

# Situación actual del seguimiento clínico de la Fenilcetonuria en Cuba

Ligia M. Marcos<sup>1</sup>  
Ana J. Pérez Torres<sup>2</sup>  
Braudelino González  
Cabrera<sup>3</sup>  
Víctor Tamayo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Esp de I grado en  
Pediatria. Máster en  
Nutrición. INHA

<sup>2</sup>Esp en I grado en  
MGI. Máster en  
Nutrición. Hosp.  
Pediátrico de Holguín

<sup>3</sup>Esp de I grado en  
Pediatria. Hosp.  
Pediátrico de Centro  
Habana

<sup>4</sup>Esp de I grado en  
Genética. Hosp.  
Pediátrico de Holguín

## Resumen

**Fundamento:** En Cuba se realiza el pesquiasaje para la Fenilcetonuria desde 1986. Con este trabajo se trata de resumir e informar como marcha el seguimiento clínico de los mismos.

**Métodos:** A través de estos años se han diagnosticado y tratado un total de 49 pacientes, entre recién nacidos captados por el Programa y pacientes de mas edad que se han estudiado por sospecha clínica, ante un cuadro de deterioro del Subsistema Nervioso. Se han revisado las historias clínicas de todos los pacientes, archivadas en el Hospital Ped. de Centro Habana y Ped. de Holguín

**Resultados:** Encontramos que la enfermedad tiene máxima prevalencia en las provincias orientales del país, con un 53% de los casos. De los casos diagnosticados hasta la fecha el 59% son masculinos, la mayor parte de la población fenilcetonúrica está integrada por adolescentes y adultos lo que constituye el 63% y de estos 15 son muchachas que representan un riesgo de Síndrome de Fenilcetonuria Materna. La mayor parte de los diagnósticos han sido por pesquisa neonatal para un 71% y la mayor cantidad de pacientes en el país tienen Coeficiente de Inteligencia (CI) Normal o un Retraso Mental Ligero (RML), lo que representa el 65% del total. Con estos resultados es posible inferir los beneficios del trabajo realizado por el equipo de salud a través de estos años y en que sentido se debe trabajar en lo sucesivo

**Palabras clave:** Fenilcetonuria. Retraso mental.

## Summary

**Background:** The screening program for Phenylketouria in Cuba was started in 1986. In this paper results and clinical follow up of the program is presented.

**Methods:** Since its start, 49 patients have been diagnosed and treated by the screening program in new born and older patients studied after clinical suspect for Neurological impairment. Clinical registers of these patients have been reviewed through the clinical archives of the Hospital Ped. Centro Habana and Ped. of Holguín

**Results:** Prevalence of the disease was higher in the Eastern provinces of the country, 53% of all cases. 59% of all cases were males, most patients were either adolescents or adults (63%), and among those 15 were young girls at risk of Maternal Phenylketuria syndrome. Most diagno-

sis were confirmed through the neonatal screening program (71%) and most patients in the country had an Intelligence coefficient (CI) classified either as normal or Slight Mental Retardation (RML), (65%). This results show the beneficial effect of screening program so far and will contribute to design new areas for action.

**Key words:** Phenylketonuria. Mental retardation.

## Introducción

La Fenilcetonuria tiene como cuna de sus primeras investigaciones y tratamiento el continente europeo, así fue descrita por Folling en 1934 y tratada por primera vez con dieta por Bickel en 1953<sup>1,2</sup>.

Con el decursar de los años las investigaciones se extendieron al continente americano y hoy en día muchos países en América han realizado serios estudios y tienen gran experiencia en el tratamiento y seguimiento de la enfermedad<sup>3-5</sup>.

Dicha enfermedad tiene herencia autosómica recesiva, con una frecuencia máxima en los países de Europa del Norte, cuya incidencia es de 1 x 10000 nacidos vivos<sup>6</sup>. En los Estados Unidos se reporta una incidencia de 1 x 15000 o 20000, en México de 1 x 25000<sup>7,8</sup>. En Cuba se ha reportado una incidencia de 1 x 50000<sup>9</sup>.

Se trata de un Error Congénito del Metabolismo (ECM) de los aminoácidos, susceptible de tratamiento dietético, pues con él se impide en la mayoría de los casos el desarrollo de los síntomas y el deterioro neurológico, por lo que es aconsejable el pesquiasaje neonatal del trastorno, para poder iniciar un tratamiento oportuno<sup>7</sup>.

En Cuba se inició su pesquiasaje en el año 1981, a través del Programa de Tecnología Avanzada que incluía el Subprograma de Genética extendiéndose a todo el país en el año 1986. Este pesquiasaje se rea-

Correspondencia:  
Ligia M. Marcos Plasencia  
Instituto de Nutrición  
e Higiene de los Alimentos  
Infanta 1158, entre Llináz  
y Clavel  
10300 La Habana Cuba

liza a través del Test de Guthrie, prueba cualitativa en la que mediante una punción en el talón del neonato, se obtienen unas gotas de sangre para impregnar un papel de filtro previamente diseñado para este propósito<sup>7,10</sup>.

Gracias a esta técnica se han captado en el país cerca de 3 decenas de recién nacidos fenilcetonúricos (9, datos de consultas). También se han diagnosticado otros casos de mas edad, nacidos antes de iniciar el Programa de Genética y rescatados de hogares de débiles mentales o de salas y consultas de neuropediatría, por sospecha clínica de la enfermedad (10, datos de consultas)

A todos los casos con Test de Guthrie positivo, debe realizarse una toma de sangre para determinar fenilalanina sérica de modo cuantitativo, que confirme el diagnóstico<sup>7,10</sup>.

En este trabajo se brinda una información del seguimiento clínico de la Fenilcetonuria en Cuba, que tiene como sede principal el INHA en coordinación con el Hospital Pediátrico de Centro Habana, existiendo un subcentro igualmente especializado en el Hospital Pediátrico de Holguín.

## Material y métodos

Se tomaron datos de las Historias Clínicas del Hospital Pediátrico de Centro Habana y del Hospital Pediátrico de Holguín, pertenecientes a todos los pacientes fenilcetonúricos diagnosticados en el país y atendidos en las consultas de dichos hospitales.

Se extrajeron los siguientes datos: Edad (en el momento de tomar el dato); Sexo ; Lugar de procedencia; Vía de diagnóstico (por el Programa de Genética o fuera del Programa); Coeficiente de Inteligencia (CI). Para el CI se escogió la clasificación de la OMS<sup>11,12</sup>, que es la siguiente:

Retraso Mental Ligero ..... CI entre 50 y 69  
Retraso Mental Moderado .. CI entre 30 y 49  
Retraso Mental Severo ..... CI entre 0 y 29

Se analizaron estadísticamente los datos, relacionándolos entre sí y calculando porcentos, y se expresaron en tablas.

## Resultados

Hasta el momento se han diagnosticado en el país un total de 52 fenilcetonúricos, de los que existen en la actualidad 49, de los cuales a su vez, 20 son femeninos (41%) y 29 masculinos (59%). Se perdieron 3 casos masculinos pues 2 salieron del país y 1 falleció en accidente automovilístico (Tabla 1).

En su distribución por edades, solo 4 pacientes son menores de un año (masculinos) para un 8,1%; 14 pacientes están comprendidos en el grupo de 1 a 10 años para un 28,5% y 31 pacientes son de 10 años o más para un 63,2% (Tabla 1).

La mayor parte de la población de fenilcetonúricos está integrada por adolescentes y adultos, lo que trae consigo de forma obligada, una proyección más amplia en su seguimiento clínico, que contemple aspectos relacionados con la alimentación básica y complementaria, con la sexualidad, la reproducción, los estudios, empleos, autosustento y en los casos mas trágicos, su custodia<sup>13-15</sup>.

Es de señalar por su importancia que existen 15 féminas mayores de 10 años, lo que implica riesgo de Síndrome por Fenilcetonuria Materno (SFM)<sup>14</sup> (Tabla 1)

La distribución por provincias tiene la característica de que la mayor concentración de pacientes está en las provincias orientales, con un total de 23 casos (46,9%); le siguen las occidentales con 13 pacientes (26,5%) y por último las centrales con 13 pacientes igualmente. Si a esto se añade que 2 de los pacientes que residen actualmente en Ciudad Habana proceden de las provincias orientales (Tabla 2).

Según la vía de diagnóstico de estos pacientes la mayoría fue diagnosticada por el Programa de Genética, siendo un total de 35 pacientes para un

Grupos Etarios	Número Pacientes Femeninos	Número Pacientes Masculino	Número Pacientes Total	%
1 año	0	4	4	8,3
1 a 10 años	5	9	14	28,5
10 años o más	15	16	31	63,2
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>29</b>	<b>49</b>	<b>100</b>
<b>%</b>	<b>41</b>	<b>59</b>	<b>100</b>	

Tabla 1.  
Distribución de pacientes por sexo y edad

Tabla 2.  
Distribución de los  
pacientes por provincias

Provincias	F	M	Subtotal por Provincia	Subtotal por Región	%
<b>Occidente</b>					
Pinar del Río	0	1	1	13	26,6
Ciudad Habana	5	3	8		
Provincia Habana	0	3	3		
Isla de la Juventud	0	1	1		
<b>Centro</b>					
Matanzas	1	0	1	10	20,4
Cienfuegos	1	1	2		
Villa Clara	3	1	4		
Santi Espíritus	1	2	3		
Ciego de Avila	0	0	0		
<b>Oriente</b>					
Camagüey	1	2	3	26	53
Las Tunas	0	1	1		
Holguín	3	8	11		
Granma	4	4	8		
Guantánamo	1	2	3		
Santiago de Cuba	0	0	0		
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>49</b>		

Tabla 3.  
Vías de diagnóstico

Sexo	Por el programa	Fuera del programa	Total	%
F	12	8	20	40
M	23	6	29	59
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>14</b>	<b>49</b>	<b>100</b>
<b>%</b>	<b>71</b>	<b>29</b>		

71%; mientras que solo 14 fueron diagnosticados por sospecha clínica de una enfermedad ya en curso de deterioro, para un 29%, y de estos la mayoría son nacidos antes de 1986, es decir, de los 14 pacientes diagnosticados por sospecha clínica, 12 son nacidos antes de iniciar el Programa y solo 2 son nacidos posteriormente, pero sus Test de Guthrie fueron falsos negativos, lamentablemente (Tabla 3).

En cuanto al grado de deterioro intelectual de los pacientes, según su CI, podemos ver que la mayoría de los pacientes tienen CI entre Normal y RML. De las femeninas 8 son Normales y 3 con RML, contra 3 que son Moderado y 6 Severos. De los masculinos 12 son Normales y 9 son Ligeros contra 1 Moderado y 7 Severos (Tabla 4). Entre los dos sexos, la mayoría están entre Normal y Ligero que suman 32 pacientes (Tabla 5).

Por este mismo motivo no puede dejar de correlacionarse el grado de afectación de su CI con el modo de captación, es decir, si fue por el Programa implica de forma precoz o temprana; si fue fuera del Programa de forma tardía.

Se puede ver entonces que de 14 pacientes captados fuera del Programa hay 10 con Retraso Mental entre Moderado y Severo, la mayor parte, pues estos pacientes fueron en su mayoría nacidos antes de iniciarse el mismo; mientras que de 35 captados con el Programa solo 7 tienen Retraso Mental Moderado y Severo (Tabla 5). De estos 7 casos, 6 han evolucionado mal por poca cooperación de sus familiares en el cumplimiento de su dieta, a pesar de los esfuerzos realizados por el personal de salud.

Un caso de los 7 de mala evolución, es una niña en la cual su madre ha tenido buena cooperación con el control de la dieta, manteniendo niveles en sangre de fenilalanina entre 2 y 10 mg/dl, pero no obstante la paciente presenta un RMS, por lo que podría tratarse de una Fenilcetonuria Maligna (por deficiencia en la síntesis o el reciclaje del cofactor), que es la forma más resistente al tratamiento y que no mejora con la dieta<sup>10,14</sup>.

En resumen, del total de pacientes el 65% presentan actualmente un CI Normal o RML, lo que muestra los beneficios del trabajo realizado a través de estos años, para la sociedad y la familia.

## Discusión

El seguimiento clínico de la Fenilcetonuria en Cuba tiene como sede principal el INHA en coordinación con el Hospital Pediátrico de Centro Habana, exis-

Sexo	Coeficiente de Inteligencia				Total	%
	Norma	Ligero	Moderado	Severo		
F	8	3	3	6	20	41
M	12	9	1	7	29	59
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>13</b>	<b>49</b>	<b>100</b>

Tabla 4.  
Distribución de pacientes según coeficiente de inteligencia

Vía de Diagnóstico	Cantidad de Pacientes	Coeficiente de Inteligencia	
		Normal o RML	RMM o RMS
Por el Programa	35	28	7
Fuera del Programa	14	4	10
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>32</b>	<b>17</b>
<b>%</b>	<b>100</b>	<b>65</b>	<b>35</b>

Tabla 5.  
Coeficiente de inteligencia según vía de diagnóstico

tiendo un subcentro igualmente especializado en el Hospital Pediátrico de Holguín.

De los casos diagnosticados hasta la fecha la mayoría son masculinos (29 pacientes) para un 59%. En estos momentos la mayor parte de la población fenilcetonúrica son adolescentes y adultos para un 63.2%, de estos hay 15 femeninas lo que determina un riesgo de SFM.

La Fenilcetonuria en Cuba tiene máxima prevalencia en las provincias orientales del país, con 26 pacientes para un 53%, lo que se explica por la mayor frecuencia de consanguíneos en estas zonas. Esto obliga a pensar que se debe intensificar las medidas y planes de asistencia en esas provincias en cuanto a consejo genético y prevención del SFM, que se puede presentar por la gran cantidad de féminas en edad fértil que existen ya<sup>14</sup>.

La mayor parte de los casos diagnosticados han sido por vía del Programa de Genética para un 71%. De los 14 pacientes diagnosticados por sospecha clínica, 12 son nacidos antes de iniciar el Programa y solo 2 son nacidos posteriormente, pero sus Test de Guthrie fueron falsos negativos. Si comparamos esto con la cantidad de casos diagnosticados por el Programa no cabe duda de la utilidad del mismo para disminuir la incidencia de retraso mental en el país.

La mayor cantidad de pacientes fenilcetonúricos del país tiene CI Normal o RML, lo que representa un 65% del total. Esto muestra los efectos beneficiosos de la dietoterapia empleada en estos pacientes de forma precoz a través de estos años y el seguimiento estrecho de los niveles de fenilalanina sérica.

Los resultados de este trabajo permiten formular las siguientes recomendaciones:

1. Crear y poner en práctica un programa de atención para féminas fenilcetonúricas adolescentes y adultas, con el objetivo de determinar los riesgos y prevenir el Síndrome de Fenilcetonuria Materna.
2. Hacer un estudio de los pacientes fenilcetonúricos que lleguen a la adolescencia y la adultez en cuanto a las necesidades psicosociales y económicas demandadas por su edad, su CI y su status social, para con ello mejorar la atención integral a los mismos.
3. Intensificar el trabajo de las Comisiones Provinciales de Atención Integral a Fenilcetonúricos (CPAIF) sobre todo en las regiones orientales, por la gran tendencia a la consanguinidad y la mayor concentración de pacientes en esta región.

## Bibliografía

1. Folling A. Aber Aussereichun Phenylbronztiauben Shene in den harn als staffwechelanomalis in Verdnnbung mit Imbecillitat. *Z Physiol CHEM* 1934;227:1969-94.
2. Bickel H. Influenza of phenylalanine intake on Phenylketonuria. *Lanct* 1953;2:812.
3. Jiménez Soto Z. Metodología de atención de niños con Fenilcetonuria y enfermedad de la orina con olor a miel de arce (EOMA). *Arch. Lat. Americano de nutrición*. 1993; 43(3):5-7.
4. Jiménez Soto Z. Lista de intercambios de alimentos para usar en la Fenilcetonuria y en la enfermedad de la orina con olor a miel de arce. *Arch. Lat. Americano de nutrición* 1993;43(3):8-10.

5. Nelson JK, Maxnen KE, Lansen MD, Gastineal CE. *Dietética y Nutrición: Manual de la Clínica Mayo*. 7 ed. Madrid: Hancourt Broce, 1997.
6. Cooke RE. *Bases biológicas en la práctica Pediátrica*. Barcelona: Salvat, 1970. TII.
7. Nelson W. *Tratado de pediatría*. La Habana: Edición Revolucionaria, 1988. T1.
8. Schaffer AJ. *Enfermedades del recién nacido*. 4 ed. La Habana: Editorial Científico Técnica, 1981. T1
9. Damiani A. Fenilcetonuria en Cuba. *Rev Cub Alimentación y Nutrición* 1993;7(1):64-6.
10. Heredero L, Atencio G, Vega JL, et al. Diagnóstico precoz de la Fenilcetonuria en Cuba. (Informe preliminar). *Rev Cub Ped* 1986;58(1):27-33.
11. *Colectivo de profesores del departamento de Psiquiatría y Psicología Médica. Propedeútica y Clínica psiquiátrica*. La Habana: Editorial ESPAXS. Universidad de La Habana, 1974.
12. Pascual J. *Temas de neurología pediátrica*. MINSAP. Dirección Nacional de Docencia Médica Superior.
13. Cruz Hdez M, et al. *Tratado de Pediatría*. 5 ed. Barcelona: ESPAXS, 1983. T1.
14. Capistol J, Vilaseca MA, Cambra FJ, et al. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. *Act Ntr* 1998;24:22-9.
15. Rojas Hidalgo E. *Dietética. Principios y aplicaciones*. 3 ed. Madrid: CEA, 1989.

