un matiz determinante para el contexto del maratón: los pacientes con peor control metabólico basal ($Phe \geq 700 \mu\text{mol/L}$) tendían a mantener un VO_2 por debajo de la zona prescrita, sugiriendo que la hiperfenilalanilemia podría comprometer el rendimiento físico. Este estudio nos muestra que, la tasa metabólica basal y la capacidad aeróbica entre pacientes y controles fueron similares, lo que respalda la premisa de que los pacientes con PKU bien tratados no presentan desventajas fisiológicas estructurales frente a la actividad física. Sin embargo, la muestra reducida ($n=9$) de este estudio restringe la generalización de sus conclusiones al contexto del entrenamiento crónico de maratón.

Si bien el trabajo de Mazzola determinó que bajo condiciones controladas es segura la práctica de ejercicio agudo, faltaba extrapolar dichos resultados a la práctica deportiva real, que es lo que aportó el estudio de Rocha. A través de tres casos clínicos (entrenamiento de fuerza, rugby de élite femenino y taekwondo), los autores propusieron un marco de adaptación dietética para

deportistas con PKU, con tres objetivos centrales: (1) mantener una dieta rica en CHO como macronutriente prioritario, (2) monitorizar la hidratación y la osmolalidad de los sustitutos proteicos, y (3) optimizar el timing de los sustitutos proteicos en la recuperación post-ejercicio. Es de especial relevancia el caso de la jugadora de rugby de 19 años, quien mantuvo un programa de entrenamiento de 2,5 horas diarias incorporando 10 g de proteína equivalente en los primeros 15 minutos post-entrenamiento, con mejora subjetiva en la recuperación muscular. Con este resultado podemos observar que la ventana anabólica post-ejercicio es igualmente aplicable en deportistas PKU y que los sustitutos proteicos libres de Phe pueden funcionar como equivalentes funcionales a los batidos proteicos convencionales. Los autores señalan que la dieta baja en Phe es naturalmente alta en CHO, una ventaja positiva para el ejercicio de resistencia, aunque advierten que la calidad de dichos CHO debe seleccionarse priorizando alimentos especiales hipoproteicos, como los sucedáneos de pasta, arroz y pan.

Por su parte, González-Lamuño et al. (2024) aportan una revisión sobre suplementación proteica, rendimiento físico y adherencia terapéutica en PKU. Los autores cuantifican que los atletas de resistencia que se encuentran bajo un entrenamiento intenso pueden requerir entre 1,7-2,2 g de PRO por kg de peso corporal al día, demanda que en el contexto de la PKU debe satisfacerse mediante sustitutos proteicos libres de Phe distribuidos en 3-5 tomas diarias, representando hasta el 80% de los requerimientos proteicos. En atletas de élite con PKU, los autores señalan que estos sustitutos pueden aportar hasta 100 g diarios de equivalente proteico, cifra coherente con el rango superior descrito para deportistas de resistencia de alto nivel.

Cuando hablamos de una maratón de más de 3 horas, donde controlar y evitar la depleción de las reservas de glucógeno y el catabolismo proteico son de gran relevancia cuando tenemos un paciente metabólicamente comprometido como es la PKU, con las investigaciones de Rocha y González-Lamuño, convierte la carga de CHO precarrera en una medida importante tanto para mantener el rendimiento físico como del control metabólico del paciente y el aporte de sustitutos de proteína post ejercicio para la correcta recuperación. También advierten además sobre el riesgo de deficiencia de vitamina B12, frecuente en PKU por la restricción de proteína natural, y cuyo papel de ser estudiado ya que es de especial relevancia en el contexto de ejercicio de resistencia prolongado.

En 2017, Jani et al. analizó la composición corporal de 86 participantes con deficiencia de PAH. Sus resultados muestran que en adultos una mayor ingesta de PRO se asoció con un mejor índice de masa libre de grasa, mientras que en niños era la proteína de fórmulas médicas la asociada positivamente con la masa libre de grasa. El hallazgo más relevante para esta tesis es que la actividad ligera frente a la intensa se asoció con índices de masa grasa significativamente más elevados en ambos grupos, reforzando el ejercicio intenso como variable moduladora de la composición corporal en PKU.

No obstante, el estudio advierte que, aunque la proteína intacta mejoró la composición corporal en adultos, los participantes la consumían tres veces por encima de la prescripción (25,1 vs. 9,9 g/día), con una Phe plasmática media de 870 $\mu\text{mol/L}$, 2,4 veces el límite terapéutico. Para el contexto de la maratón, este hallazgo es determinante: el aumento de la ingesta proteica que exige el entrenamiento debe canalizarse exclusivamente a través de sustitutos proteicos libres de Phe, nunca de proteína natural, para preservar el control metabólico.

En el estudio de Green (2025) presenta una narrativa más reciente, dando consideraciones clave para el paciente con PKU que practica ejercicio y observando con precisión las lagunas de conocimiento que la literatura actual no ha resuelto. Green señala que los sustitutos proteicos libres de Phe constituyen el 70-85% de las necesidades proteicas del paciente, presentan una absorción diferente a la proteína intacta y no están formulados para las demandas del ejercicio, de modo que actualmente no existe ningún sustituto proteico comercialmente disponible diseñado específicamente para el deportista con PKU. En segundo lugar, la disponibilidad energética y la adaptación metabólica: Green plantea que la restricción de proteína natural podría alterar la capacidad de almacenar, movilizar y reponer glucógeno en ejercicio de resistencia prolongado. En tercer lugar, el autor introduce la síntesis endógena de creatina que puede estar comprometida en PKU por la subóptima disponibilidad de Tyr, lo que podría contribuir a mayor fatiga muscular y menor rendimiento en ejercicio de alta intensidad. La suplementación con creatina se propone como una intervención segura y potencialmente beneficiosa para estos pacientes, aunque sin evidencia clínica suficiente aún en humanos con PKU.

Desde el punto de vista metodológico, la contribución de Green es especialmente pertinente ya que incluye preguntas sobre cinética de Phe durante el ejercicio, recuperación postejercicio, resíntesis de glucógeno y formulación óptima de sustitutos proteicos para ejercicio.

La revisión de MacDonald et al. (2019) aborda aspectos sobre la eficiencia con la que los sustitutos proteicos libres de Phe son absorbidos y utilizados para la síntesis proteica muscular, y cómo esta eficiencia condiciona el balance de nitrógeno en pacientes con PKU. Este estudio no trata directamente el ejercicio de maratón, pero proporciona el sustrato bioquímico indispensable para comprender por qué la nutrición proteica en PKU no puede simplemente equipararse a la de un atleta sin restricciones metabólicas.

El hallazgo central de esta revisión es que los sustitutos proteicos en forma de L-aminoácidos libres presentan un perfil de absorción fundamentalmente diferente al de la proteína natural: los niveles plasmáticos de aminoácidos ascienden de forma más rápida, alcanzan picos más elevados y descienden más rápidamente que los producidos por la digestión de proteína intacta. Esta cinética de absorción acelerada de la PRO implica que una mayor fracción de aminoácidos es oxidada como fuente energética en lugar de incorporarse a la síntesis muscular. MacDonald et al. propone que el desarrollo de sustitutos con cinética de absorción más lenta, como el glicomacropéptido, que es un péptido natural derivado de la caseína, mejoraría sustancialmente

la eficiencia anabólica en PKU. Otra observación de relevancia clínica es que el catabolismo nocturno por ayuno produce picos matutinos de Phe, lo daría como resultado que un corredor con PKU que compita en horario matutino podría enfrentar niveles séricos de Phe más elevados en el momento de mayor exigencia física, un escenario que merece atención en el diseño de protocolos de preparación para la prueba, ya que como apuntaba Mazzola et al. los niveles altos de Phe también podrían afectar al rendimiento.

Como resultado general de los estudios incluidos en esta revisión nos evidencia que: (1) el ejercicio aeróbico de intensidad moderada no desencadena una descompensación metabólica aguda en pacientes con PKU bien controlados (Mazzola et al., 2015), (2) que la dieta naturalmente rica en CHO propia de la PKU representa una ventaja fisiológica para el ejercicio de resistencia (Rocha et al., 2019; González-Lamuño et al., 2024), (3) y que los sustitutos proteicos libres de Phe administrados con un timing adecuado pueden cumplir una función protectora frente al daño muscular post-ejercicio (MacDonald et al., 2019). Al contrastar estos hallazgos con la evidencia que existe de corredores sanos sometidos a esfuerzos de larga distancia, nos muestra un marco fisiológico de referencia que permite comprender mejor las demandas del maratón y orientar de forma positiva las estrategias de preparación para el paciente con PKU (Liang et al., 2022; Mieszkowski et al., 2023).

Con esta comparativa con el corredor sano donde el timing de CHO busca optimizar el glucógeno y el aporte proteico protege la integridad muscular, en el paciente con PKU ambas estrategias adquieren una doble urgencia: maximizar la disponibilidad energética para minimizar la proteólisis inducida por depleción de glucógeno y, con ello, frenar la liberación endógena de Phe que podría comprometer el control metabólico del paciente durante la carrera. Así, un paciente con PKU con buen control metabólico basal, que aplique una estrategia de carga de CHO previa, mantenga un aporte regular de CHO durante la prueba y utilice los sustitutos proteicos libres de Phe en los momentos clave de recuperación, dispone, de los mismos recursos nutricionales que el corredor sano para completar un maratón, con la particularidad de que en su caso el cumplimiento riguroso de dichas estrategias no es una recomendación de rendimiento, sino una estrategia imprescindible. Adicional, se recomienda estudiar el efecto de la vitamina D sobre la proteólisis documentado por Mieszkowski et al., ya que introduce una hipótesis de especial relevancia clínica que merece ser explorada en pacientes con PKU, dado su capacidad para atenuar la liberación endógena de Phe durante el ejercicio prolongado y podría representar una estrategia complementaria de protección metabólica en el contexto del maratón.

6. CONCLUSIÓN

El tratamiento nutricional de la PKU, basado en la restricción estricta y permanente de Phe según la tolerancia individual, suplementado con sustitutos proteicos libres de Phe y complementado con alimentos especiales hipoproteicos, constituye la base ineludible sobre la que debe planificarse cualquier dieta con carácter deportivo en esta población. En este contexto, todo incremento en el gasto energético derivado del entrenamiento o la competición debe ajustarse de manera que garantice una disponibilidad energética suficiente y que minimice el catabolismo proteico como vía compensatoria. Se ha observado que el ejercicio aeróbico y de resistencia tiene un impacto positivo en los pacientes con PKU, siempre que la adherencia terapéutica y la planificación nutricional esté garantizada.

En cuanto a la fisiología del maratón, esta prueba impone una demanda metabólica de alta exigencia, caracterizada por la depleción progresiva del glucógeno muscular y hepático y la activación de la proteólisis muscular. Para un paciente con PKU, este proceso metabólico representa un problema crítico, dado que la liberación de aminoácidos musculares a la circulación puede elevar los niveles plasmáticos de Phe. No obstante, se ha demostrado que el esfuerzo aeróbico es seguro y no altera negativamente la homeostasis de la Phe si se logra atenuar dicho catabolismo mediante un aporte exógeno continuo, preciso y suficiente de sustratos energéticos antes, durante y después del esfuerzo.

En relación con la suplementación proteica, la literatura confirma la viabilidad y eficacia clínica de los sustitutos de aminoácidos libres de Phe en el deportista con PKU, ayudando y favoreciendo la recuperación post-ejercicio. Dentro de las alternativas disponibles, las fórmulas basadas en glicomacropéptido destacan como opción especialmente adecuada para el esfuerzo prolongado, ya que su cinética de absorción más lenta y fisiológica optimiza el balance nitrogenado y reduce el riesgo de molestias gastrointestinales en comparación con las mezclas tradicionales de aminoácidos libres.

Como conclusión fundamental de este trabajo, se determina que es teóricamente viable que una persona con PKU complete una maratón sin descompensación metabólica significativa, siempre que se cumplan dos condiciones clínicas indispensables: el mantenimiento de un buen control metabólico basal previo a la prueba y el seguimiento de una pauta nutricional personalizada y rigurosa que optimice el aporte de nutrientes antes, durante y después de la carrera, con el objetivo de minimizar la proteólisis endógena y favorecer una recuperación eficaz. La ausencia de evidencia directa sobre la participación de pacientes con PKU en pruebas de maratón subraya la necesidad de estudios prospectivos que evalúen la cinética de Phe durante el ejercicio prolongado y establezcan protocolos nutricionales específicos y seguros para esta población.

BIBLIOGRAFÍA

- Aliu, E., Kanungo, S., & Arnold, G. L. (2018). Amino acid disorders. *Annals of Translational Medicine*, 6(24), 471-471. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.12.12>
- Arun Vijay, S., Sivakumar, C., Vinosh Kumar, P., Muralidharan, C. K., Vasanthi Rajkumar, K., Kannan, K. R., Pradeepa, M., Sivasankar, P., & Mariam, A. A. (2024). Lactate threshold training to improve longdistance running performance: A narrative review. *Montenegrin Journal of Sports Science and Medicine*, 13(1), 19-29. <https://doi.org/10.26773/mjssm.240303>
- Barnes, K. R., & Kilding, A. E. (2015). Strategies to Improve Running Economy. *Sports Medicine*, 45(1), 37-56. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0246-y>
- Benardot, D. (with American College of Sports Medicine). (2025). *ACSM's nutrition for exercise science* (Second edition). Wolters Kluwer.
- Bokayeva, K., Jamka, M., Walkowiak, D., Duś-Żuchowska, M., Herzig, K.-H., & Walkowiak, J. (2024). Vitamin Status in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5065. <https://doi.org/10.3390/ijms25105065>
- Braschler, L., Nikolaidis, P. T., Thuany, M., Chlíbková, D., Rosemann, T., Weiss, K., Wilhelm, M., & Knechtle, B. (2025). Physiology and Pathophysiology of Marathon Running: A narrative Review. *Sports Medicine - Open*, 11(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s40798-025-00810-3>
- Braschler, L., Thuany, M., De Lira, C. A. B., Scheer, V., Nikolaidis, P. T., Weiss, K., & Knechtle, B. (2024). Personality of marathon runners: A narrative review of recent findings. *Journal*; 23:Doc441; ISSN 1611-2156. <https://doi.org/10.17179/EXCLI2024-6907>
- Burke, L. M., Hawley, J. A., Wong, S. H. S., & Jeukendrup, A. E. (2011). Carbohydrates for training and competition. *Journal of Sports Sciences*, 29(sup1), S17-S27. <https://doi.org/10.1080/02640414.2011.585473>
- Cao, W., He, Y., Fu, R., Chen, Y., Yu, J., & He, Z. (2025). A Review of Carbohydrate Supplementation Approaches and Strategies for Optimizing Performance in Elite Long-Distance Endurance. *Nutrients*, 17(5), 918. <https://doi.org/10.3390/nu17050918>
- Casado, A., González-Mohíno, F., González-Ravé, J. M., & Foster, C. (2022). Training Periodization, Methods, Intensity Distribution, and Volume in Highly Trained and Elite Distance Runners: A Systematic Review. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 17(6), 820-833. <https://doi.org/10.1123/ijspp.2021-0435>

- Casajús, J. A., Rodríguez, G., González-Lamuño, D., & Morencos, C. (2024). *Ejercicio físico y nutrición en fenilcetonuria*.
https://www.nutricia.com/content/dam/sn/global/nutricia/nutricia-pictures/nutricia-pictures-brand-book/metabolics/Guia_PKU_ESP.pdf
- Chasi Toapanta, D. F. (2022). Consideraciones sobre el entrenamiento de la resistencia a través de actividades físicas rítmicas. *Ciencia y Deporte*, 2022, Pages 3044.
<https://doi.org/10.34982/2223.1773.2022.V7.NO1.003>
- Couce Pico, M. L. (Ed.). (2022). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias* (5ª edición). Ergón.
- Daly, A., Evans, S., Chahal, S., Santra, S., Pinto, A., Gingell, C., Rocha, J. C., Van Spronsen, F., Jackson, R., & MacDonald, A. (2019). The Effect of Glycomacropeptide versus Amino Acids on Phenylalanine and Tyrosine Variability over 24 Hours in Children with PKU: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 11(3), 520. <https://doi.org/10.3390/nu11030520>
- Egan, B. (2016). Protein intake for athletes and active adults: Current concepts and controversies. *Nutrition Bulletin*, 41(3), 202-213. <https://doi.org/10.1111/nbu.12215>
- Fatima, F., Waheed, S., Asifullah, M. A., Hassan, T., Samo, N. H., & Zamurd, B. (2024). Nutritional Strategies for Optimizing Performance in Endurance Sports: A Case Study of Marathon Runners. *International Journal of Biochemistry Research & Review*, 33(6), 365-378. <https://doi.org/10.9734/ijbcr/2024/v33i6919>
- Górska-Warsewicz, H., Laskowski, W., Kulykovets, O., Kudlińska-Chylak, A., Czeczotko, M., & Rejman, K. (2018). Food Products as Sources of Protein and Amino Acids—The Case of Poland. *Nutrients*, 10(12), 1977. <https://doi.org/10.3390/nu10121977>
- Green, B. (2025). The exercising patient with phenylketonuria: Considerations and research recommendations. *Rare*, 3, 100080. <https://doi.org/10.1016/j.rare.2025.100080>
- Grumezescu, A. (2019). *Sports and Energy Drinks*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2017-0-02384-4>
- Hawley, J. A., & Leckey, J. J. (2015). Carbohydrate Dependence During Prolonged, Intense Endurance Exercise. *Sports Medicine*, 45(S1), 5-12. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0400-1>
- Hearris, M. A., Hammond, K. M., Seaborne, R. A., Stocks, B., Shepherd, S. O., Philp, A., Sharples, A. P., Morton, J. P., & Louis, J. B. (2019). Graded reductions in preexercise muscle glycogen impair exercise capacity but do not augment skeletal muscle cell signaling: Implications for CHO periodization. *Journal of Applied Physiology*, 126(6), 1587-1597. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00913.2018>

- Jeukendrup, A. (2014). A Step Towards Personalized Sports Nutrition: Carbohydrate Intake During Exercise. *Sports Medicine*, 44(S1), 25-33. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0148-z>
- Joyner, M. J., & Coyle, E. F. (2008). Endurance exercise performance: The physiology of champions. *The Journal of Physiology*, 586(1), 35-44. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.143834>
- Kaloteraki, E., Pardali, E. C., Poulimeneas, D., Mylona, V., Fotiadou, E., Papa, K., Gioxari, A., Spilioti, M., Bogdanos, D. P., & Grammatikopoulou, M. G. (2025). Nutritional Practices and Knowledge of Patients with Phenylketonuria. *Nutrients*, 17(21), 3351. <https://doi.org/10.3390/nu17213351>
- Kerksick, C. M., Arent, S., Schoenfeld, B. J., Stout, J. R., Campbell, B., Wilborn, C. D., Taylor, L., Kalman, D., Smith-Ryan, A. E., Kreider, R. B., Willoughby, D., Arciero, P. J., VanDusseldorp, T. A., Ormsbee, M. J., Wildman, R., Greenwood, M., Ziegenfuss, T. N., Aragon, A. A., & Antonio, J. (2017). International society of sports nutrition position stand: Nutrient timing. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 14(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0189-4>
- Koch, R., Hanley, W., Levy, H., Matalon, R., Rouse, B., Trefz, F., Guttler, F., Azen, C., Friedman, E., Platt, L., & De La Cruz, F. (2000). Maternal Phenylketonuria: An International Study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 71(1-2), 233-239. <https://doi.org/10.1006/mgme.2000.3038>
- Liang, Y., Chen, Y., Yang, F., Jensen, J., Gao, R., Yi, L., & Qiu, J. (2022). Effects of carbohydrate and protein supplement strategies on endurance capacity and muscle damage of endurance runners: A double blind, controlled crossover trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 19(1), 623-637. <https://doi.org/10.1080/15502783.2022.2131460>
- Longo, N., Hamazaki, T., Hollander, S., MacDonald, A., Muntau, A. C., & Schwartz, I. V. D. (2025). Global considerations for lifelong management and therapeutic development for phenylketonuria. *Genetics in Medicine*, 27(11), 101540. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2025.101540>
- López Santamaria, S. (2021). *Análisis de los factores fisiológicos determinantes en el rendimiento deportivo de corredores de maratón de élite: una revisión sistemática* [Universidad del País Vasco]. https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/56287/TFG_Lopez.pdf?sequence=1&isAlloved=y
- MacDonald, A., Singh, R. H., Rocha, J. C., & Van Spronsen, F. J. (2019). Optimising amino acid absorption: Essential to improve nitrogen balance and metabolic control in phenylketonuria. *Nutrition Research Reviews*, 32(1), 70-78. <https://doi.org/10.1017/S0954422418000173>

- 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(1), 171. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y>
- Mazzola, P. N., Teixeira, B. C., Schirmbeck, G. H., Reischak-Oliveira, A., Derks, T. G. J., Van Spronsen, F. J., Dutra-Filho, C. S., & Schwartz, I. V. D. (2015). Acute exercise in treated phenylketonuria patients: Physical activity and biochemical response. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 5, 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.10.003>
- McWhorter, N., Ndugga-Kabuye, M. K., Puurunen, M., & Ernst, S. L. (2022). Complications of the Low Phenylalanine Diet for Patients with Phenylketonuria and the Benefits of Increased Natural Protein. *Nutrients*, 14(23), 4960. <https://doi.org/10.3390/nu14234960>
- Mieszkowski, J., Brzezińska, P., Stankiewicz, B., Kochanowicz, A., Zolodkiewicz, K., Niespodziński, B., Reczkowicz, J., Kowalik, T., Waldziński, T., & Antosiewicz, J. (2023). Vitamin D Supplementation Influences Ultramarathon-Induced Changes in Serum Amino Acid Levels, Tryptophan/Branched-Chain Amino Acid Ratio, and Arginine/Asymmetric Dimethylarginine Ratio. *Nutrients*, 15(16), 3536. <https://doi.org/10.3390/nu15163536>
- Naderi, A., Rothschild, J. A., Santos, H. O., Hamidvand, A., Koozehchian, M. S., Ghazzagh, A., Berjisian, E., & Podlogar, T. (2025). Nutritional Strategies to Improve Post-exercise Recovery and Subsequent Exercise Performance: A Narrative Review. *Sports Medicine*, 55(7), 1559-1577. <https://doi.org/10.1007/s40279-025-02213-6>
- Nikolaidis, P. T., & Knechtle, B. (2024). Physiology of Marathon: A Narrative Review of Runners' Profile and Predictors of Performance. *Physiologia*, 4(3), 317-326. <https://doi.org/10.3390/physiologia4030019>
- Partyka, A., & Waśkiewicz, Z. (2024). Motivation of Marathon and Ultra-Marathon Runners. A Narrative Review. *Psychology Research and Behavior Management*, Volume 17, 2519-2531. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S464053>
- Pramukova, B. (2011). Current knowledge about sports nutrition. *Australasian Medical Journal*, 4(3), 107-110. <https://doi.org/10.4066/AMJ.2011.520>
- Robredo García, I., Grattarola, P., Correcher Medina, P., Abu-Sharif Bohigas, F., Vélez García, V., Vitoria Miñana, I., & Martínez Costa, C. (2024). Estado nutricional en errores innatos del metabolismo de las proteínas. Estudio caso-control. *Anales de Pediatría*, 101(5), 331-336. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.08.005>
- Rocha, J. C., Van Dam, E., Ahring, K., Almeida, M. F., Bélanger-Quintana, A., Dokoupil, K., Gökmen-Özel, H., Robert, M., Heidenborg, C., Harbage, E., & MacDonald, A. (2019). A series of three case reports in patients with phenylketonuria performing regular

exercise: First steps in dietary adjustment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 32(6), 635-641. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0492>

Rodrigues, C., Pinto, A., Faria, A., Teixeira, D., Van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Feillet, F., Calhau, C., MacDonald, A., Moreira-Rosário, A., & Rocha, J. C. (2021). Is the Phenylalanine-Restricted Diet a Risk Factor for Overweight or Obesity in Patients with Phenylketonuria (PKU)? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 13(10), 3443. <https://doi.org/10.3390/nu13103443>

Rodríguez González, M. (2024). *Revisión del estado actual de la nutrición en fenilcetonuria y propuesta de intervención nutricional* [Trabajo Fin de Grado, Universidad de Valladolid]. <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/69253/TFG-M-N3405.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Rondanelli, M., Porta, F., Gasparri, C., Barrile, G. C., Cavioni, A., Mansueto, F., Mazzola, G., Patelli, Z., Peroni, G., Pirola, M., Razza, C., Tartara, A., & Perna, S. (2023). A food pyramid for adult patients with phenylketonuria and a systematic review on the current evidences regarding the optimal dietary treatment of adult patients with PKU. *Clinical Nutrition*, 42(5), 732-763. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.03.007>

Saunders, M., Luden, N., DeWitt, C., Gross, M., & Dillon Rios, A. (2018). Protein Supplementation During or Following a Marathon Run Influences Post-Exercise Recovery. *Nutrients*, 10(3), 333. <https://doi.org/10.3390/nu10030333>

Sena, B. D. S., Andrade, M. I. S. D., Silva, A. P. F. D., Dourado, K. F., & Silva, A. L. F. (2020). Overweight and associated factors in children and adolescents with phenylketonuria: a systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*, 38, e2018201. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018201>

Soria, J. L. M., & González de Aledo Castillo, J. M. (2021). *Inicio, evolución y situación actual de los programas de cribado neonatal en España*. 95. <https://ojs.sanidad.gob.es/index.php/resp/article/view/475/719>

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., Mailliot, 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>

WHO. (2018). *Physical activity for health*. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_18-en.pdf

Wiig, I., Motzfeldt, K., Løken, E. B., & Kase, B. F. (2012). Nutritional Consequences of Adhering to a Low Phenylalanine Diet for Late-Treated Adults with PKU: Low Phe Diet for Adults

with PKU. En G. Brown, E. Morava, V. Peters, K. M. Gibson, & J. Zschocke (Eds.), *JIMD Reports—Case and Research Reports, 2012/4* (Vol. 7, pp. 109-116). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/8904_2012_157

Yan, L., Chen, Z., Zhang, X., Han, Q., Zhu, J., Wang, Q., & Zhao, Z. (2024). Themes and trends in marathon performance research: A comprehensive bibliometric analysis from 2009 to 2023. *Frontiers in Physiology, 15*, 1388565. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1388565>

Yilmaz, O., Cochrane, B., Wildgoose, J., Pinto, A., Evans, S., Daly, A., Ashmore, C., & MacDonald, A. (2023). Phenylalanine free infant formula in the dietary management of phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 18*(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02621-9>