

REPÚBLICA DE CUBA

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Soporte Alimentario, Nutrimental y Metabólico de los fenilcetonúricos en Cuba.

Tesis para optar por el grado de Doctora en Ciencias Médicas

Autora: Dra. Ligia María Marcos Plasencia

Master en Nutrición, Investigadora Auxiliar

Especialista de II G en Nutrición y I Grado en Pediatría

Tutor: Dr. Troadio Lino González Pérez

Dr. en Ciencias Médicas, Investigador Titular

Especialista de II Grado en Fisiología Humana Normal y Patológica

Asesora: Dra. Carmen Porrata Maury

Dra. en Ciencias Médicas, Investigadora Titular

Especialista de II Grado en Fisiología Humana Normal y Patológica

La Habana, 2010

DEDICATORIA

A las madres de los niños fenilcetonúricos, ellas son las que más necesitan nuestro esfuerzo. Comparto con ellas su dolor y su alegría, porque llamarse madre es llamarse ciencia y llamarse vida.

Ligia

SIGLAS UTILIZADAS Y SU SIGNIFICADO.

Ω: omega

aa: aminoácidos

AA: ácido araquidónico

APS: Atención Primaria de Salud

CERES[™]: Sistema Automatizado de Evaluación del Consumo de Alimentos, del INHA, 1998. La versión ampliada del 2006 es el "CERES PLUS" (CERES⁺)

CI: Coeficiente de Inteligencia

CNAIF: Comisión Nacional de Atención Integral a Fenilcetonúricos.

CNGM: Centro Nacional de Genética Médica

CPAIF: Comisión Provincial de Atención Integral a Fenilcetonúricos.

DHA: Ácido Docosahexaenoico

DHPR: Dihidropterina Reductasa

ECM: Errores Congénitos del Metabolismo.

EOOJA: Enfermedad de la Orina con Olor a Jarabe de Arce.

EPA: Ácido Eicosapentaenoico

EXCEL: Programa de Aplicación de Microsoft para Hoja de Cálculo

FNC: Fenilcetonuria

FENILRAP: Hoja de Cálculo en EXCEL para la confección de patrones de dietas para fenilcetonúricos.

GBT: Grupo Básico de Trabajo.

IIIA: Instituto de Investigaciones de la Industria Alimentaria

INHA: Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos

MINCIN: Ministerio de Comercio Interior

MINSAP: Ministerio de Salud Pública

NADPH: Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido de Fosfato Reducido.

PAMI: Programa de Atención Materno Infantil

Phe: Fenilalanina.

PKU 1, 2 y 3: Productos alimenticios para regímenes especiales de la Firma Comercial Milupa-Nutricia para Fenilcetonúricos.

AGPI: Ácidos Grasos Polinsaturados de Cadena Larga de la Serie Omega 3.

RMS: Retraso Mental Severo.

RMM: Retraso Mental Moderado.

RML: Retraso Mental Ligero.

SANM: Soporte Alimentario, Nutrimental y Metabólico

SFM: Síndrome de Fenilcetonuria Materna

SHS: Scientific Hospital Supplies. Firma Comercial de Productos Dietéticos.

SN: Subsistema Nervioso.

SUMA: Sistema Ultramicroanalítico

Tyr: Tirosina

ÍNDICE

1. SÍNTESIS	VIII
2. INTRODUCCIÓN.....	1
2.1. MOTIVACIÓN.....	3
2.2. EL OBJETO DE ESTUDIO.....	5
2.3. PROPÓSITO.....	5
2.4. OBJETIVO GENERAL.....	5
2.5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	5
2.6. ACTUALIDAD, PERTINENCIA E IMPORTANCIA MÉDICA DE ESTE TRABAJO.....	6
2.7. APORTES PRINCIPALES DE LA TESIS.....	7
2.8. PRINCIPALES ASPECTOS DE LA NOVEDAD DE LA TESIS.....	9
2.9. SALIDA O RESULTADO FINAL DEL TRABAJO.....	9
2.10. ESTRUCTURA Y ALCANCE DE LA TESIS.....	9
2.11. BIBLIOGRAFÍA DE LA AUTORA.....	10
3. MARCO TEÓRICO.....	14
3.1. DEFECTOS ENZIMÁTICOS EN EL METABOLISMO DE LOS AA AROMÁTICOS: (QUE SE PUEDEN ACOMPAÑAR DE HIPERFENILALANINEMIA).....	14
3.2. POSIBLES TRASTORNOS EN LA RUTA METABÓLICA DE LA PHE Y SUS EXPRESIONES CLÍNICAS.....	18
3.3. POSIBLES CAUSAS DEL DAÑO NEUROLÓGICO EN LA FNC.....	22
3.4. FUNDAMENTO DE LA DIETA DEL FENILCETONÚRICO.....	23
3.5. BENEFICIOS DE LA DIETA Y ALGUNAS PARTICULARIDADES.....	27
3.6. LA FNC Y EL PAPEL DE LOS LÍPIDOS EN EL NEURODESARROLLO.....	29
3.7. LA FNC EN RELACIÓN CON LOS OLIGOELEMENTOS.....	30
3.8. ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA ENFERMEDAD EN CUBA.....	32
4. MÉTODOS, PACIENTES Y MATERIALES.....	38
4.1. MÉTODOS.....	38
4.2. PACIENTES.....	38
4.3. OBJETIVO 1.....	43
4.4. OBJETIVO 2.....	45
2A. <i>Elaborar e implementar los procedimientos para el adecuado control alimentario-nutricional y metabólico, recogidos en un Manual para el manejo integral de los pacientes fenilcetonúricos cubanos.....</i>	<i>45</i>
2B. <i>Implementar y evaluar el uso de una Emulsión de Aceite de Hígado de Tiburón como suplemento dietético de ácidos grasos poliinsaturados, rico en Ω 3, en enfermos fenilcetonúricos del país.(ver Cuadro 2).....</i>	<i>49</i>
2C. <i>Elaborar un “Plan de Medidas” de intervención que complemente los objetivos A y B, con aspectos organizativos para la atención integral de los fenilcetonúricos en Cuba y evaluar su impacto inicial.....</i>	<i>52</i>
4.5. ASPECTOS BIOÉTICOS.....	54
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	55
5.1. OBJETIVO 1.....	55
5.2. OBJETIVO 2.....	61
2.A. <i>Elaborar e implementar los procedimientos para el adecuado control alimentario y nutricional y un Manual para el manejo integral de los pacientes fenilcetonúricos cubanos.....</i>	<i>61</i>
2.B. <i>Implementar y evaluar el uso de una Emulsión de Aceite de Hígado de Tiburón como suplemento dietético de ácidos grasos poliinsaturados, rico en Ω 3, en enfermos fenilcetonúricos del país.....</i>	<i>67</i>
2.C. <i>Elaborar un “Plan de Medidas” de intervención que complemente los objetivos A y B, con aspectos organizativos para la atención integral de los fenilcetonúricos en Cuba y evaluar su impacto inicial.....</i>	<i>78</i>

6. CONCLUSIONES.....	89
7. RECOMENDACIONES	91
8. BIBLIOGRAFIA.....	92

ÍNDICE DE ESQUEMAS, CUADROS, TABLAS Y GRÁFICOS.

Esquemas

ESQUEMA 1. AAS AROMÁTICOS	14
ESQUEMA 2. INHIBICIÓN DE LA DEGRADACIÓN DE LOS OPIÁCEOS ENDÓGENOS POR LA PHE.....	15
ESQUEMA 3. RUTA METABÓLICA DE LA PHE Y PUNTOS CLAVES DE DEFECTOS EN LOS QUE SE ORIGINAN LOS DIFERENTES TIPOS DE HIPERFENILALANINEMIAS.	21
ESQUEMA 4. COMPORTAMIENTO DE UNA RUTA METABÓLICA BLOQUEADA.....	24
ESQUEMA 5. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA RELACIÓN ENTRE LOS TRES NIVELES DE ATENCIÓN EN SALUD	79

Cuadros resumen

CUADRO 1. FORMAS CLÍNICAS DE LAS HIPERFENILALANINEMIAS	19
CUADRO 2. RESUMEN DE LOS PROCEDERES METODOLÓGICOS DEL TRABAJO.....	38
CUADRO 3. COEFICIENTE-DIAGNÓSTICO DE PIERRE WEIL. ^{31,32}	43
CUADRO 4. ÍNDICE DE ASISTENCIA A CONSULTAS PROGRAMADAS. CATEGORÍA EVALUATIVAS.	44
CUADRO 5. CONCENTRACIONES DE PHE EN SANGRE. CATEGORÍAS EVALUATIVAS.....	44
CUADRO 6. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA VARIEDAD DE APORTE PROTEICO DENTRO DE LA PROTEÍNA TOTAL/DÍA, SEGÚN NIVELES DE PHE EN SANGRE.	46
CUADRO 7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES PARA EL OBJETIVO 2B.	52
CUADRO 8 A. COMPARACIÓN DE GRÁFICOS DE DOS PACIENTES	85
CUADRO 8 B. COMPARACIÓN DE GRÁFICOS DE DOS PACIENTES	86

Tablas estadísticas

TABLA 1. DESCRIPCIÓN POR SEXO Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DEL UNIVERSO DE FENILCETONÚRICOS.	40
TABLA 2. ASISTENCIA A CONSULTAS DE ACUERDO CON EL LUGAR DE RESIDENCIA.	56
TABLA 3. NÚMERO DE CONTROLES DE PHE SÉRICA Y SUS INTERVALOS DE PERMISIBILIDAD	57
TABLA 4. IMPACTO SOBRE MEJORAMIENTO EN ASISTENCIA Y CUMPLIMIENTO DE CONSULTAS ESPECIALIZADAS DE LOS FENILCETONÚRICOS	83
TABLA 5. COMPORTAMIENTO DE LOS NIVELES DE PHE EN SANGRE ANTES Y DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN	84
TABLA 6. COMPARACIÓN DEL CÁLCULO DE LOS INTERVALOS DE CONFIANZA DE LAS TRES VARIABLES POR EL MÉTODO PARAMÉTRICO Y POR BOOTSTRAP	85

Gráficos

GRÁFICO 1: ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA (SEXO Y GRUPO ETARIO) DE LA MUESTRA DE 40 FENILCETONÚRICOS EN ENERO 2003.....	41
GRÁFICO 2: REPRESENTACIÓN DE LA MUESTRA DE FENILCETONÚRICOS EN LAS DISTINTAS ETAPAS DE LA INVESTIGACIÓN.....	42
GRÁFICO 3: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL CI.	55
GRÁFICO 4: ÍNDICE DE ASISTENCIA A CONSULTAS EN 40 ENFERMOS FENILCETONÚRICOS (ANTES DEL AÑO 2003)	56
GRÁFICO 5: NO. DE PACIENTES SEGÚN CI Y EL % DE ASISTENCIA	58

GRÁFICO 6: COMPARACIÓN DEL PORCENTAJE DE PACIENTES EVALUADOS COMO HIPERACTIVOS ENTRE ANTES Y DESPUÉS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON EL ACEITE DE PESCADO	69
GRÁFICO 7: EVALUACIÓN HEMOQUÍMICA DE LOS PACIENTES FENILCETONÚRICOS. COMPARACIÓN ENTRE ANTES Y DESPUÉS DE LA SUPLEMENTACIÓN.....	72
GRÁFICO 8: HEMOGLOBINA ANTES Y DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE ACEITE DE PESCADO	73
GRÁFICO 9: COLESTEROL TOTAL ANTES Y DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE ACEITE DE PESCADO	74
GRÁFICO 10: ANÁLISIS DE LAS FRACCIONES DE COLESTEROL ANTES Y DESPUÉS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON EL ACEITE	75
GRÁFICO 11: IMPACTO EN LAS ACCIONES A REALIZAR POR APS EN RELACIÓN AL PESQUISAJE DE LA FENILCETONURIA	81
GRÁFICO 12: IMPACTO EN LAS ACCIONES A REALIZAR Y ASPECTOS A GARANTIZAR POR APS CON LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS	81
GRÁFICO 13: IMPACTO SOBRE LAS CONDICIONES DE LAS CONSULTAS ESPECIALIZADAS	82
GRÁFICO 14: IMPACTOS SOBRE LAS ACTIVIDADES A REALIZAR EN CADA CONSULTA ESPECIALIZADA..	83

1. SÍNTESIS

La Fenilcetonuria es un error congénito del metabolismo del aminoácido esencial fenilalanina, de herencia autosómica recesiva. En Cuba existe un programa para su pesquisaje y seguimiento desde 1986. En este trabajo se integran resultados de investigaciones realizadas por la autora desde el año 2000, relacionados con esta temática, los cuales aportan aspectos metodológicos-teóricos-prácticos sustentados científicamente y relacionados con el tratamiento alimentario-nutricional y metabólico de los fenilcetonúricos. Mediante un primer componente retrospectivo del presente trabajo se analizó la evolución no satisfactoria de algunos enfermos y se encontraron aspectos de su manejo integral susceptibles de ser mejorados, se planteó entonces la necesidad de mejorar elementos de los métodos de tratamiento y de los servicios de salud, con relación a este tipo de enfermo. Se trazó una estrategia de trabajo con el objetivo de mejorar estos aspectos, acorde a la actualidad internacional en el manejo dietoterapéutico de la enfermedad. Se reajustaron las **Recomendaciones Nutricionales de los fenilcetonúricos**; se elaboró una **Tabla de composición aminoacídica de alimentos**; se elaboró un **Flujograma de acciones** para brindar un **Soporte Alimentario, Nutricional y Metabólico adecuado a los fenilcetonúricos (SANM)** y un tratamiento integral, se diseñó un sistema interactivo en hoja de cálculo EXCEL que permite planificar patrones de dietas bajos en fenilalanina, llamado **FENILRAP**; se aplicó por primera vez en Cuba una **suplementación con aceite de pescado** en la alimentación de los fenilcetonúricos como fuente de ácidos grasos de la serie $\Omega 3$, de la cual se comprobó su efecto positivo, se diseñó un **Plan de Medidas** para mejorar la atención integral de los mismos. Finalmente se elaboró un **Manual**, con la información necesaria para el manejo dietoterapéutico de la FNC y su seguimiento integral. La aplicación de los resultados obtenidos ha permitido un abordaje holístico al enfermo y una atención integral con mayor calidad y eficiencia, con una mejor evolución clínica general de los enfermos que se pudo constatar al medir el impacto del Plan de Medidas de intervención elaborado y aplicado para este trabajo.

2. INTRODUCCIÓN

Los Errores Congénitos del Metabolismo (ECM) son trastornos de origen genético (codificación genética anormal), que se expresan a través de cambios específicos en la estructura (primaria, secundaria y/o terciaria) de una proteína (apoenzima) y así en la función de las moléculas holoenzimáticas que la misma constituya.^{1,2,3}

La Fenilcetonuria (FNC) es una enfermedad hereditaria, caracterizada por un ECM de los aminoácidos (aa) que afecta la fenilalanina (Phe), por un trastorno en la función de la holoenzima Phe-hidroxilasa (por defecto de la apoenzima o de su coenzima pteridina), que provoca un bloqueo en el paso metabólico de la Phe a tirosina (Tyr), lo que causa un aumento de las concentraciones de la primera en líquidos corporales y una deficiencia de la segunda, que convierte este último en un aa esencial para el individuo enfermo de tal error, que provocan efectos tóxicos por trastornos estructurofuncionales en el Subsistema Nervioso (SN), con expresión fenotípica de retraso mental entre otras manifestaciones.^{4,5,}

Este bloqueo activa rutas metabólicas alternativas que llevan a la eliminación por la orina de metabolitos (no usuales) que le confieren a ésta un olor peculiar. Este detalle fue lo que hizo que Fölling describiera por primera vez la enfermedad en dos hermanos retrasados mentales en Noruega, en 1934.^{6,7}

La FNC es una enfermedad característica de la raza caucásica y de aquí su mayor incidencia en Europa del Norte en el orden de 1 x 10 000 o mayor, en Cuba su incidencia es mucho menor entre 1 x 45 a 50 000 nacidos vivos^{8,9}. En los EEUU y Canadá se reporta 1 x 15 o 20 000 y en México 1 x 25 000.^{4,10}

Todo parece indicar que a Cuba llegó la mutación genética para la FNC a través de los inmigrantes europeos que poblaron la isla, lo que explica una incidencia menor que en aquellas tierras. En un estudio molecular realizado por Gutiérrez E., del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), en una muestra de fenilcetonúricos de Cuba, encontró que las mutaciones genéticas más frecuentes eran las mismas que las descritas en poblaciones gallegas.^{11,12,13}

La causa molecular de la FNC son las mutaciones en el gen PAH, el cual se encuentra localizado en el cromosoma 12q (región q22–q24.1) y hasta el momento han sido

reportadas más de 500 mutaciones. Afortunadamente este trastorno es susceptible de tratamiento y se habló de esto por primera vez en 1954 por Bickel, en Inglaterra.¹⁴ En esa época se planteó la restricción proteica en la alimentación¹⁵ y tuvo resultados tan alentadores que, en 1960, ya se diagnosticaba masivamente la enfermedad en Gran Bretaña.^{16,17} El inicio del tamizaje neonatal se hizo posible cuando Guthrie y Susi establecieron un método simple, rápido y confiable para diagnosticar la FNC en muestras de sangre seca sobre papel de filtro.¹⁸ Desde entonces se han ido perfeccionando los métodos dietoterapéuticos de la enfermedad, para lograr estabilizar los niveles séricos de Phe en los pacientes tratados. De inmediato surgió la disyuntiva de que al proporcionarle una dieta pobre en proteínas a los pacientes, para evitar la sobre ingestión de Phe, corrían el riesgo de no lograr un crecimiento y desarrollo adecuado, por tanto comienza la elaboración de productos industriales a los cuales se les extraía una parte o el total del contenido de Phe.^{19,20}

La prescripción de dietas específicas para este trastorno se fundamenta en dar un aporte mínimo de Phe, que sea suficiente para el crecimiento y desarrollo, pero que no eleve el nivel sanguíneo del aa Phe más allá de cierto valor crítico, además de administrar un aporte total de proteínas acorde a las recomendaciones según la edad, el sexo y el peso, y de carbohidratos y grasa en cantidades apropiadas para satisfacer las necesidades de energía. También se deben proporcionar suplementos adecuados de vitaminas y minerales por sus funciones moduladoras del metabolismo.^{21,22,23,24,25,26} En la actualidad, gracias a esos productos alimenticios, puede proporcionarse al paciente un aporte adecuado de proteínas, sin riesgo de administrarle Phe en exceso, la que se encuentra en todas las proteínas naturales en un promedio entre 2,5 a 5%.^{22,23}

En la actualidad las instituciones más experimentadas en el tratamiento de enfermedades metabólicas, aconsejan dar la mayor parte de la proteína/día requerida en forma del producto industrial y una pequeña porción en forma de proteína natural. La proporción exacta que debe ser ingerida dependerá de los niveles séricos de Phe del paciente y de la tolerancia individual (según variante genética). En cada caso se inicia la dieta y se monitorean los niveles sanguíneos hasta encontrar la cantidad adecuada de Phe tolerada en la ingesta.^{27,28,29,30}

2.1. Motivación.

De los pacientes diagnosticados en Cuba (hasta el inicio de este trabajo), la mayoría tiene un Coeficiente de Inteligencia (CI)^{31,32} Normal o Retraso Mental Ligeramente (RML), mientras los casos Moderado (RMM) y Severo (RMS), coinciden con pacientes diagnosticados tardíamente (13 casos) nacidos antes de iniciarse y generalizarse el Programa Nacional de Genética Médica en 1986.^{8,3334}

Antes del presente trabajo la atención médica especializada era centralizada, con la dificultad de la movilización de pacientes y familiares, e incidiendo negativamente en la asistencia a las consultas mensuales y en el control de niveles séricos de Phe. Faltaban guías, instrumentos y entrenamiento del personal asistencial para facilitar y estandarizar la atención médica primaria y la integralidad del trabajo en equipo desde el nivel de atención primario hasta terciario. Esto motivó a perfeccionar los métodos para un tratamiento precoz y eficiente, con un Soporte Alimentario, Nutricional y Metabólico (SANM) adecuado y lograr mejores resultados en la evolución de estos enfermos, sin olvidar otros componentes del seguimiento integral, pues el SN central está dotado de una notable plasticidad, cuyo desarrollo está condicionado tanto por la existencia de un genofondo neuronal determinado, como por un conjunto de influencias externas de naturaleza física, química (nutricionales o citotóxicas de la comunicación intercelular), biológica y social, a punto de partida del medio familiar e incluso la provocada por un estado de enfermedad, entre otras, capaces de modificar la expresión estructurofuncional del patrimonio genético y de generar neuronas con características de diferenciación morfológica y propiedades funcionales específicas.

En relación a la nutrición durante los primeros dos años de vida, la grasa neutra (principal fuente energética) y otros lípidos de la alimentación, tienen función estructural, pues provee los ácidos grasos y el colesterol necesarios para formar membranas celulares en todos los órganos. Órganos importantes como son la retina y los que componen el SN, están constituidos predominantemente por lípidos. Una parte importante de los lípidos necesarios para la formación de estos tejidos, son los ácidos grasos esenciales insaturados de cadena larga, que no pueden ser sintetizados por el organismo humano y deben ser aportados por la dieta.³⁵ En el niño mayor de dos años,

los lípidos continúan siendo de gran importancia para permitir un buen nivel de actividad física, pero además son necesarios para completar el desarrollo estructural y funcional del SN que en esta etapa continúa mielinizándose.^{36,37}

A los pacientes con FNC les están prácticamente prohibidos los alimentos naturales de origen animal, por ser importante fuente de aa esenciales y entre ellos de Phe, se prefieren las fuentes de proteína natural de tipo vegetal. Por tal situación y paralelo a esto, su alimentación está casi desprovista de ácidos grasos de la serie Ω 3 como los contenidos en la leche de mujer y en las grasas neutras de algunos tipos de pescados. En muchas ocasiones se le suprime la lactancia materna para evitar la ingestión de Phe y por demás son muy escasos los alimentos vegetales que contienen ácidos grasos Ω 3, como una especie silvestre de verdolaga (*Portulacácea oleácea*) y las espinacas (*Spinacia oleácea*).³⁸

Por tanto, si resulta de gran preocupación médica evitar los niveles tóxicos de Phe en sangre con el objetivo de proteger el SN, debe ser entonces igualmente preocupante que el fenilcetonúrico carezca de nutrimentos esenciales para el neurodesarrollo, incluyendo la memoria y el aprendizaje, así como para el desarrollo de otros subsistemas.^{39,40,41,42}

Parte de la problemática de la dieta restringida se solucionó con la suplementación de los hidrolizados de aa, con vitaminas, minerales y oligoelementos, pero hasta hace pocos años estos hidrolizados no eran enriquecidos con ácidos grasos esenciales.

En Cuba, antes del presente trabajo nunca habían sido suplementados los pacientes fenilcetonúricos con ácidos grasos de la serie Ω 3. Se presenta aquí la implementación del uso de una emulsión de aceite de pescado como suplemento nutricional para los fenilcetonúricos, sustentada en aspectos bioquímicos-nutricionales-metabólicos y alimentarios y como parte de un SANM adecuado a dicho enfermo. En consecuencia con lo planteado y por la complejidad metodológico-práctica que realmente tiene la aplicación de la dieta en los fenilcetonúricos, se desarrollaron en este trabajo, procedimientos e instrumentos que facilitan la aplicación de la dietoterapéutica.

2.2. El objeto de estudio.

El objeto de estudio es la población total de pacientes fenilcetonúricos del país, para los cuales va dirigida toda la metodología creada, paralelo a trabajos exploratorios que se realizan para esta tesis en submuestras alcanzadas.

2.3. Propósito.

Con el propósito de contribuir a mejorar la atención médica integral a estos pacientes, con fuerte base científica y así mejorar la evolución de los mismos, fundamentadas en prescripciones alimentarias-nutrimientales adecuadas, diseñadas sobre bases moleculares y bioquímicas, bien establecidas y de fácil manejo por médicos generales integrales, contribuir también a una atención interdisciplinaria con participación intersectorial, que permita lograr un desarrollo integral y la mejor calidad de vida posible de cada enfermo.

Por todo lo anterior se plantea la siguiente: Hipótesis.

*“Con un **SANM** adecuado puede lograrse mejorar parámetros objetivos como los niveles de Phe sérica, lipidograma, concentración de hemoglobina, aspectos que miden la calidad de la atención médica y la calidad de vida de los enfermos fenilcetonúricos”.*

Y para poder probar o negar dicha Hipótesis, se trasan los siguientes objetivos:

2.4. Objetivo General:

- Evaluar la atención médica específica e integral de los enfermos fenilcetonúricos cubanos y su seguimiento, y contribuir a superar las deficiencias que se encuentren, mediante el diseño y comprobación de instrumentos y acciones, para brindar el soporte alimentario, nutrimental y metabólico.

2.5. Objetivos Específicos:

1. Evaluar retrospectivamente algunos aspectos de la atención médica específica e integral de los enfermos fenilcetonúricos cubanos.

2. Elaborar e implementar acciones y medidas sobre bases bioquímico/nutricionales/metabólicas, que contribuyan a mejorar la atención médica específica e integral de los enfermos fenilcetonúricos cubanos:
 - A. Elaborar e implementar los procedimientos para el adecuado control alimentario-nutricional y metabólico, recogidos en un Manual para el manejo integral de los pacientes fenilcetonúricos cubanos.
 - B. Implementar y evaluar el uso de una Emulsión de Aceite de Hígado de Tiburón como suplemento dietético de ácidos grasos poliinsaturados, rico en Ω 3, en enfermos fenilcetonúricos del país.
 - C. Elaborar un **Plan de Medidas** de intervención que complemente los objetivos A y B con aspectos organizativos para la atención integral de los fenilcetonúricos en Cuba y evaluar su impacto inicial.

2.6. Actualidad, pertinencia e importancia médica de este trabajo.

En Cuba la incidencia de la FNC es más baja que en Europa, EEUU, Canadá, México y otros países, pero el número de pacientes crece cada año y la población de fenilcetonúricos envejece, cambian sus necesidades vitales y demandan cada día mayor y mejores vínculos sociales, tanto el paciente como su familia.

Cuba ha hecho prevalecer el concepto de que los pacientes discapacitados en cualquier aspecto, aunque sean pocos en número relativo, merecen y siempre tendrán la mejor atención posible del Sistema de Salud y de la sociedad. Dentro de las proyecciones de la Salud Pública en Cuba para el 2015, se encuentra en la parte correspondiente a las Directrices de los Grupos Especiales, la número 2, que dice textualmente: "Perfeccionar el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas y de errores congénitos del metabolismo"⁴³, esta Tesis corresponde con esta Directiva, pues aborda una sensible contribución al mejoramiento del tratamiento y seguimiento integral de enfermos fenilcetonúricos, requisito científico-técnico y bioético del programa de detección y diagnóstico temprano.

Estos pacientes han recibido a través de estos años un tratamiento adecuado, más desde entonces se han acumulado valiosas experiencias, unido a los avances de la ciencia y el fortalecimiento del Sistema de Salud, que es capaz de incorporar estos avances. Así la presente tesis recopila el amplio volumen de trabajo y aportes de la

Aspirante al mejoramiento de la atención médica-científica de los fenilcetonúricos, brindando nuevos instrumentos de cálculo de sus dietas específicas, desarrollando la aplicación de un suplemento dietético rico en ácidos grasos Ω 3, el diseño y documentación de un Plan de Medidas de Intervención, manuales contentivos de todas las metodologías y orientaciones, todos con alto nivel de actualidad en comparación con lo mejor en este campo a nivel internacional y con empleo de los medios informatizados, con amplia difusión en publicaciones al alcance del personal de salud. Por último ha sido evaluado por la autora el impacto inicial, ya significativo, de estas medidas.

De ahí que el principal beneficio esperado de los resultados de este trabajo ha sido contribuir a mejorar la atención médica-científica integral de los enfermos fenilcetonúricos en Cuba y su calidad de vida.

2.7. Aportes principales de la tesis.

Los principales aportes científico técnicos del presente trabajo se derivan de la experiencia directa de la autora en la atención de fenilcetonúricos y sus familias. Consisten en haber logrado el estudio y caracterización de prácticamente el 100% de los enfermos fenilcetonúricos del país mediante una exhaustiva revisión y completamiento del censo, visita a cada uno en su lugar de residencia y contacto con los otros profesionales que los han atendido, entrevistas a numerosos líderes de opinión y expertos, lo cual ha aportado una verdadera actualización de la situación del universo de esos pacientes, antes y después de instrumentar los estudios y propuestas resultantes de este trabajo.

Se demostró la factibilidad y la utilidad de administrarle a la mayoría de esos pacientes por primera vez en Cuba un suplemento dietético a base de aceite de hígado de tiburón rico en Ω 3 (con reconocidos beneficios hemoquímicos y generales), lo cual, además de los beneficios directos y resultados científicos, demostró que se les puede suministrar de manera efectiva ese y otros suplementos, basado en que la dieta es el principal elemento terapéutico y de control de esta enfermedad.

Durante 20 años de trabajo en Cuba (desde 1986) se ha hecho el seguimiento clínico y dietético a estos enfermos y resultaba ya necesario actualizar y perfeccionar los procedimientos terapéuticos además de elaborar instrumentos técnicos y de capacitación, dirigido a profesionales, que brinden información actualizada y asequible a médicos y dietistas encargados de la atención a fenilcetonúricos, sobre la base de la

aplicación de los conocimientos existentes y contribuir así a un mayor grado de integración en la atención del enfermo y mejorar su calidad de vida. El perfeccionamiento constituye un gran aporte que incluye otros aportes científico-técnicos, que se resumen en:

1. conformación de Recomendaciones Nutricionales para fenilcetonúricos cubanos (Anexo 1), especificando de acuerdo al nivel sanguíneo de Phe recientemente comprobado, la proporción del aporte proteico necesario suministrar mediante las proteínas naturales y mediante los productos industriales de hidrolizado de aa libres de Phe.
2. confección de una Tabla de Composición Aminoacídica (aa esenciales) de alimentos (Anexo 2) autóctonos disponibles (508 alimentos) consumidos en Cuba (en su forma natural o formando parte de determinados platos típicos de la cocina cubana). La misma se diseña para la base de un sistema automatizado de evaluación de consumo que permite perfeccionar el cálculo de las ingestas de los pacientes.
3. desarrollo de instrumentos de trabajo para la elaboración de prescripciones dietéticas que permitan un SANM adecuado en el enfermo fenilcetonúrico a partir de la Phe sérica del paciente y usando alimentos autóctonos y disponibles. El más relevante es el FENILRAP (Anexo 3) que permite el cálculo de patrones de dietas bajos en Phe, acompañado de una tabla de intercambios de porciones y de otros instrumentos organizativos.(Anexo 8)
4. diseño de un Flujograma de acciones (Anexo 4) que asegura la correcta aplicación del SANM;
5. elaboración de un Plan de Medidas (Anexo 5) dirigidas a superar las deficiencias encontradas en la atención médica, con el propósito de elevar la calidad para lograr una atención integral de los fenilcetonúricos del país. Se demostró el impacto positivo sobre la calidad de la atención de los fenilcetonúricos de este Plan de Medidas de Intervención diseñado y puesto en práctica mediante este trabajo, que incluye la descentralización de la consulta especializada por provincias y la capacitación brindada por el equipo nacional.
6. -Manual del SANM de los fenilcetonúricos en Cuba (Anexo 6) para su aplicación en el manejo ordenado de la FNC en Cuba.

2.8. Principales aspectos de la Novedad de la Tesis:

- El novedoso conjunto de aportes referidos, que se desarrollaron con finalidad muy específica, son procedimientos e instrumentos que facilitan la aplicación de una terapéutica, sustentada en aspectos alimentarios, que se expresa como SANM adecuado al fenilcetonúrico; son novedosos en Cuba y de los pocos encontrados con tal integralidad, y ninguno estructurado a nivel de un programa nacional. Estos trabajos son un aporte indiscutible al Programa cubano.
- Contiene hasta la fecha la más completa caracterización integral de la población total de fenilcetonúricos de Cuba, discapacitados de causa molecular definida que pueden tener una adecuada calidad de vida si reciben una correcta atención médico-científica e integral y cuya base principal es el SANM.
- Se diseñó y evaluó la primera aplicación de un suplemento nutricional especial basado en aceite de hígado de tiburón rico en Ω 3 y demostró su impacto positivo en parámetros hemoquímicos y generales de los pacientes.

2.9. Salida o resultado final del trabajo:

La salida del trabajo se deriva del impacto de las medidas para corregir las fallas detectadas con la evaluación inicial de la atención médica específica e integral de los fenilcetonúricos. Este impacto está dado por mayor estabilidad en una atención médica descentralizada y de más fácil acceso para todos los pacientes, la capacitación por parte del equipo nacional de los equipos médicos descentralizados, mayor rigor científico-técnico mediante instrumentos automatizados y un manual diseñados y probados para la aplicación de dietas adecuadas y particularizadas, la suplementación con Ω 3, la estabilidad de los niveles de Phe en sangre y las mejoras en los valores del lipidograma y la hemoglobina, son reflejos del mejor control de esos enfermos que significa menos intoxicación y daño neurológico, lo cual se corrobora con indicadores de menos hiperactividad en los mismos y en general en mejor calidad de vida.

2.10. Estructura y Alcance de la Tesis.

El trabajo está conformado por las partes siguientes: Introducción, con los fundamentos y motivaciones, su objeto, los objetivos, la Hipótesis a probar en el mismo, la pertinencia

y actualidad y se puntualizan los aspectos que constituyen novedades y aportes. Marco teórico, con una amplia revisión actualizada de temas relacionados con el trabajo. Métodos, pacientes y materiales, aquí están definidos cada uno de los objetivos y la población de pacientes comprendidos en el mismo y los materiales que se emplean y que son integrados en todos los instrumentos creados por la autora, completa o parcialmente para este trabajo, los que se anexan y/o se señala el sitio para localizar por Internet, por ejemplo el Sistema automatizado para el cálculo rápido de patrones de dietas bajos en Phe, llamado FENILRAP, el Manual de Soporte Alimentario, Nutricional y Metabólico de los fenilcetonúricos en Cuba, la Tabla de Composición Aminoacídica de alimentos. Resultados y Discusión, donde se agrupan los resultados por objetivos para facilitar su comprensión, así como su discusión. Conclusiones, Recomendaciones, Bibliografías empleadas y Anexos, Bibliografía de la autora sobre el tema. Se añade un Glosario con las siglas empleadas y su significado, al inicio del documento.

2.11. Bibliografía de la autora

Relación de trabajos publicados, como resultados de los proyectos relacionados con la línea de investigación de FNC y otros ECM.

Título	Año	Tipo de publicación	Autores
1. Manual de dietoterapia. INHA	2001	Editorial Ciencias Médicas. 2001	Martín I, González T, Plasencia D. colab. Ligia M Marcos
2. Tablas de Recomendaciones Nutricionales para fenilcetonúricos cubanos. Resultados preliminares	2002	Convención Internacional "Salud Pública 2002". Memorias ISEN 959-7164-08-6	Ligia M Marcos Plasencia Pedro Monterrey Gutiérrez
3. Situación actual del seguimiento clínico de la FNC en Cuba. Enero 2002	2002	Convención Internacional "Salud Pública 2002". Memorias ISEN 959-7164-08-6	Ligia M Marcos Plasencia Ana J. Pérez Torres Braudelino González, Víctor Tamayo
4. Tablas de Recomendaciones Nutricionales para fenilcetonúricos cubanos.	2002	Registro del CENDA No. 1335.2003	Ligia M Marcos Plasencia Pedro Monterrey Gutiérrez
5. Tabla de composición aminoacídica de los alimentos. Cuba 2002	2002	Registro del CENDA No. 258-2003	Ligia M Marcos Plasencia Armando Rodríguez, Isabel Martín
6. "Manual de Soporte Alimentario Nutricional y Metabólico de la FNC en Cuba"	2002	Registrado en el CENDA Reg.010119-10119	Ligia M Marcos Plasencia Carmen Porrata Maury

Título	Año	Tipo de publicación	Autores
7. "Programa de prevención del Síndrome de FNC Materna en Cuba"	2002	Registrado en el CENDA Reg.010442-10442	Ana Jenny Pérez Torres Ligia M Marcos Plasencia
8. "Adolescentes fenilcetonúricas en Cuba"	2002	I Congreso Cubano y II Seminario Iberoamericano de salud integral en la Adolescencia SOFTCAL, 2002 ISBN 959-7164-28-0 http://www.softcal.cu	Ligia M Marcos Plasencia
9. Situación actual del seguimiento clínico de la FNC en Cuba. Sept. 2001	2002	Rev. Esp. de Nutrición Comunitaria. Vol. 8 No 3-4, Julio-Dic. 2002. 108-12.	Ligia M Marcos Plasencia Ana J. Pérez Torres Braudelino González, Víctor Tamayo
10. Actualidad de la FNC en Cuba. (virtual)	7/2002	Bibliografía /Agencia /informativa Latinoamericana Prensa Latina S_A.htm www.latincuba.com	Ligia M Marcos Plasencia Ana J. Pérez Torres Braudelino González Víctor Tamayo
11. Actualidad de la FNC en Cuba. (impreso)	2002	Revista Avances Médicos de Cuba. Año X No. 33/ 2003 Pág. 12-16 ISSN 1025-6539	Ligia M Marcos Plasencia Ana J. Pérez Torres Braudelino González Víctor Tamayo
12. Tratamiento Integral en féminas fenilcetonúricas en Cuba	2003	IX Congreso Latinoamericano de Nutrición Parenteral y Enteral ISBN 959-7164-46-9 SOFTCAL, 2003 http://www.softcal.cu	Ligia M Marcos Plasencia Ana Jenny Pérez Torres Susana Pineda Pérez
13. Perfeccionamiento del tratamiento dietético de la FNC en Cuba	2003	IX Congreso Latinoamericano de Nutrición Parenteral y Enteral ISBN 959-7164-46-9 SOFTCAL, 2003 http://www.softcal.cu	Ligia M Marcos Plasencia Carmen Porrata Maury Pedro Monterrey
14. Correlación genotipo-fenotipo en pacientes cubanos con hiperfenilalaninemia	2003	Journal of Inherited Metabolic Disease. Vol 26 Supplement 2 Sep. 2003 ISSN 0141-8955	Gutiérrez R Gutiérrez E Barrios B Marcos L
15. Perfeccionamiento del tratamiento dietético de la FNC en Cuba	2003	Libro de Memorias XII Congreso Latinoamericano de Nutrición argiletum20@hotmail.com	Ligia M Marcos Plasencia Carmen Porrata Maury Pedro Monterrey
16. Prevención del Síndrome de FNC Materna en Cuba	2003	Libro de Memorias XII Congreso Latinoamericano de Nutrición argiletum20@hotmail.com	Ana Jenny Pérez Torres Ligia M Marcos Plasencia Carmen Porrata Maury
17. Correlación entre el genotipo y el fenotipo bioquímico en pacientes cubanos con hiperfenilalaninemias.	2005	http://www.scielo.sld.cu/scielo.php Rev Cub Ped 2005; (77)1. ISSN 0034-7531	Lic. Reinaldo Gutiérrez, Lic. Enna Gutiérrez, Dra. Bárbara Barrios y Dra. Ligia Marcos
18. Tablas de recomendaciones nutricionales para fenilcetonúricos cubanos. I y II.	2005	Código ISPN: EEEZWuypKLjLmcQGO 31 de Mayo 05 www.ilustrados.com http://www.inha.sld.cu/Articulos	Dra. Ligia M Marcos Dr. Pedro Monterrey

Título	Año	Tipo de publicación	Autores
19. Impacto social del tratamiento integral de la FNC en Cuba.	2005	Código ISPN: EEEIKZyZlunGjFzNNK 8 de junio 05 www.ilustrados.com http://www.inha.sld.cu/Articulos	Dra. Ligia M Marcos Plasencia Dra. Ana Jenny Pérez Torres Lic. Cristina Tamayo
20. Metodología para el control dietético y bioquímico de fenilcetonúricos.	2005	Código ISPN: 17 de junio 05 www.ilustrados.com	Dra. Ligia M Marcos Dra. Carmen Porrata Mauri Dra. Ana Jenny Pérez
21. Calidad en el manejo integral de fenilcetonúricos en el nivel primario de salud.	2005	26 de junio 05 www.ilustrados.com	Dra. Ligia M Marcos Dra. Ana Jenny Pérez Torres Lic. Cristina Tamayo
22. Evolución de los niveles séricos de Phe en pacientes fenilcetonúricos cubanos.	2005	Código ISPN: EEKuEuVZuArxcMBzMf 15 de agosto 05 www.ilustrados.com http://www.inha.sld.cu/Articulos	Dra. Ligia M Marcos Plasencia Dra. Kenia Gómez Serra. Dra. Laritza Martínez Rey. Lic. Rolando Marbot Ramado
23. Impacto social del tratamiento integral de la FNC en Cuba. 2da parte	2005	http://www.monografias.com/trabajos25/FNC/FNC.shtml	Dra. Ligia M Marcos
24. Alteraciones en el metabolismo de la galactosa	2005	www.ilustrados.com/publicaciones/alterametabgalactosemia.pdf 20 de Diciembre 2005	Dra. Ligia M Marcos Plasencia Dra. Ursula Carrillos Estrada Dra. Laritza Martínez Rey.
25. Déficit de Biotinidasa o de carboxilasas múltiples	2005	http://www.ilustrados.com/documentos/dBiotinidasa.pdf Diciembre 2005	Dra. Ligia M Marcos Plasencia Dra. Laritza Martínez Rey Dra. Ana Jenny Pérez Torres
26. Las Porfirias	2005	www.ilustrados.com/publicaciones/porfirias.pdf Diciembre 2005	Dra. Ligia M Marcos Plasencia Dra. Laritza Martínez Rey Dra. Déborah M Marcos
27. Método rápido para la confección de patrones de dietas para el tratamiento nutricional de la FNC	2006	http://www.inha.sld.cu/Documentos/fenilrap.ppt	Dra. Ligia M Marcos Plasencia Dr. Pedro Monterrey Gutiérrez Dra. Carmen Porrata Maury
28. Métodos rápidos para la confección de patrones de dietas para el tratamiento nutricional de Errores Congénitos del Metabolismo de los aas	2006	http://www.inha.sld.cu/vicedirecciones/mrapidos.ppt	Dra. Ligia M Marcos Plasencia Lic. Yeniset Fumero Acosta Licenciada en Alimentos
29. Metioninrap	2006	http://www.inha.sld.cu/vicedirecciones/METIONINRAP%20.xls	Dra. Ligia M Marcos Lic. Yeniset Fumero
30. Lisinrap	2006	http://www.inha.sld.cu/vicedirecciones/Lisinrap.xls	Dra. Ligia M Marcos Lic. Yeniset Fumero

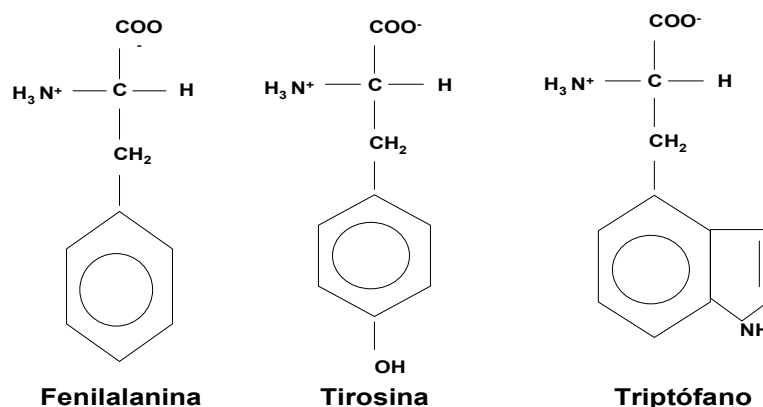
Título	Año	Tipo de publicación	Autores
31. Leucinrap	2006	http://www.inha.sld.cu/vicedirecciones/Leucinrap.xls	Dra. Ligia M Marcos Lic Yeniset Fumero
32. Las Hiperfenilalaninemias. Recomendaciones para el genetista clínico.	2006	http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/las_hiperfenilalanemias/indice_p.htm ISBN 959-212-207-5	Dra. Laritza Martines Rey Dra. Ligia M Marcos Plasencia
33. Manual de soporte alimentario nutrimental y metabólico de la FNC en Cuba.	2006	http://www.bvs.sld.cu/libros/manual_soportealimentarionutricional_metabolico_FNC/indice_p.htm ISBN 959-212-205-9	Dra Ligia M Marcos Plasencia Dra Carmen Porrata Maury Dr Pedro Monterrey
34. Síndrome de FNC Materna.	2006	http://www.bvs.sld.cu/libros/sindrome_de_FNC_materna/indice_p.htm ISBN 959-212-206-7	Dra. Ana Jenny Pérez Torres Dra. Ligia M Marcos Plasencia Dra. Carmen Porrata Maury
35. ¿La FNC tiene complicaciones odontológicas?	2006	http://www.sld.cu/uvs/saludbucal/temas.php?idv=13073	Dra. Ligia M Marcos Plasencia
36. Aciduria 3-hidroxi, 3-metil-glutárica. intervención dietoterapéutica en un caso de la enfermedad	2008	Rev Cub Aliment Nutr 2008;18(2):278-292	Dra. Ligia M Marcos Plasencia Dr. Ramiro García García Dra. Laritza Martínez Rey, Dra. Ana Jenny Pérez Torres Dra. Galina Galcerán Chacón Dr. Víctor Tamayo Chang
37. Soporte alimentario, nutrimental y metabólico de los fenilcetonúricos en Cuba.	2008	Perspectivas en nutrición humana. Separata. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia. 2008. Pág. 63. ISBN 0124-4108 http://revinut.udea.edu.co	Marcos Plasencia LM
38. Cambios conductuales y hemoquímicos observados en fenilcetonúricos después de suplementación con ácidos grasos de la serie ω 3	2009	Rev Cub Aliment Nutr 2009;19(2):261-280	Dra. Ligia M Marcos Plasencia Lic. Cristina Tamayo Álvarez Est. Lisette Rodríguez Marcos Ing. Sara Gutiérrez Rodríguez Dra. Ana T Gutiérrez Manso
39. La Nutrición en las enfermedades neurológicas. Anexo 1. Propuesta de protocolo terapéutico para la enfermedad neurodegenerativa por acúmulo de hierro cerebral.	2009	Rev Cubana Aliment Nutr. 2009. 19 (2) S26.	Marcos Plasencia LM, Maragoto C; Martínez Rey L; Fernández R; Aguilera Y; Garófalo N.

3. MARCO TEÓRICO.

3.1. Defectos enzimáticos en el metabolismo de los aa aromáticos: (Que se pueden acompañar de hiperfenilalaninemia)

Los aa aromáticos son Phe, Tyr y triptófano (Trp). (ver Esquema 1).

Esquema 1. Aas Aromáticos



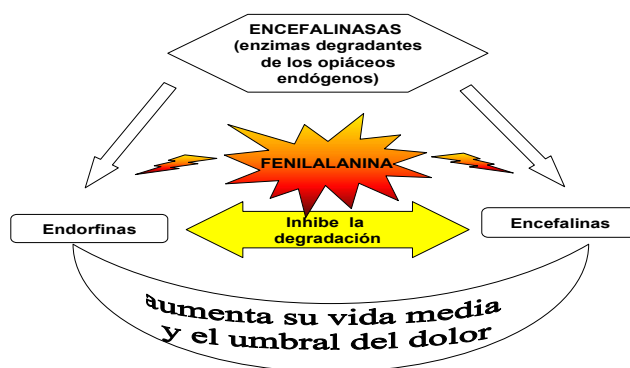
La Phe se absorbe en el intestino delgado (con mayor intensidad en la 3era porción del duodeno y en el yeyuno proximal) por transporte activo sodio dependiente en un mecanismo de absorción que compite con la Tyr y el triptófano en lo que a su especificidad se refiere.^{39,40,41}

La Phe es un aa precursor de las hormonas tiroideas, de la melanina y de las catecolaminas (como la tiramina, dopamina, epinefrina, norepinefrina). También es un constituyente importante de los neuropéptidos, de la somatostatina, vasopresina, melanotropina, encefalina, adrenocorticotropina, angiotensina, colecistoquinina, secretina, gastrina y beta-endorfinas.^{40,41}

Las fuentes naturales más importantes de Phe son los alimentos ricos en proteína de origen animal, como las carnes, los productos lácteos y el huevo. Como fuentes farmacológicas muchas drogas conocidas como psicotrópicas contienen Phe^{39,40,41}

“In vivo” puede bloquear (según su concentración en sangre) la actividad de ciertas enzimas, como las encefalinasas en el SN central, que normalmente son las encargadas de degradar las hormonas naturales (opiáceos endógenos) parecidas a la morfina. (Esquema 2). Estas hormonas se llaman endorfinas y encefalinas y actúan como potentes analgésicos intrínsecos.^{39,40,41}

Esquema 2. Inhibición de la degradación de los opiáceos endógenos por la Phe.



Los bloqueos o afectaciones de las rutas metabólicas de los aa aromáticos se expresan en la clínica como enfermedades⁴⁴ que se conocen como:

- FNC (Clásica, Atípica, Benigna, Maligna)
- Tirosinemia (tipo I, II y III)
- Alcaptonuria
- Albinismo

Además están descritas afectaciones del metabolismo del triptófano que tienen como expresión clínica los cuadros conocidos como Síndrome del pañal azul y Triptofanuria.⁴⁵

La ruta metabólica de los aa aromáticos es uno de los encantos en la fisiología humana, capaz de cautivar la atención de muchos estudiosos de la materia. Se pueden seguir sus huellas iniciando la descripción con la entrada de la Phe al interior del organismo, mediante los alimentos de la dieta, donde el primer paso metabólico después del proceso de digestión de las proteínas y absorción de los aa descritos anteriormente, es la llegada al hígado de la Phe, a través de la sangre de la circulación portal. Una vez allí es transformada en Tyr por una reacción de hidroxilación mediada por la enzima

hepática Phe hidroxilasa en presencia de una coenzima, la tetrahidrobiopterina (BH₄), con consumo de oxígeno y dependiente del NADP reducido. Es aquí donde puede ocurrir la primera falla metabólica en esta vía (en el sistema holoenzimático que involucra la apoenzima y/o coenzima), lo que origina una serie de cuadros clínicos que se conocen como Hiperfenilalaninemias, por tener en común un aumento de la Phe en sangre. Dentro de este grupo la más conocida es la *FNC clásica*.^{46,47,48,49,50} La Phe elevada en sangre, se elimina intacta por la orina (Valor Normal de excreción urinaria es hasta 18,4 a 41,4 mg/mL, pues con esto se sobrepasa el máximo tubular de reabsorción de la Phe) o toma otras vías alternativas.⁵¹

Todas estas hiperfenilalaninemias se acompañan además de niveles séricos normales o bajos de Tyr, por la sencilla razón de existir dificultad para su obtención.

La continuación de la ruta metabólica es más compleja pues la Tyr formada debe seguir varios caminos, todos importantes:

Uno de ellos es la transformación de Tyr en ácido p-hidroxifenilpirúvico en una reacción de transaminación donde interviene el ácido alfa cetoglutarico que se transforma en ácido glutámico. A continuación el ácido p-hidroxifenilpirúvico se transforma en ácido 2-5 dihidroxifenilpirúvico, en presencia de la enzima p-hidroxifenilpirúvico oxidasa, de vit C y vit B₁₂. En este sitio puede aparecer otro fallo metabólico por deficiencia de esta enzima y manifestarse un cuadro de *Tirosinemia*, que también tiene hiperfenilalaninemia, al igual que los anteriormente mencionados pero se diferencia entre otras cosas por tener niveles séricos altos de Tyr. La Tirosinemia de Tipo I es una enfermedad severa que puede causar la muerte poco después del nacimiento. La Tipo II, presenta un curso crónico y conduce a graves trastornos hepáticos.⁵² El ácido 2-5 dihidroxifenilpirúvico se transforma seguidamente en ácido 2-5 dihidroxifenilacético (ácido homogentísico) en presencia de oxígeno. Este último se transforma en ácido maleilacetilacético en presencia de la enzima oxidasa homogentísica, siendo este otro sitio de error metabólico si hay falla de la enzima encargada de esta transformación. En este caso se produce el cuadro clínico de la *Alcaptonuria*, caracterizado por la eliminación en la orina del mencionado ácido homogentísico que le confiere a esta un color oscuro, también se acumula en las articulaciones produciendo degeneración de las mismas. Aquí también habrá aumento de la Tyr sérica, pero no siempre hiperfenilalaninemia dado por la cierta lejanía que existe entre este último paso

metabólico y el inicio de esta cadena de reacciones de enzimas acopladas. Todo también es relativo y en la medida en que se sobrecargue la vía con la ingesta, podrá o no aparecer la hiperfenilalaninemia (Principio de Lechatelier Fan Ho). La *Alcaptonuria* tiene enorme interés histórico, al ser la enfermedad con la que Archibald Garrod acuñó a principios de siglo (1908) el término de "ECM".⁵³⁴⁶

Otra vía que sigue la Tyr es su transformación en L-Dopa en una reacción de hidroxilación por la enzima tirosinhidroxilasa con la coenzima tetrahidrobiopterina (BH₄) y dependiente del NADP reducido. La L-dopa seguirá una de sus rutas que es la síntesis de neurotransmisores, transformándose en dopamina en presencia de la enzima dopadescarboxilasa; posteriormente en arteronol medida por la enzima dopaminabeta Descarboxilasa, y luego en noradrenalina. Si existe una deficiencia de la coenzima BH₄ habrá dificultades con la síntesis de neurotransmisores. La L-Dopa debe también abastecer la ruta de la melanina. Ella debe entrar en el melanocito y allí transformarse en dopacromo (pigmento rojo) en una oxidación cíclica, posteriormente en 5-6 dihidroindol por una descarboxilación, luego en indol 5-6 dihidroxiquinona por reducción y por último en melanina (pigmento pardo). Si existe error metabólico en el paso de dopa a dopacromo al entrar la dopa en el melanocito, se produce el cuadro clínico de *Albinismo* donde los problemas se deben a la falta de pigmentación.⁵⁴

1. La Tyr tiene otra ruta también muy importante, la vía de las hormonas tiroideas donde la Tyr penetra en las células de la glándula tiroides y por la enzima tirosinyodinas da lugar a las hormonas tiroideas, luego de la yodación de la misma.

El conocimiento de estas rutas metabólicas y sus diferentes defectos o errores congénitos es de suma importancia en el diagnóstico diferencial de las hiperfenilalaninemias, sobre todo en el recién nacido y lactante menor de tres meses en los cuales tan pobre o ambigua sintomatología pueden presentar. Se llama la atención sobre la importancia de su conocimiento y la implementación de medios diagnósticos para probar la evidencia de estos trastornos, que la más de las veces no es tomado en consideración o para cuyo diagnóstico se carece de los recursos necesarios.

Los avances en la comprensión de estas metabolopatías tienen también implicaciones, no sólo en el ámbito de la medicina y de la terapia génica de enfermedades congénitas, sino también en el estudio de la historia y migraciones de las poblaciones humanas.⁵⁵

3.2. Posibles trastornos en la ruta metabólica de la Phe y sus expresiones clínicas.

La FNC es posiblemente la metabolopatía mejor conocida a escala epidemiológica y genético-molecular, debido a los programas de pesquiasaje de la enfermedad en neonatos y al detallado estudio y conocimiento de las mutaciones encontradas en diversas poblaciones.^{55 56}

La transmisión genética de los ECM es en el 95% de los casos de la forma autosómica recesiva. Los heterocigotos, portadores del gen mutante, presentan un fenotipo normal. En este tipo de herencia ambos padres de los individuos afectados son necesariamente, portadores del gen mutante. En cada nuevo embarazo que se produzca entre dos portadores, existirá 25% de probabilidades de tener un hijo afectado, 25% de que sea absolutamente normal y 50% de que sea portador igual que los padres. Si el embarazo se produce entre un portador y un enfermo, existe 50% de posibilidades de que nazca un hijo afectado y 50% de que sea portador. En aquellos ECM en los que el modo de herencia sea recesivo ligado al cromosoma X, si la madre es portadora, cada hijo varón tendrá un riesgo 50% de padecer la enfermedad.⁵⁰

La mutación genética para la codificación del componente apoenzimático del sistema holoenzimático de la Phe hidroxilasa, se ha localizado en el cromosoma 12 entre q22 y q24, con más de 300 mutaciones descritas causantes de la FNC Clásica, mientras que en la FNC Maligna el defecto genético afecta la coenzima pteridina.⁵⁰

El principal paso metabólico consiste en la transformación de la Phe en Tyr mediante la Phe hidroxilaza (Esquema 3). Esta enzima requiere una coenzima, la tetrahidrobiopterina (BH₄), para llevar a cabo la transformación enzimática. La biopterina actúa además como coenzima necesaria para la hidroxilación de otros aa aromáticos como Tyr y triptófano. La reducción de dihidrobiopterina a tetrahidrobiopterina se realiza mediante la dihidrofolato reductasa dependiente del NADPH. La regeneración de BH₄

se produce mediante la DHPR, que es dependiente del NADH, a través de un compuesto intermediario, el quinonoide de dihidropterina.^{57,58,59}

Se distinguen dos grupos de hiperfenilalaninemias. El primer grupo (tipos I, II y III) está constituido por las hiperfenilalaninemias típicas, que tienen en común la deficiencia de Phe hidroxilasa (Esquema 3). El segundo grupo está formado por las hiperfenilalaninemias malignas (tipos IV y V) y el defecto se encuentra a nivel del cofactor BH₄ (tipo V) o de su reciclaje por deficiencia de DHPR (tipo IV). Los tipos IV y V representan únicamente el 1-3% de todas las hiperfenilalaninemias (Cuadro 1).^{60,61,62,63.}

Cuadro 1. Formas clínicas de las Hiperfenilalaninemias

(Con Tyr normal o baja)^{40,45,46,50,51}

FORMAS CLÍNICAS		CARACTERÍSTICAS	
Formas Típicas	Tipo I	FNC clásica (Mutación: locus 12 entre q 23 y q24.1)	<ul style="list-style-type: none"> Deficiencia severa de la enzima Phe hidroxilasa (de 0 a 6 % de la actividad) Phe en sangre mayor de 20 mg /dL Cuadro clínico florido Tolerancia a la ingesta de menos de 500 mg de Phe al día
	Tipo II	Hiperfenilalaninemia Neonatal Transitoria (No hay mutación)	<ul style="list-style-type: none"> No hay defecto enzimático, sólo inmadurez temporal del sistema enzimático hepático Phe en sangre aumentada, entre 2 y 15 mg/dL, sólo en el período neonatal No hay manifestaciones clínicas. No tratamiento.
	Tipo III	Hiperfenilalaninemia Benigna Persistente (Diferentes mutaciones)	<ul style="list-style-type: none"> Deficiencia parcial de la actividad de la enzima Phe hidroxilasa (entre 6 y 30 %) Phe en sangre entre 2 y 10 mg/dl Paciente asintomático Riesgo de SFM en la hembra en edad fértil Tolerancia a la ingesta de más de 500 mg de Phe al día
Forma atípica		Hiperfenilalaninemia atípica (Diferentes mutaciones)	<ul style="list-style-type: none"> Deficiencia parcial de la actividad de la enzima Phe hidroxilasa (entre 6 y 30 %) Phe en sangre entre 10 y 20 mg/dL Paciente con sintomatología variable Riesgo de SFM en la hembra en edad fértil.
Formas Malignas o Variantes (constituyen el 1 % de todas las hiperfenilalaninemias)	Tipo IV	Por deficiencia de DHPR que impide el reciclaje de la coenzima (Mutación: locus 4 q15 y q31)	<ul style="list-style-type: none"> La coenzima no se recicla de BH₂ a BH₄ Cuadro clínico florido No hay respuesta satisfactoria a la dietoterapia Phe desde 2 hasta 40 mg/dL Hay deficiencia de DHPR en los hematíes. Se eliminan pteridinas en la orina.
	Tipo V	Disminución en la síntesis de la coenzima, por deficiencia de la enzima Dihidropterina sintetasa que permite su síntesis (Mutación: locus 11 q22. y q23)	<ul style="list-style-type: none"> La coenzima no se sintetiza Phe desde 2 hasta 40 mg/dL Cuadro clínico florido No hay respuesta satisfactoria a la dietoterapia

No obstante, las clasificaciones encontradas en la literatura son muy variadas pues cada autor se ha atribuido la facultad de clasificar a un cortejo de síntomas y signos acorde a la forma que más entendible, lógica y didáctico le parezca, pues este es el objetivo de clasificar los fenómenos en la naturaleza. Por tanto no se pretende en este trabajo discrepar con otras clasificaciones con fines didácticos que los lectores puedan haber encontrado en la literatura especializada. Cada lector debe escoger para su interpretación la clasificación que más lógica y completa le parezca.

El diagnóstico de hiperfenilalaninemias se basa en la demostración de concentraciones elevadas de Phe en sangre (Valor Normal en sangre de 0 a 4 mg/dL o de 0 a 240 $\mu\text{mol/L}$)⁶⁴. En el caso de las hiperfenilalaninemias tipos IV y V se deben poner además en evidencia una deficiencia de DHPR en hematíes o una alteración de la excreción urinaria de las pteridinas (biopterina y neopterina). La cuantificación de ambas pteridinas se realiza mediante cromatografía líquida de alta resolución.⁶⁵ En caso de no iniciarse rápidamente el tratamiento indicado, los cuadros de hiperfenilalaninemias pueden cursar con una gran variedad de signos y síntomas clínicos, leves o muy graves. Entre estos últimos se incluyen retraso psicomotor, retraso mental y convulsiones, según la forma clínica.⁶⁶

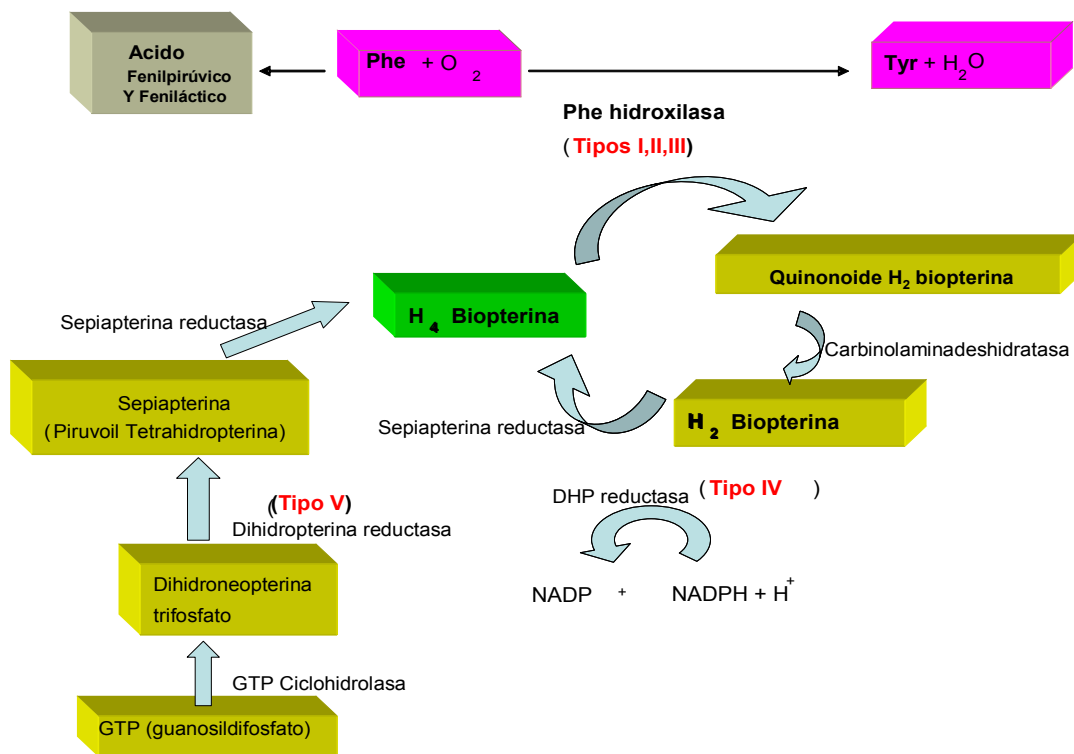
En el recién nacido la sintomatología es escasa, aunque pueden aparecer tempranamente vómitos, convulsiones, olor especial en la piel y en la orina, irritabilidad o letargia, rechazo al alimento y eczema. A partir de los 6 meses se hace intensa la afectación del desarrollo psicomotor con retardo cada vez más acuciado.⁶⁷ Los signos que van añadiéndose están dados por retardo pondoestatural, microcefalia, conducta agitada, hipertonia muscular, hiperreflexia que recuerda al síndrome de la primera neurona, incapacidad de andar, incapacidad de hablar, pelo claro y piel más clara que la de sus progenitores, incontinencia de esfínteres, temblor, eczema, convulsiones (en el 25% de los casos), síndrome autista y otros trastornos de conducta con un retraso mental que puede llegar a severo.

El tono claro de la piel y el cabello se debe a que la Phe elevada inhibe la enzima Tirosinasa necesaria para la transformación de Tyr en melanina, pigmento que como es sabido colorea la piel y el cabello.

El tratamiento depende del tipo de hiperfenilalaninemia de que se trate y en cualquier caso debe indicarse una dieta con bajo contenido en Phe. La deficiencia de BH_4 tiene

diferente tratamiento, debiéndose administrar además neurotransmisores como L-Dopa y 5-hidroxitriptófano y/o la propia coenzima BH₄, y el ácido fólico.^{68.,69.}

Esquema 3. Ruta metabólica de la Phe y puntos claves de defectos en los que se originan los diferentes tipos de hiperfenilalaninemias.



Debido a que la coenzima BH₄ interviene en la síntesis de dopamina y serotonina, la deficiencia de estos neurotransmisores pueden justificar los síntomas neurológicos persistentes a pesar de corregir los niveles plasmáticos de Phe con una dieta restringida en dicho aa, por tanto en este caso el deterioro neurológico no se modifica, al no poder compensarse la deficiencia de neurotransmisores. El tratamiento antes mencionado puede ser beneficioso siempre que se inicie en las primeras etapas.^{70;71}

Existen diferentes criterios para determinar si se incluye una enfermedad específica en esos programas, en algunos casos con un enfoque más restrictivo que en otros, de acuerdo con los principios tradicionales de tamizaje enunciados por Wilson y Jungner. El programa de pesquisaje se fundamenta en que esta enfermedad cumple los requisitos

exigidos para que una metabolopatía se busque de forma sistemática y programada en todos los recién nacidos, los cuales son:

- Frecuencia apreciable.
- Metodología de diagnóstico confiable y económico.
- Posibilidad de tratamiento exitoso siempre y cuando se accione temprano.

Durante las tres décadas siguientes el número de ECM que se agregó a estos programas de tamizaje fue muy reducido. La principal limitación tecnológica era que cada enfermedad tamizada necesitaba de un análisis independiente y de una porción diferente de la muestra de sangre seca del neonato, lo que hubo de ser reevaluado a la luz de la nueva tecnología, pues con la aparición de la Espectrometría de Masa en Tándem, es posible la inclusión de un gran número de entidades a ser diagnosticadas simultáneamente con bajo costos relativos (sin incluir los iniciales del equipamiento) y reducida invasividad al paciente.^{72,73}

3.3. Posibles causas del daño neurológico en la FNC

La función metabólica es la función biológica más importante, de la cual dependen todas las demás funciones físico-orgánicas del sistema u organismo. Ella consiste en un sistema de reacciones químicas, esencialmente acopladas, mediadas y catalizadas por enzimas que se producen en una célula, y que trascienden a tejidos, órganos y al organismo como un todo y en un tiempo determinado.

La compensación de un defecto bioquímico no determina, por sí solo, que sean eliminadas las consecuencias del mismo sobre la biología general de individuo,

EJEMPLO: Al reducir la ingestión del precursor de la reacción enzimática bloqueada, el trastorno bioquímico es corregido y el progreso de la enfermedad puede ser mitigado.

Sin embargo, no siempre ocurre así, los mecanismos moleculares que originan el RM y el daño neurológico en la FNC son varios:

- ❖ Por toxicidad directa de los derivados cetósicos: Ácido fenilpirúvico, Ácido feniláctico, Ácido fenilacético.
- ❖ Por consecuencias adversas del aumento de las concentraciones de Phe:⁷⁴

-Se produce un desequilibrio en el transporte de aa a través de la barrera hematoencefálica, entre la Phe y otros aa (los ramificados) que altera la síntesis de proteínas.

-Competencia de la Phe con otros aa por el transportador al interior de la neurona, que genera un desequilibrio de aa dentro de la célula que inhibe la síntesis de proteínas y las sinaptogénesis. Todo esto dificulta la síntesis de mielina; cuya degeneración aumenta con la edad.

-Se inhibe la bomba Na-K ATPasa dependiente, afectándose el potencial de membrana en reposo y la neurotransmisión por efecto de campo eléctrico.

❖ Por deficiencia de Tyr que provoca a su vez una disminución en la síntesis de neurotransmisores.⁷⁵

Los mecanismos de toxicidad en los diferentes ECM son variados, en algunos de ellos están imbricados daños tísulo-orgánicos a diferentes niveles y de esta forma, así será su evolución, desde muy ligera hasta muy grave. Ejemplos: la evolución de los ECM puede ser:

1. Sin alteraciones físicas ni mentales importantes
 - Hiperfenilalaninemia Benigna Persistente
2. Con rápidos cambios del SN que llevan al RMS
 - FNC clásica y maligna
 - EOOJA
 - Tirosinemia tipo II
3. Letales poco después del nacimiento
 - Tirosinemia tipo I

3.4. Fundamento de la dieta del fenilcetonúrico:

Los abastecedores y sostenedores en el tiempo y en el espacio, de la función metabólica son los nutrientes ingeridos con la dieta, es decir, cambiando el perfil alimentario del individuo, se puede modificar su función metabólica, lo cual constituye desde el punto de vista metodológico y conceptual, la esencia del SANM, en cualquier situación de salud y/o enfermedad del organismo vivo.⁷⁶

Una anomalía en el metabolismo celular de un aa se refleja por la acumulación de un sustrato en el líquido extracelular. Cantidades mayores de sustratos son filtradas por los glomérulos, y si la capacidad absorbente tubular normal es excedida para un determinado compuesto, éste aparece en la orina en concentraciones anormales. Por consiguiente, los defectos enzimáticos del metabolismo de los aa pueden que estén o no asociados con una aminoaciduria anormal, en presencia de funciones renales normales.

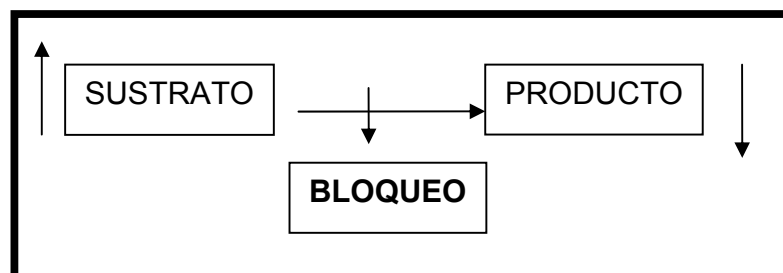
Uno de los métodos utilizados para el diagnóstico de un ECM son las técnicas colorimétricas, que corresponden a un grupo de pruebas cualitativas que permiten la detección rápida de cantidades excesivas de un metabolito específico en orina. Durante los últimos años, para identificar los ECM se realizan estudios enzimáticos en linfocitos o fibroblastos humanos obtenidos por biopsia de piel o de otros tejidos y técnicas de biología molecular.^{27,45}

Los ECM son diagnosticados mediante la identificación de determinados metabolitos presentes en los fluidos biológicos como: la orina, suero y líquido cefalorraquídeo. El compuesto presente en estos fluidos puede ser:

- Un precursor inmediato de una reacción química bloqueada.
- Un precursor remoto según la reversibilidad de las reacciones que preceden al bloqueo.
- Metabolitos no usuales, a causa de la reactivación de una vía alternativa anormal, para evitar, dando un rodeo, la vía metabólica principal interrumpida.

En estos aspectos se fundamenta el SANM (si se tiene una reacción metabólica donde se produce un bloqueo, ocurre un aumento de la concentración de sustrato y una deficiencia en la concentración del producto) Esquema 4.

Esquema 4. Comportamiento de una ruta metabólica bloqueada.



El sustrato (Phe) se acumula en sangre, se elimina por la orina o tomará otras vías alternativas, causando la eliminación de metabolitos no usuales por las vías de excreción. También la elevación del sustrato hace que este llegue a diferentes lugares del organismo, donde habitualmente no se encuentra en tales concentraciones, como son el líquido cefalorraquídeo y líquido intersticial que baña las células cerebrales. La deficiencia del producto (Tyr) provoca falta de otros productos, a los cuales les daría origen si siguiera su ruta metabólica normal. Por tanto, en la dieta se debe disminuir la concentración del sustrato y se debe suplementar la dieta con el producto en deficit para lograr mejoría de los síntomas.^{77,78,79,}

En resumen, lo que se le ha llamado en este trabajo SANM (Soporte Alimentario, Nutricional y Metabólico) en los trastornos metabólicos va encaminado a:

- Restringir la cantidad de sustrato que se acumula.
- Suplir la cantidad de los productos que están en deficiencia.
- Suplementar con cofactor o coenzimas
- Asegurar una correcta combinación de estos aspectos.

Esto resulta cuando el sustrato es un nutrimento esencial, que no se sintetiza en el organismo, pero resulta así, cuando se trata de aa no esenciales (en la prolinemia o la glicinemia), pues la restricción del sustrato es de valor limitado y una restricción en la ingestión de proteínas naturales, es el único modo de hacer frente a la situación.

Los trastornos del metabolismo de los aa son más difíciles de tratar nutricionalmente, al ser el compuesto que se acumula un compuesto esencial. En cambio es relativamente fácil cuando los nutrimentos no son esenciales (en la Galactosemia).

Basado en la fisiopatología descrita, la dieta del fenilcetonúrico requiere de:

- Una disminución de la administración de Phe.
- Un aumento de la administración de Tyr que siendo aa no esencial, se convierte en estos enfermos en un aa esencial, por ser limitada su obtención en el organismo.

Además, el enfermo debe recibir en su alimentación nutrimentos que se correspondan con las recomendaciones normales para su edad, sexo y peso, y que satisfagan las reales necesidades o requerimientos del individuo, es decir, iguales cantidades de energía, carbohidratos y grasa como cualquier otro de su edad, sexo y peso; incluso

requieren igual cantidad de proteínas total en el día.^{80,81} Lo que varía es la calidad de la proteína en cuanto a su composición, debe ser casi nula en Phe.

Para variar la calidad de la proteína y disminuir la cantidad de Phe se indican las siguientes medidas:

- Se prohíbe la proteína de origen animal, pues toda es rica en Phe. Dentro de las fuentes de origen vegetal se prohíben los cereales por ser una rica fuente de proteína, con su correspondiente cantidad de Phe. Se permite sólo el arroz, por ser el que menos proteínas aporta, no obstante se brinda solo en pequeñas cantidades. Lo mismo sucede con las leguminosas que también se prohíben, excepto la semilla del algarrobo mediterráneo que por ser hipoproteica es utilizada en Europa, para confeccionar una harina que es permisible en la alimentación de estos pacientes.⁸²
- Se prefieren las fuentes de origen vegetal de las que se administran alimentos con escaso contenido en proteínas como son hortalizas, frutas y viandas (estas últimas son permitidas pero controladas), para que suministren el pequeño aporte de Phe que deben recibir los enfermos para subsistir con un crecimiento y desarrollo normal.
- Se suministran cantidades muy pequeñas de leche para contribuir al aporte mínimo necesario de Phe y aportar calcio, sobre todo en los períodos de pico de crecimiento.
- Se suministra un hidrolizado de proteínas de origen industrial que es libre de Phe y que por lo demás contiene el resto de los aas, enriquecido especialmente con Tyr, vitaminas, minerales y oligoelementos⁸³

Deben recibir vitaminas, minerales y oligoelementos suficientes para integrar una función metabólica normal que garantice a su vez mantener buen equilibrio nutricional. En cuanto a las grasas, es beneficioso que reciban aceites de pescado, que les aporten ácidos grasos de la serie Ω 3 que de otra forma no se podría satisfacer las necesidades de estos al tener casi totalmente prohibida las fuentes de proteína animal.⁸⁴ Tales ácidos grasos intervienen en el mantenimiento de una estructura y función normales del tercio externo de conos y bastones en la retina. Además, derivados de estos, de 26 a 28 átomos de carbono, se han encontrado en la membrana del componente post-sináptico

de las sinapsis neuro-neuronales a nivel del SN central, lo que pudiera relacionarse con el aprendizaje y la memoria, y el desarrollo de engramas sensoriales y motores involucrados en el desempeño psicomotor del individuo, e incluso en la integración normal de los movimientos finos que requieren un alto grado de precisión en su ejecución.^{52,55,85}

3.5. Beneficios de la dieta y algunas particularidades

Nunca se insistirá lo suficiente sobre los beneficios de una dieta restrictiva tanto para el enfermo de uno a tres meses de vida en el que aún no hay manifestaciones de daño neurológico, como para el que ya tiene afectado su SN, pues se ha comprobado que el enfermo dañado severamente, al recibir una dieta con muy bajo contenido en Phe, presenta alivio de los síntomas, como son la agitación, la agresividad y autoagresividad (que puede llegar a la automutilación), los rasgos esquizoides que les caracterizan, y se hacen mejor custodiables. En los casos de daño intermedio y aún en los no dañados se logran mejores relaciones interpersonales, mejor carácter, mejor control del sueño y más atención, concentración y memoria.⁸¹

En todos los sujetos fenilcetonúricos se recomienda la dieta, desde su diagnóstico en los primeros meses de nacido y durante toda la vida. Fue de muy mala experiencia suspender la dieta en la adolescencia, ya que el enfermo después de comer los alimentos prohibidos cambiaba sus hábitos dietéticos y se hacía resistente a recibir la dieta nuevamente, si ello fuera necesario por su estado de salud.

Se ha podido comprobar el deterioro del CI y el aprendizaje tras el abandono de la dieta, también otras alteraciones neurológicas como convulsiones, ataxia, signos de afectación de la primera neurona y temblor. Algunos de estos síntomas mejoraron con la restauración de la dieta.^{86 87}

Así mismo una restricción excesiva de Phe puede ocasionar: retraso del crecimiento, retraso de la edad ósea, hepatomegalia, infecciones a repetición (por deficiencia inmunológica), hipoglucemia, síntomas neurológicos (letargia), anorexia, erupciones cutáneas, enrojecimiento de la mucosa oral y la lengua, anemia, diarreas, deficiencias de minerales y oligoelementos (cinc, hierro, selenio, cobre, otros) niveles elevados de

fosfatasa alcalina, TGO en plasma. Todo esto constituye un *Síndrome por privación de Phe* que puede llevar al enfermo a la muerte.

Otro aspecto en consideración es que aun con la aplicación del SANM, puede haber elevación de la Phe sérica. Por supuesto que la primera causa sería que el SANM no sea el adecuado y en este caso se puede tratar de: -una ingesta energética o proteica insuficiente que provoca una hipercatabolia celular y con ello liberación de Phe en sangre (ayunos, dietas mal calculadas y pobre ingesta del producto industrial hidrolizado de aas). Si se ingiere menor cantidad de la prescrita del producto industrial, se produce una hipercatabolia por aporte insuficiente de proteínas en la dieta y desbalance en la síntesis de proteínas.⁸⁸ También en esta situación el paciente se siente insatisfecho y hambriento. En cambio, dando un aporte adecuado del producto, este le suministra sensación de saciedad o “hartura” y así hay menos probabilidades de que ocurran transgresiones dietéticas.^{19,20}

La hipercatabolia tisular durante alguna enfermedad intercurrente (infecciones, traumas, intervenciones quirúrgicas) también es causa de elevaciones de los niveles de Phe. Durante las infecciones aumentan los requerimientos de Phe, al aumentar los requerimientos de catecolaminas. De igual manera sucede en las enfermedades inflamatorias donde hay aumento del catabolismo muscular, tal es el caso de la artritis reumatoide. Por tanto para evitar la degradación tisular debe aumentarse el aporte energético por encima de las recomendaciones de un 25 a un 45%, que se cubrirá con grasa y carbohidratos, además disminuir la ingesta del aa Phe de un 5 a 10 %.

Las causas de elevación de los niveles de Phe en sangre con el SANM adecuado puede tratarse de situaciones especiales y no reconocidas como:

- Ingesta de Phe por encima de las necesidades condicionadas por el crecimiento del niño, ya sea por “robos” de alimentos o por “Phe encubierta”. “Phe encubierta” le llamamos cuando se ingiere formando parte de algunas sustancias cuya composición es desconocida para la familia e incluso puede serlo para el médico. Ejemplo: antibióticos como Gramicidina, Tirocidina y edulcorantes como Aspartame.

3.6. La FNC y el papel de los lípidos en el neurodesarrollo

La FNC y el estado nutricional de los lípidos sanguíneos también requieren sus consideraciones:

El humano es incapaz de sintetizar ácido linoleico (18:2, Ω 6) y ácido α -linolénico (18:3, Ω 3). Es por esto que ellos son esenciales en la dieta. La carencia de ambos ácidos grasos esenciales se manifiesta por signos específicos: falta de crecimiento, lesiones cutáneas, menor pigmentación de la piel, pérdida de tono muscular, cambios degenerativos en el riñón, pulmón e hígado, aumento en el metabolismo basal, alteraciones en la permeabilidad de las membranas celulares, trastornos en el balance de agua, aumento en la susceptibilidad a las infecciones, cambios en el electroencefalograma y el electrocardiograma. Estas manifestaciones desaparecen al proporcionar de un 2 a un 5% de las necesidades energéticas/día con ácidos grasos esenciales, especialmente ácido linoleico y linolénico.^{26,35}

El colesterol y los ácidos grasos poliinsaturados AGPI (PUFA del inglés: fatty acid polyunsaturated) como el ácido araquidónico (20:4 Ω -6) y el DHA (22:6 Ω -3) se encuentran presentes sólo en alimentos de origen animal, y por tanto ricos en Phe. La dieta del fenilcetonúrico es pobre en colesterol y AGPI, por tanto tiene bajos niveles séricos de colesterol y un patrón normal de lipoproteínas, pues dependen casi exclusivamente de la síntesis endógena de AGPI_s a partir de precursores de 18 carbonos, ácido linoleico (18:2 Ω -6) y ácido α -linolénico (18:3 Ω -3) y en ellos hay disminución de niveles de AGPI_s (DHA) en plasma y glóbulos rojos.

Cuando los fenilcetonúricos son suplementados con una mezcla balanceada de AGPI_s, el nivel circulante de DHA mejora, sin modificaciones en los niveles de ácido araquidónico, con un efecto positivo sobre la función visual (investigada por medio de la técnica de potenciales evocados) como fue expresado anteriormente.

El desarrollo físico, psíquico y de integración social de niñas y niños desde su nacimiento, depende de la maduración estructurofuncional cerebral alcanzada durante los primeros años de vida. La mielogénesis se desarrolla en los primeros tres años de vida y durante este período se establecen múltiples relaciones funcionales sinápticas (dendrodendríticas, dendrosomáticas y dendroaxónicas), de ellas perdurarán solo aquellas que permitan una mejor función, con la desaparición progresiva de otras, lo que

posibilita una mejor integración funcional cerebral (fenómeno de encefalización). El hecho de que se establezcan y perduren interrelaciones funcionales sinápticas más eficientes, depende de manera particularmente importante, del ambiente nutrimental del entorno de las neuronas y de las particularidades metabólicas de las mismas.^{89,90}

Los ácidos grasos de la serie Ω 3 son esenciales para la formación de membranas celulares, particularmente en cerebro y retina. Se sabe también que tienen un papel funcional importante en las neuronas y receptores retinianos, en las sinapsis interneuronales, en la transmisión del impulso nervioso, en el desarrollo de movimientos finos y habilidades. Los ácidos grasos saturados e insaturados han sido considerados componentes importantes en la provisión de la energía necesaria para el mantenimiento del metabolismo celular, la actividad física y el crecimiento. El hecho de que algunos de ellos sean además ácidos grasos esenciales y que sirvan de precursores de los eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), ha aumentado el interés por su estudio.⁹¹

La leche materna tiene una cantidad balanceada de ácidos grasos esenciales de las series Ω 6 y Ω 3. El balance entre estas dos series es fundamental para la formación de los derivados de cadena larga (> 18 carbonos) de los ácidos grasos esenciales.⁹² El fenilcetonúrico tiene limitada la ingestión de leche materna en dependencia de la tolerancia individual a la Phe.

3.7. La FNC en relación con los oligoelementos:

Hay estudios sobre el estado nutricional de los oligoelementos en la FNC donde se ha encontrado disminución significativa del selenio plasmático y eritrocitario. Se han reportado carencia de otros oligoelementos pero no tan evidentes como en el caso del selenio.⁹³

Los niños con FNC son alimentados con un bajo aporte de proteína natural (entre 2 y 18 g al día en correspondencia a su sexo, edad, peso y niveles séricos de Phe) y los sustitutos proteicos industriales son suplementados de manera variable de un producto con vitaminas, minerales y oligoelementos. Así los productos PKU no contienen selenio, tampoco lo contienen los productos de la SHS.⁹⁴

Es evidente que las principales fuentes dietéticas de selenio son los alimentos prohibidos en la FNC: mariscos, vísceras, otras carnes y algunos granos y semillas, más depende la presencia de este elemento en los productos vegetales de la cantidad del mismo presente en el suelo. Algunos vegetales y frutas también contienen cantidades considerables de selenio, se consideran como buenas fuentes el vinagre de cidra, las especias, la acelga y el nabo; y como fuente regular (entre el 5 y el 10%) la berza, col, zanahoria, zumo de uvas y el jugo de naranja. Es necesario por tanto, velar por la variabilidad de la dieta del fenilcetonúrico en cuanto a la diversidad de los vegetales a ingerir.

También se ha encontrado que unido a la carencia de selenio, existe una disminución de la Glutación Peroxidasa (GSH), enzima selenio dependiente del plasma y de los eritrocitos, con un consiguiente aumento de dos marcadores de la peroxidación lipídica: el malonildialdehído (MDA) de los tejidos, plasma y orina; y la hidroxiperoxidasas orgánicas (HPO); ambos indican una disminución de la capacidad antioxidante del organismo, y por tanto un aumento del estrés oxidativo, lo que incrementa el daño neurológico.⁹⁵

En la revisión realizada no se pudo comprobar la existencia de manifestaciones clínicas en los niños con FNC tratados, debido a carencias de selenio, lo que no niega la existencia de efectos nocivos a mediano y largo plazo, por peroxidación lipídica excesiva, no obstante, debe suplementarse con selenio a niños con FNC mediante aporte específico en tabletas de polivitaminas con minerales y oligoelementos, hasta tanto los productores de hidrolizados de aa suplementen directamente los mismos. También deben seleccionarse en la dieta aquellos vegetales y frutas que más contenido de selenio presenten. De aquí la importancia de un SANM definido sobre la base de la naturaleza y particularidades de la enfermedad al cual será dirigido.

3.8. Aspectos históricos de la enfermedad en Cuba.

Antes del triunfo de la Revolución en 1959 el estudio de los ECM no era objetivo de la Salud Pública pues no era prioridad dentro de los problemas de salud y solo de interés puntual por algunos médicos notables.

Después del triunfo de la Revolución la atención médica de enfermos discapacitados mejoró de manera notable y entre ellos comenzó la preocupación por los ECM. Dentro de este grupo de enfermedades, la FNC se situó en un lugar de interés prioritario y así en los inicios de la década del 80, en el Dpto. de Genética Médica del ISCM "Victoria de Girón" de La Habana conducido por un grupo de científicos presididos por los Drs. Luís Heredero y Bárbara Barrios, se iniciaron los intentos de realizar el pesquisaje, que luego alcanzó la cobertura nacional cuando se generalizó en 1986, mediante la utilización del método microbiológico de Guthrie.^{8,9.}

En Cuba desde esa época la FNC se diagnostica por pesquisaje neonatal masivo, gracias al Programa Nacional de Genética Médica, incluido en aquel entonces, dentro del Programa de Tecnología Avanzada.^{96,97,98} Otros casos, nacidos antes de iniciar el Programa de pesquisaje, fueron captados tardíamente, con cierto grado de daño neurológico, por búsquedas realizadas en instituciones para débiles mentales o en servicios (salas y consultas) de neuropediatria.^{99,100.}

Antes de la generalización del pesquisaje se documentó un primer diagnóstico por la presencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad en curso, en una niña de 14 meses, a cargo del Profesor neuropediatra Dr. Diez Betancourt, 1973, en el Hospital "Ángel Arturo Aballí", de Ciudad de La Habana.¹⁰¹

Desde esa fecha hasta el momento de iniciar este trabajo en Diciembre del 2002 se habían diagnosticado 54 casos de FNC, en todo el país (24 F y 30 M).^{102,103} En los trabajos realizados por la autora para esta tesis se constata hasta Noviembre del 2006, una población de 66 fenilcetonúricos en el país, 27 del sexo femenino y 39 del sexo masculino, distribuidos en diferentes provincias.

La tecnología médica avanzó en el país y se crearon las condiciones para un sistema de pesquisaje neonatal basado en el SUMA del Centro de Inmunoensayo el cual cubrió el 100% del territorio nacional a través de la década del 2000, donde se destacaron

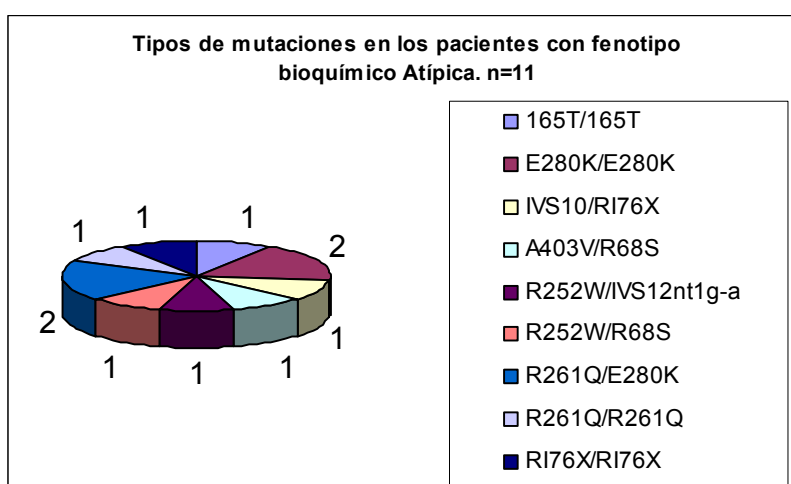
científicos como los Dres. José L Fdez Yiero, Fidel Bencomo y Martha Sonia Robaina entre otros.¹⁰⁴

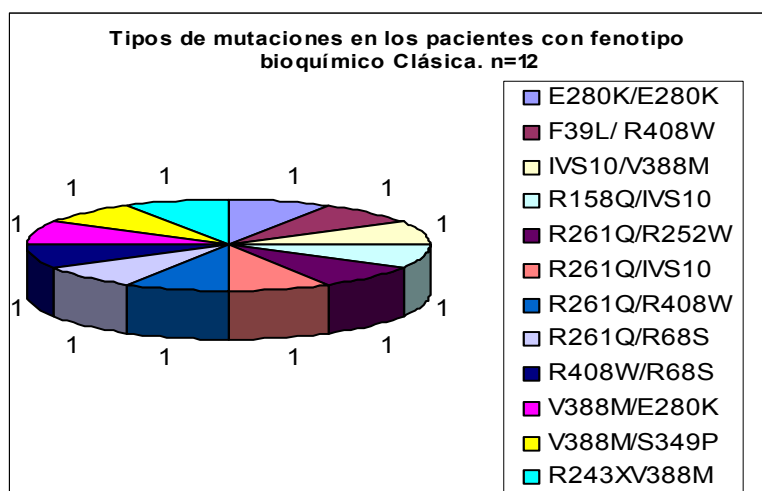
Todos los individuos diagnosticados en el país eran remitidos al Hospital Pediátrico de Centro Habana, para confirmar el diagnóstico, concluir el estudio e indicarles el tratamiento y seguimiento. Años después, se creó un subcentro de atención y seguimiento en el Hospital Pediátrico de Holguín. En estos dos centros se mantuvo centralizada la asistencia de los pacientes hasta el año 2003, a un nivel terciario de atención y con una programación mensual de consultas.

A partir de ese momento se inició un proceso de descentralización a consultas provinciales mediante la aplicación del Plan de Medidas (Anexo 5) que se propone con este trabajo, para que se hiciera posible un SANM a estos enfermos y una atención integral que involucra la medicina comunitaria dando participación al médico de familia y a su GBT.

En la década del 2000 se inician trabajos para realizar estudio molecular a los pacientes cubanos, destacándose los investigadores Enna Gutiérrez y Ricardo Gutiérrez.^{11,12} Ambos investigadores realizaron estudio molecular de un grupo de pacientes y determinaron las mutaciones causantes del trastorno en este grupo. Se muestra a continuación representación gráfica de lo encontrado por dichos autores:

Gráficas confeccionadas con los resultados de los estudios moleculares realizados por Enna Gutiérrez y col.

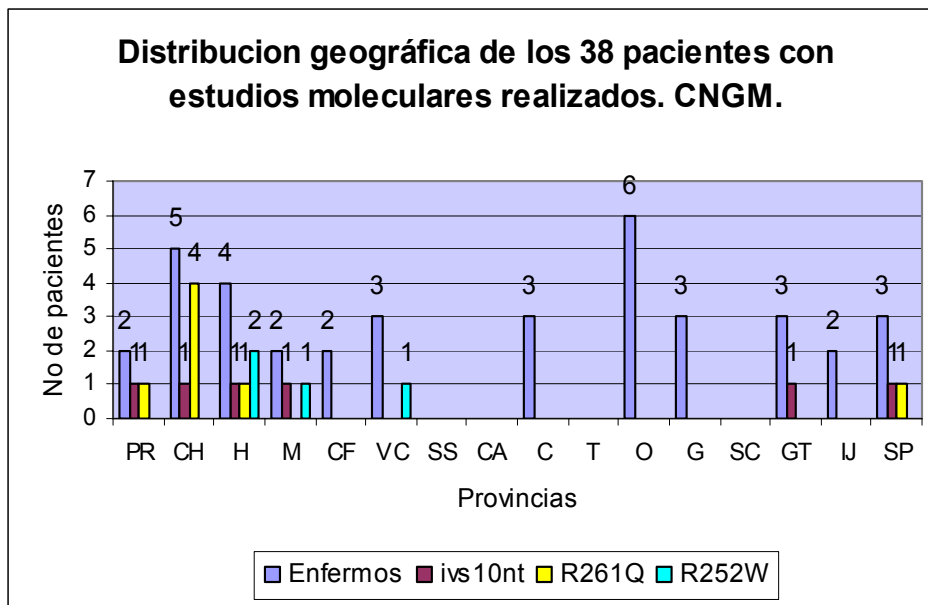




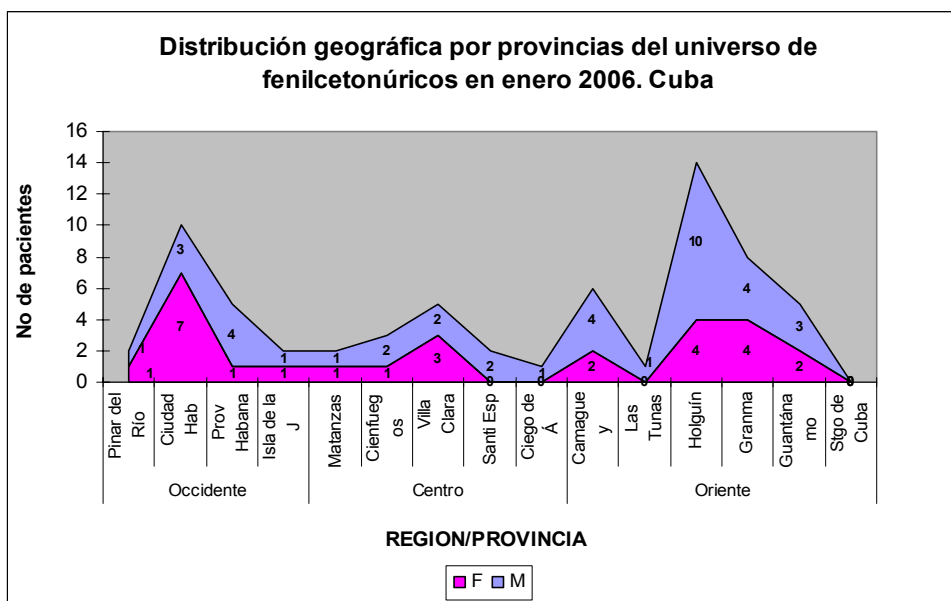
En otro de los trabajos de los últimos 5 años de CNGM en relación al tema, se montó y validó un método por HPLC en fase reversa con detección directa por fluorescencia para la cuantificación simultánea en suero de Phe y Tyr. El método se aplica en el diagnóstico confirmatorio y diferencial de las Hiperfenilalaninemias desde Junio del 2010, debido a que los niveles de Phe y la relación Phe/Tyr son los dos criterios más empleados para realizar el diagnóstico y clasificación de las Hiperfenilalaninemias. [Puntos de corte en suero para el diagnóstico confirmatorio de las Hiperfenilalaninemias por el método de HPLC en la población cubana: Phe: 4 mg/dL (240 μ M) y Phe/Tyr: > 2].¹⁰⁵

El CNGM continúa trabajando en este sentido con el estudio de un total de 38 pacientes de diferentes partes del país. Para la identificación de las mutaciones ivs10nt-11g-a, R261Q y R252W se usó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y posterior digestión enzimática con las enzimas de restricción Dde I, Hinf I y Ava I, respectivamente. Las frecuencias relativas de las mutaciones en los 38 pacientes estudiados fueron: ivs10nt-11g-a, (15,8%), R261Q (13,4%) y R252W (5,8%).¹⁰⁵ A continuación se presenta la distribución geográfica de los casos estudiados por el CNGM en comparación con la distribución del universo de fenilcetonúricos del país registrados en los controles de este trabajo, donde se puede observar las proporciones similares y correspondientes entre la existencia y los casos estudiados.

Gráficas comparativas de la distribución geográfica de los pacientes



Fuente: Información del CNGM



Fuente: Investigación realizada para esta tesis.

En relación al seguimiento de los casos, fue tarea desde un inicio del Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos (INHA) con la figura del Dr. John Gay y la Dietista María del Carmen Tomil y posteriormente con la Dra. Astrea Damiani. La adquisición y/o existencia de alimentos básicos y complementarios en la dieta del fenilcetonúrico ha estado siempre a cargo del MINSAP. Los primeros hidrolizados de aa en el mundo fueron el Berlofén (de la Rep. Dem. Alemana), el Lofenalac (de la Mead Johnson) y el Nofelan (de la Polfa de Polonia). Posteriormente apareció el Tetraphen (de Rusia) y el Phenilfree (de la Mead Johnson), totalmente exentos de Phe.^{22,23,106} En estos momentos existen en el mercado los productos de la línea PKU (de Milupa-Nutricia) y los productos SHS (de Ross Laboratori) que también son libres de Phe.

En Cuba cuando se inició el seguimiento clínico de los pacientes diagnosticados por el Programa Nacional de Genética en el año 1986, el producto que se importó como hidrolizado de proteínas fue el llamado Berlofén con características organolépticas poco aceptadas. Posteriormente entró al país el producto Phenylfree de similares características. En años posteriores comenzó a importarse productos de la firma comercial “Milupa”, especializada en productos dietéticos para regímenes especiales, y de ellos los de la línea PKU específica para esta enfermedad y con mejores características organolépticas que los anteriores, los que son entregados a los pacientes desde hace algunos años para llevar a efecto su tratamiento, obteniendo con ellos muy buena aceptación. Existen otras firmas comerciales en el mundo como la SHS que produce también productos para regímenes especiales como este y son los llamados XPAnalog, XPMaxamaid y XPMaxamum. A todos estos productos es a lo que se llama la Dieta Básica del fenilcetonúrico y se les suministran gratuitamente a todos los pacientes en Cuba con un promedio de 4 a 5 unidades (500g) per cápita mensuales para el caso de las Milupa y llega a ser de 6 a 8 unidades en el caso de las SHS.

Para complementar la dieta básica se le prescribe en el Dietario Médico Nacional del MINSAP, como aseguramiento alimentario un suministro especial de alimentos a través del MINCIN, con carácter vitalicio. En esta dieta se les oferta productos alimenticios que les son permitidos para su régimen y a precios módicos.¹⁰⁷

En el mercado internacional existen otros productos alimenticios industrializados con características específicas para fenilcetonúricos, por su bajísimo contenido proteico (o apteicos) y casi exentos de Phe. Entre ellos la firma Milupa produce pastas

(espaguetis y similares), barras energéticas, sorbetos, galleta, que son de agradable sabor y presentación, ayudando grandemente a la variabilidad de la dieta del paciente, reportando gran beneficio psico-emocional a los mismos y sus familiares.¹⁰⁸

La harina de semilla de algarrobo del Mediterraneo se utiliza para la elaboración de dulces y pastas por su bajo contenido en proteínas. Esta harina es importada en Cuba ya que no es posible usar del algarrobo que crece en estas tierras (especie *Pithecolobium Saman*) pues presenta alto contenido de proteínas y además, hay estudios que plantean que posee efectos tóxicos por la presencia de un alcaloide.⁸²

De esta manera se garantiza no solo el tratamiento objetivo del defecto metabólico, sino también el tratamiento psicológico a pacientes y familiares, en una enfermedad que si bien no es de gran incidencia en este medio, está presente y antes del pesquisaje nacional aportaba aproximadamente el 2 % de los retrasos mentales institucionales.^{109 110}

4. MÉTODOS, PACIENTES y MATERIALES

4.1. MÉTODOS:

Este trabajo tiene un componente de investigación descriptiva retrospectiva, uno de innovación tecnológica, uno de investigación clínica/laboratorial prospectiva y uno de carácter innovador asistencial (ver Cuadro 2)

4.2. PACIENTES:

Como único criterio de inclusión fue padecer la enfermedad. Como único criterio de exclusión: el no consentimiento informado por parte del padre. La distribución de los enfermos según el sexo fue de 14 femeninos y 26 masculinos, por edades 14 tenían menos de 3 años, 5 estaban entre 3 y 10 años y 21 con más de 10 años y provincias de residencias 17 eran de provincias occidentales, 10 de provincias centrales y 27 de las orientales. La distribución de los enfermos según el sexo, las diferentes edades y provincias de residencias se observan en la Tabla 1.

Cuadro 2. Resumen de los procedimientos metodológicos del trabajo		
<i>Objetivos Específicos</i>	<i>Tareas</i>	<i>Tipo de Procederes</i>
1. Evaluar aspectos esenciales de la atención médica específica e integral de los enfermos fenilcetonúricos cubanos.	<p><i>A- Caracterización del universo de pacientes antes de la intervención.</i></p> <p><i>B- Análisis del <u>porcentaje de asistencia</u> a las consultas especializadas programadas</i></p> <p><i>C- Comportamiento de las <u>concentraciones de Phe en sangre</u> a través el tiempo.</i></p> <p><i>D- Análisis de aspectos relacionados con la atención en el lugar de residencia</i></p>	<p><i>Descriptivo retrospectivo</i></p> <p><i>Fuentes: HC de los pacientes y encuestas del "Estado de Opinión"</i></p>
2. Elaborar e implementar medidas sobre bases bioquímico/nutricionales/metabólicas que contribuyan a mejorar la atención médica específica e integral de los enfermos fenilcetonúricos cubanos:	<i>Desglosadas en los incisos A, B y C.</i>	<i>Desglosado en los incisos A, B y C.</i>
A. Elaborar e implementar los procedimientos para el adecuado control alimentario y nutrimental	<i>1/Seleccionar alimentos permitidos para fenilcetonúricos a partir de bases de datos de composición de alimentos disponibles y elaborar una tabla de composición aminoacídica adecuada a las particularidades de la</i>	Innovador tecnológico

<p>y un Manual para el manejo integral de los pacientes fenilcetonúricos cubanos.</p>	<p><i>alimentación en Cuba</i></p> <p>2/Adecuar la recomendaciones nutricionales de los niños cubanos a las particularidades de los fenilcetonúricos y elaborar con ello tablas de trabajo específicas.</p> <p>3/Diseñar un sistema de cálculo en Excel, para calcular patrones de dieta bajos en Phe en base a lo preparado en 1 y 2.</p> <p>4/Documentar el trabajo realizado y poner a disposición del colectivo de profesionales y técnicos responsables de la atención integral de los fenilcetonúricos, toda la metodología e instrumentos en forma de Manual.</p>	
<p>B. Implementar y evaluar el uso de una Emulsión de Aceite de Hígado de Tiburón como suplemento dietético de ácidos grasos poliinsaturados, rico en Ω 3, en enfermos fenilcetonúricos del país.</p>	<p><i>1/Realizar gestiones intersectoriales para la adquisición de una Emulsión de aceite de hígado de tiburón, producto del IIIA, para suplementar a los fenilcetonúricos con ácidos grasos poliinsaturados ricos en Ω 3.</i></p> <p>2/Seleccionar una muestra de la población de fenilcetonúricos y aplicarle el suplemento</p> <p>3/Evaluar algunos efectos bioquímicas y conductuales de la intervención</p>	<p>Prospectivo, clínico/laboratorial /experimental</p>
<p>C. Elaborar un Plan de Intervención que complemente los objetivos A y B con medidas organizativas para la atención integral de los fenilcetonúricos en Cuba y evaluar su impacto inicial.</p>	<p><i>1/Diseñar un Plan de Medidas de intervención con acciones de salud encaminadas a la capacitación de personal profesional y técnico, a la gerencia de grupos de trabajo provinciales y a la elaboración de un flujograma de acciones general para la atención integral descentralizada a los pacientes fenilcetonúricos del país, así como para la atención individual a cada caso a partir de su captación con carácter holístico y sistémico y resolviendo los aspectos débiles detectados en el objetivo 1.</i></p> <p>2/Evaluar el impacto inicial del Plan de Medidas de Intervención</p>	<p>Innovador asistencial</p>

Tabla 1. Descripción por sexo y distribución geográfica del universo de fenilcetonúricos.

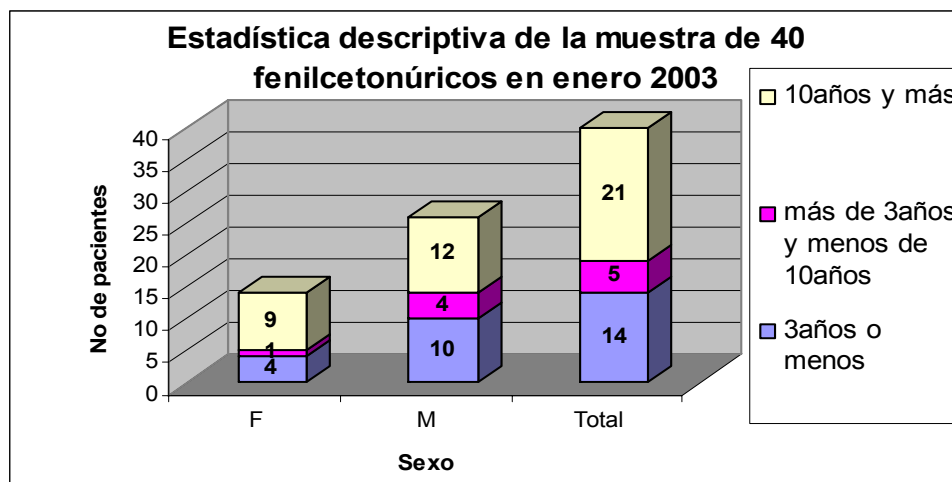
PROVINCIAS		F	M	TOTAL POR PROVINCIA	TOTAL POR REGIÓN
Occidente	Pinar del Río	0	1	1	17
	Ciudad Hab	6	4	10	
	Prov. Habana	1	4	5	
	Isla de la J	0	1	1	
Centro	Matanzas	1	0	1	10
	Cienfuegos	1	1	2	
	Villa Clara	3	1	4	
	Santi Esp	0	2	2	
	Ciego de Ávila	0	1	1	
Oriente	Camaguey	2	2	4	27
	Las Tunas	0	1	1	
	Holguín	4	9	13	
	Granma	4	2	6	
	Guantánamo	2	1	3	
	Sgto. de Cuba	0	0	0	
TOTAL		24	30	54	54*

Fuente: Datos de consultas, dic 2002

*menos 3 pacientes (2 emigrantes y 1 fallecido accidental)

En el año 2002 se inicio el presente trabajo, en ese momento el universo de pacientes fenilcetonúricos en el país era de 54 (Tabla 1), de los cuales se pierden 3 paciente (2 emigrantes y un fallecido accidental). De este total fue posible incluir en el estudio, al inicio, a 40 pacientes (Gráfico 1), los restantes si bien fueron atendidos según lo normado, por diferentes motivos no formaron parte de la muestra, fundamentalmente por inasistencia a las consultas especializadas.

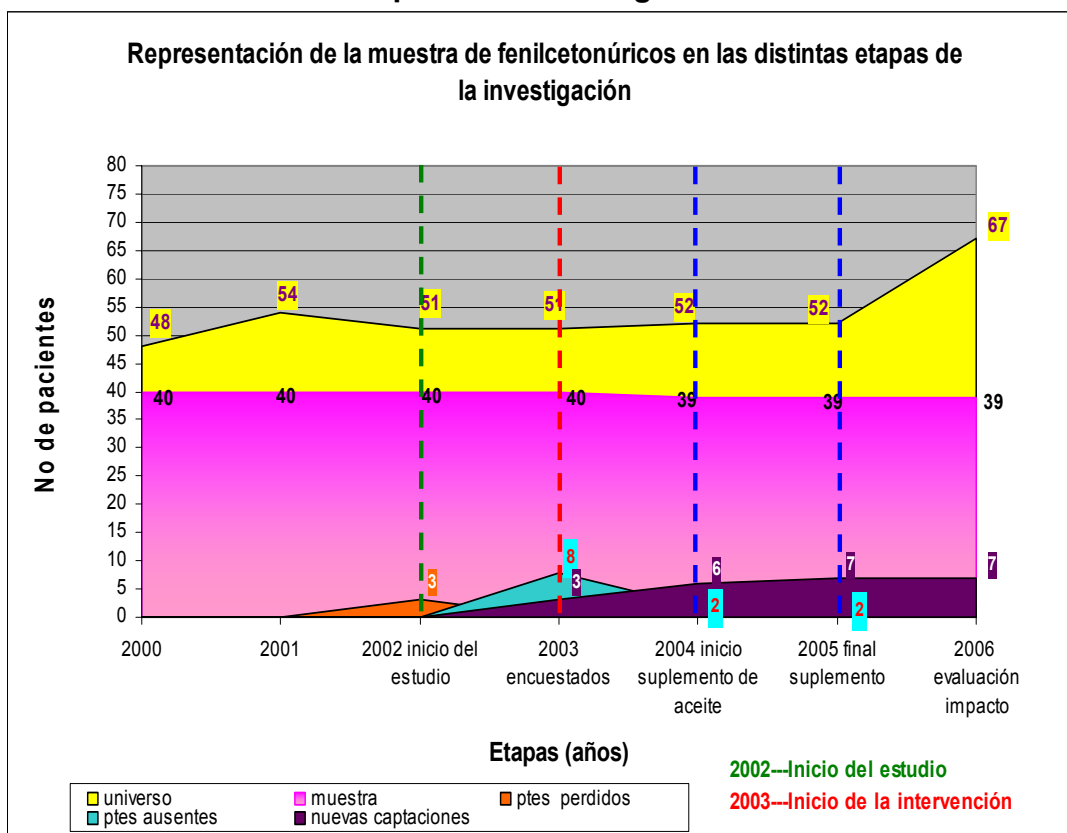
Gráfico 1: Estadística descriptiva (sexo y grupo etáreo) de la muestra de 40 fenilcetonúricos en enero 2003.



Esta muestra (40 pacientes: 78,4 % del total) es válida para el componente retrospectivo del estudio y para la evaluación prospectiva del impacto. Para la aplicación del suplemento de aceite de pescado con Ω 3 se incluyeron 39 de esos 40 iniciales (Gráfico 2). Abarca las edades comprendidas entre lactantes y los 32 años de edad y pacientes de las provincias de Holguín, Granma, Guantánamo, Camagüey, Las Tunas, Ciego de Ávila, Santi Espíritus, Villa Clara, Cienfuegos, Matanzas, Pinar del Río, La Habana, Ciudad Habana e Isla de la Juventud. Comprende ambos sexos en proporción equivalente a las del universo. (no se exploró Santiago de Cuba, por no tener fenilcetonúricos residentes).

El inicio de la aplicación del Plan de Medidas es el 2003 y la evaluación de su impacto fue a inicios del 2006. El inicio de la suplementación con el aceite fue en el 2004 y en el 2005 la evaluación laboratorial del resultado de dicha suplementación, después de un año de su inicio.

Gráfico 2: Representación de la muestra de fenilcetonúricos en las distintas etapas de la investigación.



En el primer componente de investigación se realizó un estudio de la atención que se brindaba a los enfermos fenilcetonúricos desde el momento de la generalización del pesquisaje en el país (año 1986) hasta el año 2003. Para ello se evaluaron indicadores de eficiencia en los servicios como el por ciento de asistencia a las consultas programadas para cada enfermo y también un indicador muy particular del control metabólico, como es los valores de la Phe sérica en cada paciente, en cuanto a su permanencia en el rango permisible (entre 2 y 8 mg/dL) (Cuadro 2, Objetivo 1). El segundo componente consistió en diseñar, promover e implementar medidas que contribuyeron a mejorar la atención integral de los enfermos fenilcetonúricos cubanos. (Ver Cuadro 2, Objetivo 2). Se desglosa a continuación.

4.3. OBJETIVO 1.

Para lograr el objetivo 1: Evaluar aspectos esenciales de la atención médica específica e integral de los enfermos fenilcetonúricos cubanos.

A. Esta exploración retrospectiva se fundamenta en la obtención de información, lo más precisa posible, acerca de aspectos sociodemográficos y clínicos útiles para una caracterización general de los pacientes como edad, sexo, CI y lugar de residencia.

Para el CI, los pacientes fueron evaluados por la Prueba de inteligencia de Weil porque puede ser aplicada a niños, adolescentes y adultos, independientemente del nivel cultural^{31,32} El Test de Weil presenta la siguiente clasificación:

COEFICIENTE	DIAGNÓSTICO
130	Muy Superior
121- 129	Superior
110 -120	Normal Alto
90 – 109	Normal
80 – 89	Normal Bajo
70 79	RMF
50 – 69	RML
25 – 49	RMM
0 - 24	RMP

B. Como elementos más relevantes para cumplir este objetivo esta la obtención y análisis de aspectos relacionados con la calidad de la asistencia médica para lograr una atención integral del enfermo fenilcetonúrico y detectar posibles fallas y deficiencias, o simplemente aspectos susceptibles de mejorarse a criterio de la autora, así se tomaron en consideración como elementos indicativos de la eficiencia en la atención y el seguimiento médico:

- ➡ El índice de asistencia de los enfermos a las consultas especializadas programadas para el seguimiento, a través del registro histórico de las mismas en las historias clínicas y se calculó dividiendo el total de asistencias entre el total de consultas programadas, multiplicadas por 100. Se clasificó el índice de asistencia a las consultas como se muestra en el Cuadro 4:

Cuadro 4. Índice de asistencia a consultas programadas. Categoría evaluativas.	
Índice de asistencia a consultas programadas	Categoría evaluativas*
De 90 a 100 %	Buena
De 80 a 89 %	Regular
Igual o Menos de 79 %	Mala

*A criterio de la autora

- ➔ El comportamiento de las concentraciones séricas de Phe en el tiempo, a través de la evolución histórica de la enfermedad, en cada uno de los enfermos explorados. Fue tomado retrospectivamente de las historias clínicas el número de controles séricos y los valores encontrados en cada uno de estos controles (mg/dL) desde el momento del diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha en que se hace el registro. Estos valores (mg/dL) fueron llevados a tarjetas de control individuales y posteriormente a una base de datos electrónica. Se confeccionaron gráficos individuales en relación con el tiempo (meses y años) de vida del enfermo, después del diagnóstico con el comportamiento de este parámetro. Estas concentraciones séricas se evaluaron atendiendo a las categorías de los valores de referencia de la literatura que se expresan en el Cuadro 5:

Cuadro 5. Concentraciones de Phe en sangre. Categorías evaluativas.	
Intervalos de valores de Phe en sangre	Categoría evaluativos*
< 2 mg/ dL	Bajo
De 2 a 8 mg/dL	Permitido
más de 8 mg/dL	Alto

*A criterios de expertos^{21, 10, 23}

C. Además de estos dos parámetros, se exploró el “Estado de opinión” (Anexo 7) de los propios enfermos (si era posible) y/o familiares, así como de líderes de salud y de la comunidad (112 personas en total) mediante encuestas. Con dichas encuestas se investigó en las 13 provincias la participación y el funcionamiento de los niveles primario y secundario de atención en salud, en relación con el control y atención a los enfermos, a través de conversatorios con los padres o tutores, visitas a los hogares, búsqueda de satisfacción de necesidades psico-emocionales y socio-económicas existentes en relación al entorno de los enfermos, conversatorios con médicos y enfermeras de la familia, intercambios de opiniones con representantes del Programa de Atención Materno Infantil (PAMI) provincial, representantes de comercio y gobierno de las localidades donde viven los enfermos.

En relación con las encuestas del “Estado de opinión” se consideró (a criterio de la autora) que si solo menos del 70% de las preguntas formuladas eran satisfactorias, el resultado valorativo era de MALO.

4.4. OBJETIVO 2.

Para lograr el objetivo 2: Elaborar e implementar medidas sobre bases bioquímico/nutricionales/metabólicas que contribuyan a mejorar la atención médica específica e integral de los enfermos fenilcetonúricos cubanos.

(Este objetivo se subdivide en tres subobjetivos A, B y C)

2A. Elaborar e implementar los procedimientos para el adecuado control alimentario-nutricional y metabólico, recogidos en un Manual para el manejo integral de los pacientes fenilcetonúricos cubanos.

Para crear instrumentos, procedimientos y programas, necesarios para el control alimentario-nutricional de los enfermos y uniformar su manejo en todo el país, se tomaron las Recomendaciones Nutricionales para la población cubana de 0 a 19 años²⁸ y se tuvo en cuenta las necesidades particulares de los enfermos fenilcetonúricos. A partir de estas Recomendaciones se hicieron los ajustes necesarios, basados en los principios que rigen la dietoterapéutica de los fenilcetonúricos a nivel internacional.^{10,23,27} Esto se sustenta en que:

- ✓ Las necesidades de los enfermos fenilcetonúricos son normales en cuanto a energía, carbohidratos, grasas, vitaminas, minerales y oligoelementos. También son normales las necesidades totales de proteínas, a razón de 1,5 a 2,0 g/kg/día. Sólo es necesario limitar el aa Phe y su ingesta se controla según la tolerancia individual, pero debe tomarse en consideración que ningún individuo debe ingerir menos de 10 mg de Phe por kg al día. La Tyr se convierte en un aa esencial para ellos, y la misma debe ser administrada (de 100-200 mg/kg/día). La Phe constituye, en promedio, entre el 2,5 y el 5% de toda proteína natural.
- ✓ Realizar monitoreo frecuente de los niveles séricos de Phe y ajustar la dieta hasta que se normalicen.

- ✓ El aporte proteico de la dieta se obtiene empleando una mezcla de alimentos naturales con contenido bajo de Phe y del hidrolizado de aa de origen industrial. Esta mezcla debe ser administrada durante las 24 horas, en 3 o 4 tomas.
- ✓ El producto industrial de hidrolizados de aa aporta entre 75 y 90 % de las necesidades proteicas diarias (de nitrógeno aminoacídico), que sumado con la proteína de origen natural constituyen el 100% de dichas necesidades. Para el cálculo de la Proteína Total requerida se empleó el algoritmo siguiente:

$$\text{Prot. Total} = \text{Prot. Natural} + \text{Prot. del Producto (libre de Phe)}$$

Y para la recomendación, se tomó como base las propuestas por la FAO/OMS/IUNS²⁹³⁵, de un 8 a 10 % (equivalente a 2,0 y 2,5 g/kg/día) de las necesidades totales de energía como sugieren para poblaciones que ingieren proteínas de buena calidad. No se tomaron las recomendaciones actuales para la población cubana de un 12%, pues estas fueron establecidas tomando en consideración que la proteína ingerida era una mezcla de proteínas de diferentes niveles de calidad o valor biológico, sobre la base de la consideración anterior.

- ✓ Una vez establecidas las recomendaciones de consumo de proteína total según las indicadas a la población general, se procedió según los niveles de Phe en sangre que posea el paciente, a distribuir las recomendaciones de gramos diarios de proteína natural y de proteína del producto industrial, así como las cantidades de Phe (mg) diarias permisibles (Cuadro 6).

Cuadro 6. Distribución porcentual de la variedad de aporte proteico dentro de la proteína total/día, según niveles de Phe en sangre.		
NIVELES SÉRICOS DE Phe* (en el paciente)	FUENTES DE PROTEÍNAS DE LA DIETA**	
	Proteína Natural	Proteína del Producto industrial
< 2 mg/dL	20- 25%	75- <80%
entre 2 y 8 mg/dL	15- <20%	80- <85%
> 8 mg/dL	10- <15%	85- 90%

*Los valores de Phe sérica pueden expresarse en $\mu\text{mol/L}$: ($60 \mu\text{mol/L} = 1 \text{ mg/dL}$).

**A criterio de expertos ^{22,23,23,27}

Para los fenilcetonúricos, el mayor aporte de proteínas/día proviene del producto industrial hidrolizado de aa, que constituye para ellos el equivalente de una proteína de alto valor biológico, se comporta como una “proteína de alta calidad” y casi completa para el fenilcetonúrico que tiene elevado en sangre los niveles de Phe, a pesar de que dicho producto no contiene este aa. No es una proteína de alta calidad para un

individuo no fenilcetonúrico que sí necesita ingerir obligadamente dicho aa. Además, el producto industrial está enriquecido con Tyr, aa que pudiera estar deficiente en el fenilcetonúrico si no se le ofrece en la dieta en cantidades suficientes, pues en ellos este aa se convierte en esencial por tener su síntesis bloqueada a partir de la Phe.

La energía y la grasa recomendada se calcularon igual que para el resto de la población cubana de igual edad, sexo y peso. Los carbohidratos se obtuvieron por diferencia, es decir, acorde a la energía restante después de calcular la correspondiente a las proteínas y las grasas. Por último, tomando en consideración las particularidades de la composición del producto industrial, se calculó la cantidad de gramos de polvo del mismo, según el tipo comercial, para cubrir las necesidades de proteína a partir de esta fuente. A partir de estos principios se realizaron los cálculos pertinentes para establecer las Recomendaciones Nutricionales específicas para fenilcetonúricos cubanos (Anexo 1) y para facilitar el cálculo de las dietas en la práctica, estos resultados se presentaron en forma de Tablas de Trabajo (tres femenina y tres masculinos)

Como otra innovación se elaboró una Tabla de Composición Aminoacídica de alimentos (Anexo 2) y se incluyó en la base de datos de un sistema automatizado de evaluación de consumo de alimentos (Sistema automatizado "CERES", INHA, 1998)¹¹¹¹¹², así, el mismo permite el cálculo del aporte nutricional de las dietas de los fenilcetonúricos y su contenido en aa esenciales. Finalmente el programa obtenido que se le llamó por su autor CERES PLUS (INHA, 2006).

Esta Tabla se logró sobre la base de una revisión analítica de tablas de composición de alimentos existentes en el Centro de Información del INHA^{113,114,115116,117}, pertenecientes a la región del Caribe y Centro América y se tomó el contenido de aa de los alimentos seleccionados. Debido a que el sistema "CERES" contiene alimentos elaborados con recetas típicas de la cocina cubana, se realizaron los cálculos según proporciones de alimentos genéricos incluidos en los platos elaborados para conocer las cantidades de aa por cada 100 gramos de estos platos típicos. De esta forma se enriqueció la base de datos del mencionado sistema con un total de 508 alimentos y/o platos. Se incluyeron además las formulaciones de los productos industriales dietéticos para este régimen especial de alimentación (de la FNC) de distintas marcas comerciales¹¹⁸, para que dicho sistema pueda ser utilizado en la evaluación del consumo aminoacídico de los fenilcetonúricos, incluso con los productos industriales.

También se diseña un instrumento de cálculo para elaborar los patrones de dieta llamado Método Rápido en hoja de cálculo en Microsoft EXCEL: FENILRAP (Anexo 3) que permite planificarlos de forma automatizada, acorde a las necesidades nutricionales individuales, estimadas según las Recomendaciones Nutricionales para fenilcetonúricos (Anexo 1), en correspondencia con su edad, sexo, peso y niveles séricos de Phe.

Se propuso un Flujograma de Acciones (Anexo 4) que optimiza y garantiza la vía para la prescripción del SANM adecuado, con el empleo de todos los instrumentos elaborados y con la dinámica de acciones aquí propuesta.

Se elaboró un Manual (Anexo 6) dirigido a la prescripción y aplicación adecuada del SANM y medidas para una atención integral de los fenilcetonúricos en Cuba, que consta de tres capítulos debidamente interrelacionados, diseñados especialmente para un nivel profesional, por lo que para su mejor comprensión resulta conveniente que el lector posea algunos conocimientos básicos de nutrición. Contiene ejemplos prácticos de cálculo de dietas con el empleo de suplementos alimentarios y de alimentos funcionales.

Para mayor organización del trabajo de dietología y facilitar los cálculos dietéticos en la práctica asistencial se desarrollaron otros instrumentos de trabajo. Como nuevo proceder en el país para los fenilcetonúricos, se aplica la técnica de Encuesta Dietética de consumo por Registro de Tres Días (Anexo 8: Modelaje de consulta), que debe llenar la madre o tutor del paciente antes de la extracción de la muestra de sangre para la determinación de los niveles séricos de Phe, como sugieren muchos autores.^{21,22,24}

Para la aplicación de este instrumento las madres o tutores fueron previamente entrenados en la recogida de la información, por la autora o por las dietistas participantes (después de iniciada la descentralización, año 2003). Los modelos de encuestas son entregados a las madres en la consulta mensual precedente, con la orientación de que la misma debe ser llenada durante los 3 días previos a la obtención de la muestra de sangre y entregados en el centro médico-asistencial el día de dicha extracción. En los casos en que la muestra de sangre se obtiene fuera de la provincia Ciudad de La Habana, debe ser enviada en condiciones adecuadas de preservación al laboratorio de bioquímica con la encuesta dietética correspondiente. Las encuestas son evaluadas por dietistas o nutricionistas entrenadas (a partir de la descentralización) en el procesamiento de la información recogida, para lo cual se utiliza el Sistema

automatizado CERES PLUS ya mencionado, con la Tabla de Composición Aminoacídica de los alimentos incorporada en su base de datos.

La ingesta de Phe de cada enfermo es comparada con el nivel de Phe sérica y se estima así el grado de tolerancia individual, es decir, si el individuo admite una mayor o menor sobrecarga de Phe en la dieta, según mantenga la concentración sérica de Phe en el intervalo de permisibilidad para un buen control metabólico del enfermo. La determinación de Phe en sangre se realiza por el método modificado de Mc Caman y Robins (1962).¹¹⁹ Este proceso se realiza en uno a tres días para poder reajustar el patrón de alimentación (por el FENILRAP) en el menor tiempo posible y ser entregado un menú (impreso y corregido) a la madre o tutor, el día de la consulta.

Con el propósito de organizar el desarrollo del trabajo en la consulta y mejorar su eficiencia, eficacia y grado de satisfacción, se elaboraron otros instrumentos auxiliares (Anexo 8. Modelaje de consulta) como es uno para el vaciamiento de la información recogida en la consulta Hoja de dietoterapia, otro para la prescripción del menú, Modelo para Menú de 24 horas acorde a las necesidades del enfermo, que facilita la prescripción de un menú en correspondencia con el Patrón alimentario. Se confeccionó una Tabla de Intercambio de porciones de alimentos que constituye la base de datos que sustenta al FENILRAP y que además es usada para ser entregada a las madres y/o tutores en la consulta, para que puedan variar el ejemplo de menú que se les prescribe. Se confeccionaron Tablas informativas con las porciones de referencia de algunas recetas culinarias utilizadas por los enfermos fenilcetonúricos y con las preparaciones dietéticas especiales permitidas en su alimentación, para mejorar la comprensión por parte de la madre y/o tutor del enfermo, del régimen dietético prescrito.

2B. Implementar y evaluar el uso de una Emulsión de Aceite de Hígado de Tiburón como suplemento dietético de ácidos grasos poliinsaturados, rico en Ω 3, en enfermos fenilcetonúricos del país.(ver Cuadro 2)

Se suministró aceite de pescado como suplemento de ácidos grasos de la serie Ω 3.

Diseño del estudio: Se condujo un ensayo clínico no-aleatorizado, prospectivo, apareado, con el enfermo antes de la intervención sirviendo a la vez de control y testigo. Asistieron a la consulta, de manera regular, en el período 2004-2005, 39 pacientes

(75% del total), de ambos sexos (14 F y 25 M), con edades entre 6 meses y 32 años, las mayorías escolares y adolescentes. Los padres/tutores del enfermo fueron informados de los objetivos y naturaleza del ensayo, y el carácter voluntario de la participación en él mismo, tanto para la suplementación con el aceite como para todas las intervenciones programadas en este proyecto. Una vez cumplido este requisito, los interesados firmaron la declaración de "Consentimiento informado" (Anexo 8. Modelaje de consulta), según las normas internacionales de bioética.

El ensayo contempló 2 cortes transversales, separados 12 meses uno del otro. En cada corte se obtuvo un perfil lipídico y valores de Hemoglobina. Las determinaciones bioquímicas se hicieron según los protocolos vigentes en el Servicio de Laboratorio Clínico.^{120,121} El estado conductual del enfermo FCN se determinó en cada corte, por el equipo de psicología, según la "Lista de chequeo de la conducta" (Anexo 9), que comprende 22 ítems relativos a trastornos conductuales. Cada ítem se califica por separado desde "Ausente" (puntaje = 0) hasta "Extremadamente grave" (puntaje = 4). El puntaje total se estableció de la suma de los puntajes asignados en cada ítem. La actividad conductual se calificó como "No Hiperactiva" (Suma de los puntajes = 0) hasta "Gravemente hiperactiva" (Suma de los puntajes = 88). La presencia de hiperactividad conductual se diagnosticó si el puntaje total asignado al enfermo FCN fue mayor de 55.^{122,123}

Los enfermos fueron también sujetos de evaluación del estado nutricional a la inclusión en el estudio, de acuerdo con las pautas y recomendaciones existentes.¹²⁴

MATERIALES: [Suplemento nutricional]: La emulsión saborizada de aceite de hígado de tiburón empleada como fuente de ácidos grasos Ω 3 fue formulada y producida por el Instituto de Investigaciones de la Industria Alimentaria (IIIA) de La Habana (Cuba). Según los estudios de bromatología analítica, cada cucharada de 15 mL de la emulsión aporta 380 miligramos de AGPI, de ellos: EPA (20:5): 9.2mg; y DHA (22:6): 33.6mg; respectivamente. Los detalles de la formulación de la emulsión saborizada de aceite de hígado de tiburón se muestran en el Anexo 10.

Intervención nutricional: La emulsión saborizada de aceite de hígado de tiburón se administró al enfermo en dosis tales que aseguraran el ingreso de las cantidades requeridas de ácidos grasos Ω 3 prescritas en las Recomendaciones Nutricionales Diarias para la población cubana mayor de 2 años²⁸. Las Dosis para la administración de

la emulsión saborizada de aceite de hígado de tiburón según el sexo y la edad del enfermo, se muestran en los Anexo 11.

Otras intervenciones: A la inclusión en el estudio, y desde un año antes, producto del Plan de Medidas y como parte de los trabajos realizados por la autora en este tema de investigación, se le prescribió a cada enfermo con FCN un régimen alimentario según las recomendaciones y pautas descritas en el método del Objetivo 2A, que garantizaban un aporte adecuado de energía y macronutrientes. Los ingresos dietéticos fueron suplementados con hidrolizados de aa libres de Phe (MILUPA, SHS, Inglaterra)^{22,23,27}.

Seguimiento dietético y nutricional: El enfermo con FCN, junto con su padre/tutor/custodio, fue seguido mensualmente en la consulta habilitada a tales fines, desde la inclusión en el ensayo, hasta la conclusión del mismo. En cada consulta, un médico-nutriólogo condujo un formulario estructurado para evaluar el cumplimiento de la suplementación con la emulsión. Se entregaron en cada consulta los frascos contentivos de la emulsión suficientes para 30 días, hasta el siguiente encuentro. También se registró el estado corriente de los ingresos dietéticos del enfermo FCN según Registros de tres días de alimentación (Anexo 8: Modelaje de consulta) como se describió en el método del Objetivo 2A

Procesamiento de datos y análisis estadístico-matemático de los resultados: Las características sociodemográficas, clínicas, bioquímicas y conductuales del se vaciaron en formularios creados *ad hoc*, y se ingresaron en un contenedor digital creado con EXCEL[®] 7.0 para OFFICE[®] de WINDOWS[®] (Microsoft, Redmond, Virginia, EEUU). El programa de cómputo STATISTIC[®] (Statistica, Philadelphia, EEUU) se empleó en el análisis estadístico-matemático de los resultados del ensayo.

Las variables de respuesta del ensayo se redujeron mediante estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar) y agregación (porcentajes), según fuera necesario, y se dicotomizaron según las pautas existentes¹²⁵. La existencia de diferencias *post-hoc* entre las variables de respuesta se evaluó mediante el test “t” de Student para medias apareadas.¹²⁶ Los cambios en la proporción de valores anómalos de la variable de respuesta se evaluaron mediante el test de McNemar para observaciones apareadas. Se consideró que la suplementación con ácidos grasos Ω 3 fue beneficiosa si aminoró una conducta previamente hiperactiva, no estructurada, del

enfermo y produjo incremento de los valores de Hemoglobina; causó disminución de los Triglicéridos séricos; y resultó en una reducción de la LDL-Colesterol y la VLDL-Colesterol; con un aumento concomitante de la HDL-Colesterol. Se tomó $\alpha=0.05$ como estadísticamente significativo. Las variables cuantitativas se analizaron por el Software STATISTIC Electronic y se les aplicó la Prueba de los Signos, no paramétrica, útil para este tipo de variable cuantitativa y de distribución no normal¹²⁶. Se tomó $\alpha= 0,05$ y el intervalo de confianza de 95%.

Cuadro 7. Operacionalización de variables para el Objetivo 2B.

Variab les	Tipo	Magnitud	Valores Normales* (Rangos de Referencia)	
Conducta hiperactiva	cualitativa	si o no	a criterio del equipo de psicología	
Hb (sangre entera con EDTA)	cuantitativa	g/L	<ul style="list-style-type: none"> • de 0 a 1 año- de 10 a 11,5 • de 1 a 5 años- de 11 a 12,5 • 6 a 12 años - de 11,5 a 15,5 • 13 a 19 años- de 12 a 16 • 19 años y más de 12 a 15 	
Colesterol total	cuantitativa	mmol/L	de 4,00 a 5,18	
HDL-c (de 0 a 14 años) (suero o plasma con EDTA)	cuantitativa	mmol/L	Varones y Hembras 0,78 a 1,68	
LDL-c	cuantitativa	mmol/L	Hasta 0,36	
VLDL-c	cuantitativa	mmol/L	Hasta 0,31	
Triglicéridos (suero después de 12 horas de ayuno)	cuantitativa	mmol/L	Varones 0,31 a 1,08	Hembras 0,35 a 1,14

***Fuente:** INCAP. OPS. Nutrición Clínica. Curso de Educación a Distancia. Unidad No 4. Dislipoproteinemias.¹²⁷

2C. Elaborar un “Plan de Medidas” de intervención que complemente los objetivos A y B, con aspectos organizativos para la atención integral de los fenilcetonúricos en Cuba y evaluar su impacto inicial.

Sobre la base de los resultados obtenidos en el Objetivo 1 se elabora y propone un Plan de Medidas dirigidas a mejorar la calidad de la atención integral del fenilcetonúrico, con la participación de los diferentes niveles de atención de salud y de otras organizaciones sociales e instancias del gobierno y con la aplicación del conjunto de instrumentos y métodos desarrollados como parte de este trabajo y contando con las fortalezas del

Sistema de Salud de Cuba. Para evaluar el impacto inicial del Plan de Medidas se definen los siguientes aspectos:

- **Mejoramiento de la atención médica:** Elevación de los índices de asistencia a las consultas de los fenilcetonúricos, aumento de la calidad de dichas consultas a través del cumplimiento (medido por encuestas) de las pautas de las mismas, incremento de la integralidad de la atención y el cumplimiento de la descentralización (medido por las encuestas), más el mejoramiento de los indicadores objetivos de control de la enfermedad (Phe en sangre).
- **Mejoramiento de la calidad de vida del fenilcetonúrico:** Mejoramiento de los parámetros hematológicos (Phe, Lipidograma, hemoglobina) y parámetros psicomotores como la hiperactividad (medido por psicología). Disminución de la movilización de los enfermos fuera de provincia para las consultas periódicas, medido por el cumplimiento de la descentralización de las consultas.

Análisis estadísticos para evaluar impacto de las medidas.^{128,129,130}

Para evaluar el efecto de la “intervención” o Plan de Medidas se calculó para cada sujeto estudiado, antes y después de la intervención, las siguientes variables:

1. **Dif1:** Diferencia entre el porcentaje de asistencia a consultas después de la intervención y antes ($Dif1 = \%AsistenciaDespues - \%AsistenciaAntes$). Valores mayoritariamente positivos indicarían mayor accesibilidad al Plan.
2. **Dif3:** Diferencia entre el % de valores dentro del rango normal de Phe en sangre, después y antes de la intervención. Igual a la variable anterior, valores mas positivos indican mejor desempeño del Plan de Medidas.
3. **Razón:** Es el cociente de la desviación estándar (DE) de las determinaciones antes de la intervención con respecto a la calculada posterior a la intervención.

$$\text{Razón} = \frac{DE.antes}{DE.despues}$$

El que esta razón sea mayor que 1 para la mayor parte de los sujetos sería indicador de que aumenta la estabilidad de las determinaciones para cada uno.

Resultados asociados a **DIF1**, **DIF3** y **Razón**.

Material y métodos (estadísticos)

- Análisis exploratorio de datos
- Prueba t para muestras pareadas

- Intervalos de confianza para la media según las metodologías clásicas y la asociada a un método computacional intensivo (Bootstrap).

Software: Sistema R.

Cuando procedía se aplicó la Prueba de los Signos

4.5. ASPECTOS BIOETICOS:

Toda investigación que involucra sujetos humanos, debe ser conducida de acuerdo con los cuatro principios bioéticos generales que son: Autonomía, Beneficencia, No maleficencia y Justicia. Los documentos relevantes tenidos en cuenta son:

- ✓ La Declaración de Helsinki.
- ✓ CIOMS: Guías de Ética Internacionales para investigaciones biomédicas que involucran sujetos humanos.
- ✓ WHO, ICH: Organización Mundial de la Salud y el Comité de Armonización Internacional: establecen las guías para las Buenas Prácticas Clínicas, las Guías Operacionales para los Comités de Ética, los puntos a considerar acorde a los proyectos específicos, entre otros.

Se manejó adecuadamente el principio del Consentimiento Informado y muy especialmente en este grupo de pacientes discapacitados, donde no siempre tienen la autonomía para decidir por ellos mismos y se requiere sin excusas la autorización de padres y/o tutores. También se atendió de manera prioritaria la privacidad de la información de cada paciente y el uso correcto de la información obtenida. De manera especial se enfatiza que el presente trabajo tiene valor bioético adicional al ser el requisito básico de carácter científico-médico para el programa de detección precoz de esta discapacidad molecular, pues de no contarse con un tratamiento médico-científico adecuado no sería ético pesquisar su existencia.

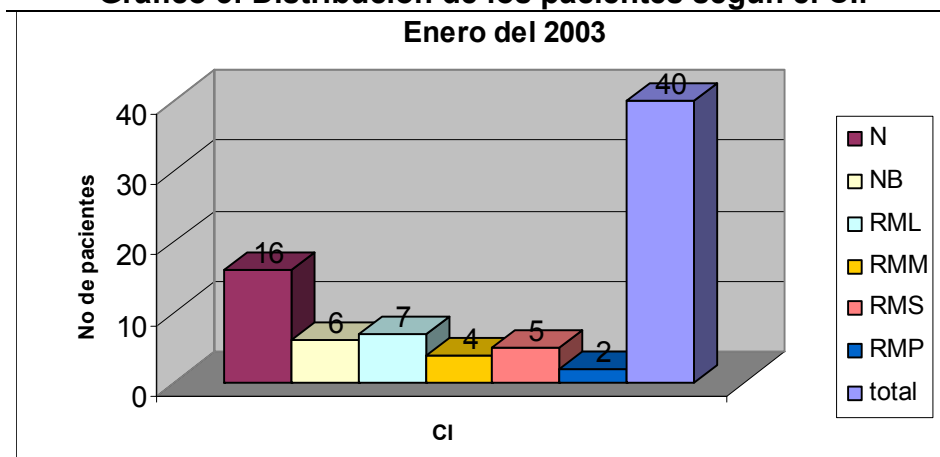
5. RESULTADOS y DISCUSIÓN

5.1. OBJETIVO 1.

En relación con el objetivo 1: Evaluar aspectos esenciales de la atención médica específica e integral de los enfermos fenilcetonúricos cubanos.

El tratamiento de la FNC es esencialmente de tipo alimentario-nutricional, al igual que el de muchos otros ECM, no obstante el paciente debe ser manejado con una concepción holística y objeto de una intervención multidisciplinaria y con integralidad de los servicios médicos, de lo contrario no es posible que se cumpla a cabalidad el tratamiento alimentario nutricional en los lugares de residencia. Por tal motivo para obtener mayores evidencias de la calidad de la atención que recibían los pacientes se inició un programa de visitas a todas las provincias a partir del año 2003, se visitaron los domicilios y se obtuvo una muestra de 40 fenilcetonúricos de diferentes sexos y edades (ver en Método: Gráfico 1) y se caracterizaron a través de sus historias clínicas, donde se corroboró el índice de asistencia (%) a las consultas programadas en los mencionados centros de referencia nacional, a través de los años transcurridos a partir de su captación, además de las fluctuaciones en el valor de las concentraciones séricas de Phe (mg/dL) a través del tiempo. La muestra también se caracterizó según el CI tomado de las historias clínicas para lograr más clara visión de su situación de salud.

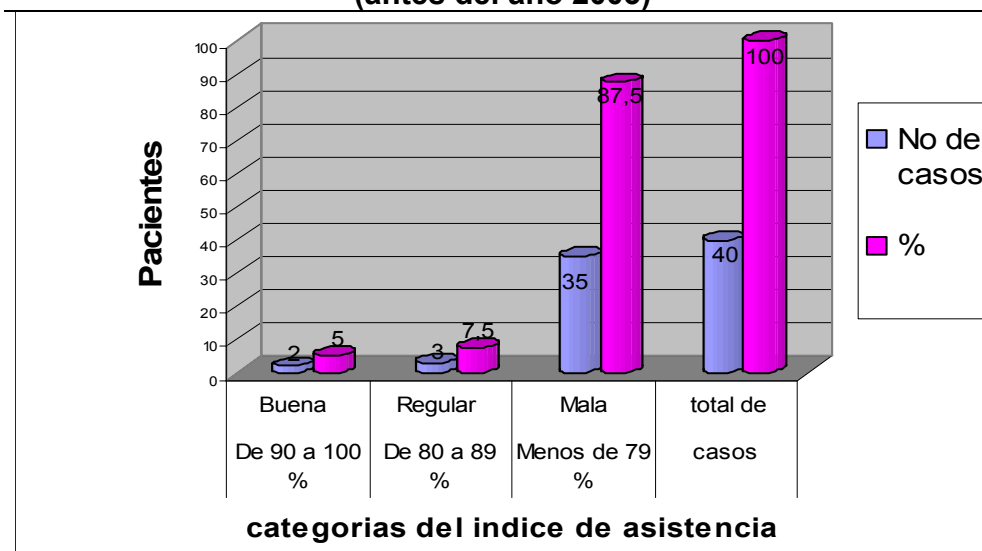
Gráfico 3: Distribución de los pacientes según el CI.



Se observó que 22/40 pacientes presentaban CI normal o normal bajo, el resto (18/40) presentaban algún grado de retraso mental. (Gráfico 3)

En los 40 pacientes [78,4% del universo de pacientes del país] en los que se estudió el índice de asistencia a consultas, durante el transcurso de sus vidas, desde el diagnóstico de su enfermedad hasta enero del 2003, se encontró que en un 7,5% (3 pacientes) fue Regular y en un 87,5% (35 ptes) fue Malo, es decir solo 5% (2 pacientes) de los enfermos tuvieron un índice de asistencia Bueno (Gráfico 4).

Gráfico 4: Índice de asistencia a consultas en 40 enfermos fenilcetonúricos (antes del año 2003)



Al analizar las posibles causas determinantes de estos resultados se encontró que los 35 enfermos con menor índice de asistencias (menos de 80% de asistencia) eran en su mayoría (25/35) los residentes en los lugares más alejados del centro asistencial especializado de referencia nacional, donde recibían su atención (Pediátrico de Centro Habana) (TABLA 2)

ÍNDICE DE ASISTENCIA A CONSULTAS PROGRAMADAS %	PACIENTES		No de pacientes según LUGAR DE RESIDENCIA	
	No	%	Ciudad Habana y Provincia Habana	otras provincias
mayor o igual a 90 (Bueno)	2	5,0	2	0
mayor o igual de 80 y hasta 89 (Regular)	3	7,5	3	0
menor de 80 (Malo)	35	87,5	10	25
total	40	100,0	15 37,5%	25 62,5%

FUENTE: Datos de consultas de fenilcetonúricos. Enero 2003

De los 15 pacientes de las provincias occidentales, 5 mostraron mejor índice de asistencia y por tanto mejor control en los niveles séricos de Phe, tanto en el número de controles hechos como en los valores séricos de la Phe en dichos controles, como se muestra más adelante. Los 25 pacientes de las provincias alejadas de la consulta de referencia de Ciudad de La Habana tenían menor porcentaje de asistencia (menos de 80%) y por tanto menor número de controles séricos, así como también niveles más elevados de Phe en cada uno de dichos controles.

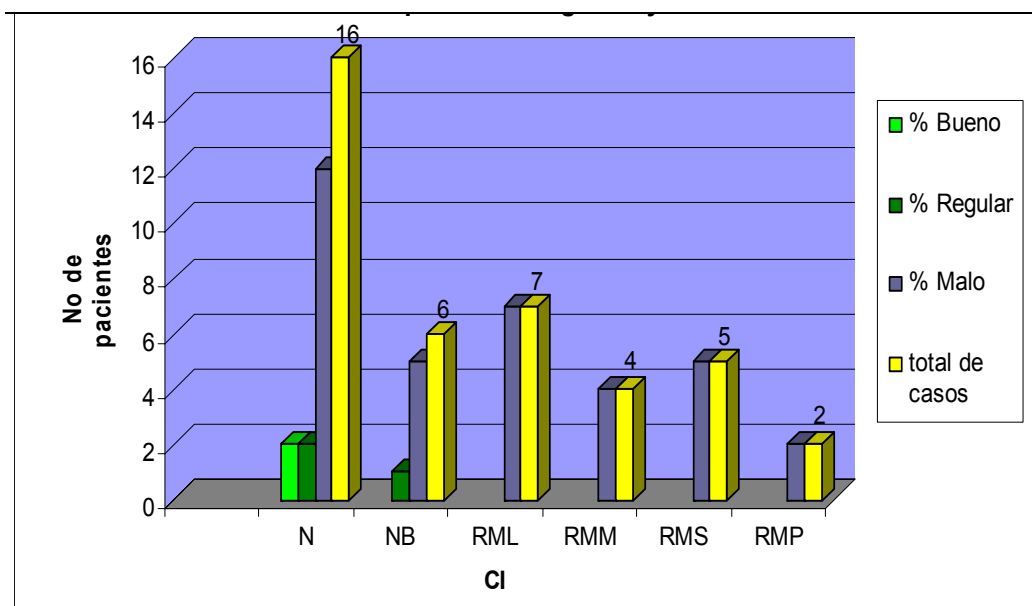
En la TABLA 3 se relacionan los valores históricos de las concentraciones de Phe en el suero con el índice de asistencia a las consultas programadas. En esta se aprecia que en la misma medida en que disminuye los valores del índice de asistencia a las consultas (menos del 80%), aumenta el número de enfermos cuyos valores séricos de Phe en el tiempo no se encuentran dentro del intervalo permisible de concentraciones de Phe (27 pacientes de 40).

Tabla 3. Número de controles de Phe sérica y sus intervalos de permisibilidad			
Índice de asistencia (igual a No de controles de Phe) %	Total de casos	Según valores de Phe en los controles	
		<u>Intervalo Permitidos</u> Entre 2 y 8 mg/dL	<u>Intervalos no permitidos</u> Menor de 2 mg/dL y mayor de 8 mg/dL
mayor o igual a 90	2	2	0
mayor o igual de 80 hasta 89	3	1	2
menor de 80	35	8	27
Total de casos	40 (100%)	11 (27,5%)	29 (72,5%)

FUENTE: Datos de consultas de fenilcetonúricos. Enero 2003

También llama la atención que todos los pacientes con un índice de asistencias de más de 90% (Bueno) tienen un CI Normal y que los pacientes con índice de asistencia Regular (entre 80 y 89 %) tienen CI Normal o Normal Bajo. La totalidad de los pacientes con algún grado de RM tuvieron un índice de asistencia de menos de un 80 % (Malo). (Gráfico 5)

Gráfico 5: No. de pacientes según CI y el % de asistencia



En las visitas de control/investigación realizadas a las diferentes provincias, a partir del año 2003 hasta el 2006, en los lugares de residencia de los enfermos, se procuró información a través de una Encuestas del Estado de Opinión (Anexo 7) relacionada con la atención integral a los enfermos, con un total de 112 encuestas (hechas a los padres y/o tutores y mediante conversatorios y entrevistas a diferentes líderes de salud y de la comunidad). De estas, la totalidad tenían menos de un 70% de respuesta positiva. Con ellas se pudo obtener la siguiente información: (este aspecto que se resume cualitativamente aparecerá cuantificado y comparado más adelante, en la evaluación del impacto del Plan de Medidas)

1. No existían consultas provinciales de atención a fenilcetonúricos a excepción de la provincia de Holguín. En las provincias orientales no se garantizaba la asistencia mensual a las consultas especializadas que se realizaban en Holguín como subcentro de referencia regional.
2. No se controlaba y ni supervisaba en las áreas de salud aspectos de importancia en el seguimiento de estos casos, para lograr una buena evolución, como son:
 - 2.1 Cumplimiento de la dieta en el hogar.
 - 2.2 Cumplimiento de la oferta de alimentos como parte de la dieta médica del MINCIN, que indica el Dietario Nacional del MINSAP.
 - 2.3 Cumplimiento de la oferta de maicena, dextrosa y lactosa anhidras necesarias para la preparación de la “Fórmula Láctea” que deben consumir los enfermos.
 - 2.4 Cumplimiento del plan de estimulación temprana al neurodesarrollo y/o rehabilitación.
 - 2.5 Seguimiento especializado e integral a las féminas fenilcetonúricas en edad reproductiva por el riesgo de Síndrome de FNC Materna.
 - 2.6 Apoyo psicológico al paciente y la familia.
 - 2.7 Apoyo socio-económico al núcleo familiar por parte de Trabajo Social (MINSAP) y del Departamento de Asistencia y Seguridad Social (MINTRABS).
 - 2.8 Correcta vinculación de cada caso, según sus posibilidades intelectuales, al sistema de educación, ya sea en educación normal o especial.
 - 2.9 Garantía del envío de las muestras de suero para determinar niveles séricos de Phe, a los centro de diagnóstico, con fines de seguimiento.
 - 2.10 Garantía del transporte para los pacientes que deben asistir a consultas con una frecuencia mensual.
3. Insuficiente capacitación de los profesionales de las áreas de salud con relación a la enfermedad y su tratamiento, así como en relación con otros errores congénitos del metabolismo.

Se pudo constatar, a través de las encuestas, poca participación de las instancias provinciales de salud en el seguimiento de los enfermos y muy poca participación de los GBT de las áreas de salud. No funcionaban adecuadamente por la ausencia de integración y capacitación de sus miembros, falta de intercambio con los otros niveles de atención, con un preocupante grado de disociación entre la calidad de la atención y la prioridad que le concede a la misma la dirección del país, tanto de salud como del gobierno, lo que impide así el éxito de las tareas.

En consecuencia con las deficiencias encontradas, ninguna de las encuestas aplicadas en relación con el estado de opinión, obtuvo la calificación de BIEN.

Al finalizar las visitas de control y supervisión, se realizaron reuniones en cada provincia con los factores relacionados con el seguimiento directo de los enfermos por la parte de Salud Pública y con el resto de los sectores de la comunidad, con el fin de garantizar la intersectorialidad, que favorezca la disponibilidad de recursos locales para el beneficio de los enfermos.

Resumen de deficiencias detectadas en la atención a los fenilcetonúricos:

- 1] Los pacientes de todo el país, en 13 de las 14 provincias y del Municipio Especial, tenían que trasladarse hacia Ciudad de la Habana y Holguín como únicas provincias con consultas para fenilcetonúricos. Representa largas distancias de recorrido.
- 2] El índice de asistencia a las consultas fue preponderantemente malo [$<80\%$], sobre todo en los pacientes de las provincias sin consultas especializadas.
- 3] El 77,1% (27 de 35 ptes) de los pacientes con mal índice de asistencia a las consultas también mostró cifras de Phe en sangre fuera de control, también correlacionado con los pacientes de menor calidad de vida y afectación de su CI.
- 4] Incumplimiento de aspectos esenciales de parámetros de calidad de las consultas y de la atención integral al enfermo.
- 5] Deficiencias en la capacitación del personal responsable de esta atención médica.

5.2. OBJETIVO 2.

En relación con el objetivo 2: Elaborar e implementar medidas sobre bases bioquímico/nutricionales/metabólicas que contribuyan a mejorar la atención médica específica e integral de los enfermos fenilcetonúricos cubanos.

2.A. Elaborar e implementar los procedimientos para el adecuado control alimentario y nutrimental y un Manual para el manejo integral de los pacientes fenilcetonúricos cubanos.

Recomendaciones Nutricionales para fenilcetonúricos cubanos. (Anexo 1)

No existían antes del presente trabajo Recomendaciones Nutricionales para fenilcetonúricos cubanos, se usaban recomendaciones foráneas con los consecuentes riesgos y desajustes. Para la conformación de estas recomendaciones nutricionales se tomaron en consideración las recomendaciones de individuos normales de la población de pertenencia (población cubana de 0 a 19 años)²⁸, además de los objetivos de la dietoterapia en el fenilcetonúrico y que consisten en:

1. Aportar cantidades suficientes de Phe (aa esencial) para permitir un crecimiento y desarrollo normal.
2. Evitar niveles elevados en sangre de Phe para prevenir el retraso mental. Lograr y mantener un equilibrio bioquímico de la vía metabólica afectada.
3. Proporcionar una alimentación lo más balanceada y agradable posible (dentro de sus limitaciones) con la satisfacción de los aspectos hedónicos de la dieta como apoyo para el desarrollo psicoemocional y social del individuo y para una adecuada dinámica familiar.

Si el niño tiene peso adecuado para su edad y talla, se le indican las recomendaciones correspondientes que aparecen en las tablas, pero si su peso se corresponde con una mala nutrición por defecto o por exceso, se le indican recomendaciones nutricionales acorde a su peso ideal (el peso del 50 percentil del peso para la talla)¹²⁴ tratando de que lo alcance de una manera gradual.

Descripción del instrumento: las Tablas de trabajo 1A, 1B, 1C y 2A, 2B, 2C (Anexo 1) presentan las Recomendaciones Nutricionales Diarias para fenilcetonúricos cubanos, las 1A, 1B y 1C para masculino y las 2A, 2B y 2C para femenino, respectivamente.

Contienen las recomendaciones para el consumo diario de energía, proteínas, grasas, carbohidratos y de Phe, según la edad y el peso. En ellas se brindan todos los cálculos predeterminados para facilitar el trabajo a los médicos y dietistas en las consultas e ingresos, en el momento de la confección del “Patrón de dieta” requerido. La clasificación en A, B y C obedece a tres intervalos de concentraciones de Phe en el suero del enfermo, según los rangos permisibles a criterios de expertos:^{10,21,22,23,24} (como se refirió en METODO en el Cuadro 6)

- A. para niveles séricos menores de 2 mg/dL
- B. para niveles séricos de 2 a menor de 8 mg/dL
- C. para niveles séricos de 8 mg/dL y más.

En dependencia de estos niveles así será la cantidad de Proteína del Producto industrial (g) y de Proteína Natural (g) que será utilizada o brindada para satisfacer los requerimientos de Phe en la dieta. En relación con esto la Proteína Natural que se propone con respecto a la Proteína Total es de:

- En A. Proteína natural de 20 a 25 % de la Proteína total
- En B. Proteína natural de 15 a 20 % de la Proteína total
- En C. Proteína natural de 10 a 15 % de la Proteína total

En cada tabla se presenta la cantidad de Proteína Natural y de Proteína del Producto industrial en gramos, además para el caso de la segunda, su equivalencia en gramos de polvo y según el tipo o firma comercial de producto industrial a emplear.

Las tablas 1A, 1B, 1C son de color azul y corresponden con el sexo masculino para mejor identificación en la práctica y las tablas 2A, 2B, 2C son de color rosado y corresponden con el sexo femenino. A su vez cada tabla tiene tres matices del color , que indican los diferentes grupos etáricos como: lactantes (hasta 1 año de año de edad), preescolares y escolares hasta 10 años y adolescente de 11 a 19 años. La existencia de colores y matices diferentes facilita la selección de la tabla y renglón apropiado, así 1^{ero} el color rosado o azul en correspondencia con el sexo, 2^{do} los niveles séricos de Phe y 3^{ero} los matices del color permite la ubicación del individuo en cuestión según la edad. Esto hace su uso mucho más dinámico, con mayor grado de exactitud, disminuye las posibilidades de cometer errores, que en caso de ocurrir, traería como consecuencia la prescripción de un SANM inadecuado.

Tabla de composición aminoacídica de alimentos. (Anexo 2)

Se presenta la composición aminoacídica de un total de 508 alimentos (naturales y formulados), seleccionados y calculados como parte inicial de este trabajo. Esta tabla consta de 11 aa esenciales y sus cantidades se presentan en mg por cada 100 g del alimento en forma comestible, la cual se incorporó en la base de datos del Programa automatizado "CERES" y que aparece ahora como el "CERES PLUS"¹¹¹. Se incluyó la información de la composición aminoacídica de los productos dietéticos para regímenes especiales de diferentes productores para este tipo de ECM. El CERES PLUS ofrece, de esta forma, la información nutricional requerida para evaluar las dietas de los fenilcetonúricos (también podrá ser utilizado en la evaluación dietética de otras aminoacidopatías) y estimar la ingesta de Phe con mayor grado de exactitud.

FENILRAP [Software utilitario específico desarrollado para el presente trabajo] (Anexo 3).

Una vez caracterizado el estado metabólico del enfermo se está en condiciones de prescribir un "patrón de dieta" bajo en Phe, acorde a las particularidades de cada enfermo, para lo cual se utiliza el software utilitario creado en este trabajo con esta finalidad, llamado FENILRAP. Con el patrón elaborado en el FENILRAP se está en condiciones para diseñar un menú ejemplo, para entregar a la madre o tutor del enfermo el día de la consulta, que se prescribe en el modelo correspondiente, también ideado en este trabajo como elemento facilitador de la organización en el funcionamiento del servicio.

Flujograma de acciones para atención integral de fenilcetonúricos. (Anexo 4)

En el Flujograma de acciones se representa las acciones a realizar con cada enfermo durante el ingreso de la captación, donde actúan las diferentes disciplinas médicas hospitalarias que le da un carácter holístico a la atención médica. En esta se contempla las acciones necesarias para brindar el SANM, desde la realización de una evaluación del estado nutricional del paciente, tanto antropométrica como bioquímica, hasta la indicación de la alimentación con los alimentos naturales, los de origen industrial y el empleo de suplementos nutricionales. Refleja también la atención multidisciplinaria que incluye la competencia de la especialidad de psicología, neuroestimulación, fisiatría y trabajo social.

Manual dirigido a la prescripción y aplicación adecuada de un SANM y otras medidas para una atención integral de los enfermos fenilcetonúricos en Cuba. (Anexo 6)

Los procedimientos de dietología referentes a la confección del Patrón de dieta y los menús se describen en el Manual de Soporte Alimentario, Nutrimental y Metabólico del fenilcetonúrico en Cuba. Constituye uno de los elementos esenciales del apoyo a la capacitación de todo el personal implicado en la atención del fenilcetonúrico y la Guía más general para este propósito. La normalización del estudio y seguimiento de los fenilcetonúricos en el país que se plantea en este trabajo, es novedosa y comenzó a aplicarse a partir del año 2003, con un constante reajuste de los métodos en el transcurso de los últimos años y un perfeccionamiento de los mismos sobre la base de la práctica médica sistemática y especializada.

El Manual se confeccionó con el objetivo de acopiar información suficiente para la aplicación en el manejo integral de la FNC y ponerla al alcance de aquellos profesionales responsabilizados de la atención de este tipo de enfermo en el país. Todas las investigaciones realizadas en este trabajo, así como los resultados alcanzados con las mismas, aparecen en el Manual para garantizar que se norme y se difunda una metodología actualizada para brindar un soporte alimentario, nutrimental y el seguimiento integral de los fenilcetonúricos en Cuba, según los avances logrados en este campo en el mundo y la experiencia de la autora.

En Cuba se realizan esfuerzos para mejorar los medios diagnósticos de las enfermedades heredometabólicas, que cambiarán la evolución y consecuencias adversas psico-neurológicas y somáticas, de los enfermos con ECM del país. Con este Manual se espera contribuir al esfuerzo del Estado (a través del MINSAP) y los profesionales de la biomedicina e investigadores del país, que en el área del diagnóstico y pesquiasaje laboran intensamente, pues el mismo garantiza el tratamiento y seguimiento adecuado a los casos diagnosticados.

El Manual elaborado consta de tres capítulos:

Capítulo I. Bases bioquímicas y fisiopatológicas del tratamiento dietético de la FNC.

Capítulo II. Recomendaciones nutricionales y metodología para el control dietético.

Capítulo III. Control integral del enfermo fenilcetonúrico e impacto social.

El Capítulo I está dedicado a presentar un recordatorio de las bases bioquímicas y fisiopatológicas de los errores congénitos del metabolismo de los aa y en particular de la

Phe, así como el fundamento de las conductas dietoterapéuticas. El segundo capítulo contempla aspectos relacionados con la dietología y la aplicación de los conceptos básicos de la Nutrición en el tratamiento de este tipo de trastorno metabólico. Se exponen ejemplos concretos del cálculo de patrones de dietas para pacientes de diferentes edades y sexos. En el tercer capítulo se abordan cuestiones vinculadas a la concepción sistémica de la atención médica y el enfoque holístico en la asistencia al paciente. Se abordan aspectos tales como el trabajo de equipos multidisciplinarios de salud y la importancia de la intersectorialidad social en el logro de una asistencia médica integral y en camino a la excelencia.

Aplicación de la encuesta Dietética de Registro de Consumo de tres días. (Anexo 8).

Otros procederes e instrumentos de trabajo auxiliares fueron desarrollados con el propósito de lograr un mejor control dietético y metabólico, así como facilitar los cálculos dietéticos en el presente estudio y en la práctica asistencial. Se introduce así la Encuesta Dietética de Consumo por Registro de tres días, que se decidió aplicar mensual y con anterioridad a la extracción de la muestra de sangre en la que se determina la concentración de Phe sérica. Según este resultado se harán las adecuaciones pertinentes en la ingestión total del aa.

En el país no se realizaba tal procedimiento a pesar de ser recomendado por los servicios más prestigiosos y especializados en la atención a las dismetabolias, en el mundo, como son los existentes en el llamado primer mundo (EEUU., Canadá, Unión Europea, Noruega, Suecia, Dinamarca, Finlandia y Japón), donde la madre lo registra en el hogar y envía al centro de asistencia con la muestra de sangre respectiva.²⁴

Este tipo de registro posibilita tener información sobre las cantidades de Phe ingerida con mayor grado de exactitud, en las condiciones alimentarias reales del enfermo, lo cual resulta de gran importancia práctica para el establecimiento del grado de tolerancia a la Phe y la prescripción de un SANM mejor ajustado a la estructura metabólica del enfermo y tiene particular importancia en los períodos de desajuste metabólico condicionado por múltiples causas como estrés biológicos, psicológicos, e incluso para poner en evidencias la ingestión de productos alimenticios y/o farmacológicos con Phe encubierta.

La encuesta será llenada por la madre o tutor del paciente o por el propio enfermo si su edad y CI lo permite. Fue necesario impartir un adiestramiento previo para lograr un llenado correcto de las planillas.

Los datos del consumo se evalúan mediante el sistema "CERES PLUS", para conocer así, entre otros aspectos, la cantidad de Proteína Natural ingerida (gramos/24h) y las correspondientes cantidades de Phe y Tyr (mg) implícitas en dicha ingesta y evaluar el grado de adecuación de las ingestas a las necesidades del enfermo en cuanto a Energía, Proteínas, Grasa, Hidratos de carbono y Phe.

Se analiza la correspondencia existente entre la Phe ingerida y la Phe sérica determinada en la muestra de sangre. Con esto se conoce el cumplimiento o no de la dieta y también la tolerancia individual al aa. Esto último siempre ha de ser tomado en consideración en consecuencia con el hecho de que según sea el genotipo del enfermo, así será su estructura metabólica y según esta última, así será la significación de cada nutrimento en el metabolismo. Sobre la base de los resultados obtenidos se hacen las correcciones necesarias, lo que sin lugar a dudas constituye un factor de optimización del tratamiento.

Hoja de Dietoterapia (Anexo 8).

Recoge los datos de identidad del paciente con los niveles actuales de Phe sérica (mg/dL), sus recomendaciones nutricionales con la distribución porcentual energética, las necesidades de Phe (mg)/día, cantidades de proteína (g) a suministrar en forma de producto industrial hidrolizado de aa y de proteína natural, el tipo de producto industrial que se prescribe y su equivalente en gramos de polvo y la cantidad de agua en que se va a disolver. Es importante explicarle a la madre que el producto debe administrarse en tres o cuatro tomas, junto con las comidas más importantes, para cumplir con el principio de la complementariedad aminoacídica, ya que en estos pacientes las fuentes de proteína natural son de origen vegetal y el valor biológico de este tipo de proteínas está limitado por la escasa cantidad en que se encuentran algunos aa esenciales y por ello las proteínas deben complementarse en una misma comida para evitar la ausencia de determinados aa en la etapa de digestión y absorción del fenómeno alimentario y facilitar así una adecuada biodisponibilidad aminoacídica a nivel celular.

Menú de ejemplo (Anexo 8).

En esta Hoja del menú de 24 horas se expresa la comida del día, donde se desglosan las diferentes preparaciones culinarias a brindar en las distintas frecuencias diarias.

Tabla de Intercambio de porciones de referencia. (Anexo 8).

Se acompaña de la Tabla de Intercambio de porciones de referencias con los alimentos permitidos para este régimen especial de alimentación.

Hoja de Fórmula Láctea. (Anexo 8).

Se le entrega además la Hoja de Fórmula Láctea donde se expresan las cantidades de los componentes de la fórmula láctea a utilizar como sustituto de la leche en desayunos y meriendas,

Tablas Auxiliares de Conversión. (Anexo 8).

Permite la conversión a medidas caseras de los productos industriales a emplear, se presenta la conversión de gramos de proteínas del producto, a gramos de polvo y de este a medidas caseras. Se presenta una tabla para cada producto.

Resultados importantes de estos procedimientos son la optimización del tiempo dedicado a la aplicación del SANM requerido por cada enfermo, la exactitud de un aporte adecuado a las necesidades y que los encargados de la dieta, familiares y personal de salud sepan exactamente como proceder y por ende, la obtención de un mayor grado de precisión de las indicaciones energéticas y nutrimentales.

2.B. Implementar y evaluar el uso de una Emulsión de Aceite de Hígado de Tiburón como suplemento dietético de ácidos grasos poliinsaturados, rico en Ω 3, en enfermos fenilcetonúricos del país.

Este constituye el primer ensayo con un suplemento de ácidos grasos Ω 3 en enfermos FCN en Cuba. El ensayo se justificó ante la posibilidad de que el aporte de ácidos grasos Ω 3 en tales enfermos pudiera resultar en una mejoría de los signos de hiperactividad conductual, como se ha sugerido de los estudios similares conducidos en autistas.^{131,132} Con el fenilcetonúrico la atención se ha mantenido siempre centrada en el

balance del aa Phe^{22,23} y se ha descuidado el metabolismo lipídico, el cual constituye un aspecto esencial en el daño sobre el SN que recibe este tipo de pacientes.

La Emulsión de Aceite e Hígado de Tiburón saborizada, utilizada en estos pacientes, fue bien tolerada y aceptada. No se reportó reacción indeseable alguna, adjudicable al mismo. Se logró la administración de este suplemento de manera estable por 2 años y de forma gratuita, gracias a la cooperación de otros sectores sociales, en este caso del IIIA, lo que constituye expresión de la activación de los mecanismos de la intersectorialidad social en beneficio de los servicios médicos.

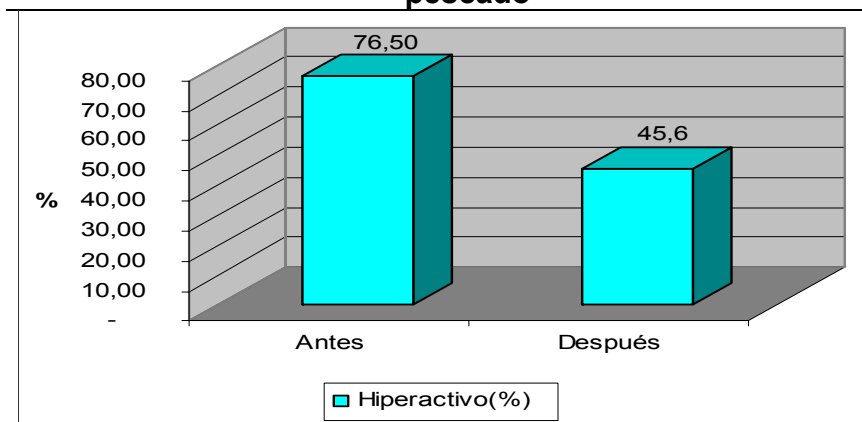
Análisis del aspecto conductual:

La leche materna tiene una cantidad balanceada de ácidos grasos esenciales de las series Ω 6 y Ω 3. El balance entre estas dos series es fundamental para la formación de los derivados de cadena larga (> 18 carbonos) de los ácidos grasos esenciales. Esta descrito que en niños lactados con leche materna o con fórmulas enriquecidas con DHA y EPA se ha observado una mejor agudeza visual y mejor capacidad para responder a la luz y asociado a una mejor habilidad cognitiva para integrar información. También se ha observado en ellos CI más elevados al igual que un mayor grado de desarrollo psico-motor, sobre todo, de la capacidad para integrar correctamente movimientos finos.^{133,134}

Hoy se sabe ampliamente que los ácidos grasos Ω 3 juegan un importante papel, no sólo en la prevención de enfermedades crónicas no trasmisibles, sino también en el crecimiento y desarrollo normal.^{135,136,137} Debe recordarse que en el fenilcetonúrico, en muchas ocasiones, se suprime la lactancia materna, lo cual los priva de estas ventajas.

El comportamiento conductual analizado antes y después de la administración de la Emulsión para este trabajo se presenta en el Gráfico 6. Se encontró que de forma cualitativa, en esta experiencia, las madres manifestaron que disminuyó la hiperactividad en sus hijos. En los casos de pacientes escolares, mejoró el aprovechamiento escolar y mejoró el aprendizaje. Un paciente adolescente manifestó haber tenido mejores resultados académicos posteriores al uso continuado, por más de 3 meses, del aceite.

Gráfico 6: Comparación del porcentaje de pacientes evaluados como hiperactivos entre antes y después de la suplementación con el aceite de pescado



Un estudio revisado, mostró que el suplemento de la fórmula con DHA y AAR (ácido araquidónico) desde el nacimiento hasta los cuatro meses de edad, dieron como resultado calificaciones de “resolución de problemas” más altas, a los 10 meses de edad, en el grupo suplementado.¹³⁸

Jacqueline Stordy sugiere que los problemas cognoscitivos, conductuales y motores de disléxicos puedan provenir en parte de las deficiencias de AGPI, sustancias críticas para el cerebro y retina.¹³⁹

Laura Stevens y colegas, informaron que los muchachos con desórdenes de déficit de la atención e hiperactivos (attention deficit hyperactivity disorder: ADHD) tenía significativamente más bajas concentraciones de ácidos grasos esenciales en su sangre que otros niños normales (controles).¹⁴⁰ Plantea que la dislexia y el ADHD es un factor de riesgo para la delincuencia, inadaptación social y fracaso de carrera. Un hallazgo que parece incluso ser verdad para los niños de ADHD sin los síntomas co-existentes de desorden de la conducta.

En un reciente artículo, Stevens y colegas sugieren que un subgrupo de niños hiperactivos que muestra señales físicas de deficiencia de AGPI, como el pelo seco, la micción frecuente, puede tener defectos metabólicos que le hacen difícil usar los ácidos grasos eficazmente. Su investigación muestra que los niños con ADHD y estos síntomas físicos, tienen bajo en plasma las proporciones de ciertos ácidos grasos y una proporción más alta de precursores metabólicos de estos ácidos grasos, sugiriendo que sus cuerpos no están procesando las sustancias precursoras eficazmente.

Una reciente revisión de la investigación por A. J. Richardson y B. K. Puri también hace pensar en un eslabón entre ADHD y los desórdenes del ácido grasos, estos autores sugieren que se investigue el uso de ácidos grasos como un tratamiento para ADHD y ellos plantean: -es relativamente una “caja fuerte” comparada a las intervenciones farmacológicas existentes.^{141,142}

En otro estudio este mismo autor concluye que en los pacientes con FNC, la suplementación de aceite de pez refuerza los niveles de Ω 3 y mejora las habilidades motoras.¹⁴³

Eileen Birch y colegas estudiaron a 56 infantes recién nacidos, dividiendo a los bebés en tres grupos. Un grupo recibió la fórmula infantil normal, mientras el segundo recibió una fórmula enriquecida con DHA y un tercero recibieron una fórmula enriquecida con DHA y el ácido AA. Al cabo del cuarto mes, todos los grupos se pusieron en la fórmula normal. Cuando los bebés tenían 18 meses de edad, los investigadores los evaluaron usando las Pruebas de Bayley de Desarrollo Infantil, una medida de desarrollo físico y mental. Bebés que habían recibido la fórmula que contiene DHA y AA durante sus primeros cuatro meses tenían un CI medio de 105.6, casi igual que el promedio de 106 en los bebés alimentados a pecho. Infantes que reciben la fórmula con sólo DHA obtuvieron un promedio de 102, mientras aquéllos que beben fórmula infantil normal obtuvieron 98, ligeramente debajo del promedio nacional de 100.¹⁴⁴

Joseph Hibbeln y colegas de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en Bethesda, estado norteamericano de Maryland analizaron los datos ofrecidos por 11 875 mujeres en relación con su consumo de pescado, además, se realizaron pruebas de capacidad mental de los niños de esas madres desde los seis meses hasta los ocho años de edad. Los expertos comprobaron que cuanto más pescado consumía la madre, mejores fueron los resultados de sus hijos en las pruebas de comportamiento y habilidades sociales, motricidad fina y comunicación.¹⁴⁵

Son varios los investigadores que aseguran que estos ácidos, en especial el DHA, se requiere para las etapas de la neurogénesis, tanto en la vida fetal como en la postnatal, así como que facilita la migración de las neuronas desde los espacios periventriculares hacia la periferia y por último aseguran, que el mismo es requerido en el proceso de sinaptogénesis.^{146,147}

Los mayores niveles de AGPI medidos en lactantes, se correlacionan con una mayor capacidad de aprendizaje y de concentración evaluados mediante test específicos aplicados meses después de finalizada la lactancia.¹⁴⁸ Algunos investigadores han propuesto que el adecuado aporte de AGPI durante el período perinatal puede tener repercusiones en la inteligencia y en la intelectualidad del individuo en su edad adulta, y también una menor morbilidad.¹⁴⁹

Los resultados reportados por el Amminger y colaboradores se refieren en la efectividad de la suplementación de aceite de pescado para reducir la hiperactividad en los niños con el autismo, el cual concluye haber obtenido buenos resultados.¹³¹

En consecuencia con lo planteado, cabe la interrogante de si la ingestión regular de las cantidades requeridas de DHA en los fenilcetonúricos, contribuye al mejoramiento de las funciones cerebrales.

Análisis de las variables hemoquímicas:

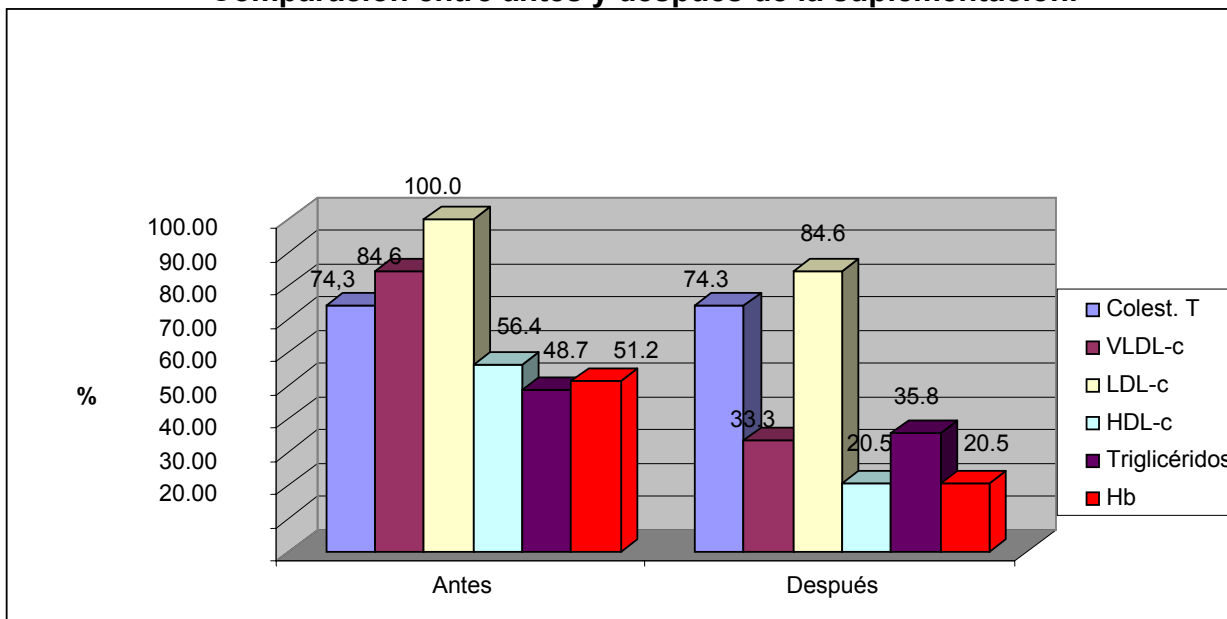
En relación con las variaciones encontradas en las variables bioquímicas, antes y después de la suplementación, se tiene que: después de la administración del aceite de pescado, los resultados reflejan una variación favorable en los niveles de la Hb y de los lípidos sanguíneos, en un porcentaje no despreciable de enfermos, es decir, se mejora el comportamiento de los valores de las variables hemoquímicas estudiadas, excepto para el colesterol total que queda igual en cuanto al total de casos con concentraciones séricas bajas.

En el Gráfico 7 se puede apreciar que un 31% de los pacientes mejoraron las cifras de Hb, es decir, disminuyó el número de pacientes con cifras bajas de Hb del 51,2 al 20,5%, además de que algunos de ellos mejoraron los perfiles lipídicos en sangre de la siguiente manera:

- **HDL-c** mejoró en el 36,0% de los casos,
- **LDL-c** en el 15,4%,
- **VLDL-c** en el 51,3% y
- **TG** en el 12,9%.

En el Colesterol total no se vieron cambios entre antes y después de la suplementación.

Gráfico 7: Evaluación hemoquímica de los pacientes fenilcetonúricos. Comparación entre antes y después de la suplementación.

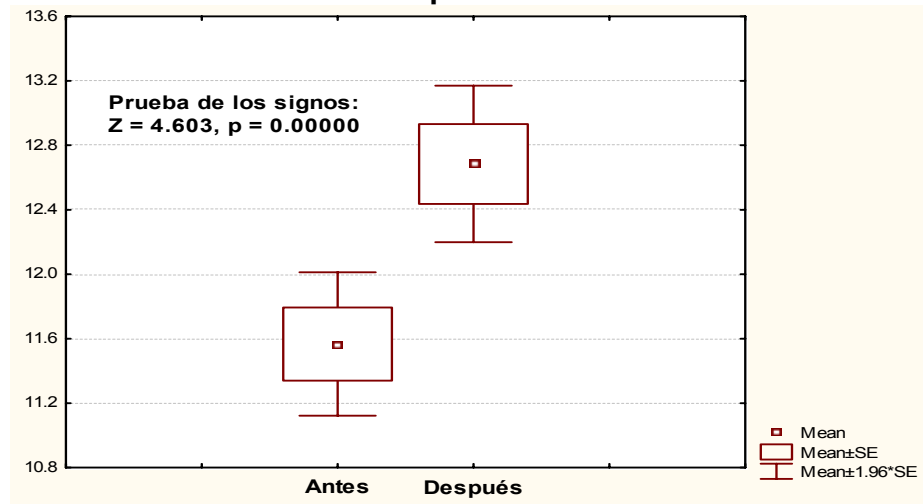


En un trabajo de Agostino y colaboradores (1995), el observó una disminución de triglicéridos y un aumento de AGPI $\Omega 3$ en el plasma de fenilcetonúricos suplementados con el aceite del pez durante 6 meses¹⁵⁰.

En otro trabajo del mismo autor (1998) encontró concentraciones del ácido araquidónico bajas en el plasma en fenilcetonúricos, cuyo estado está en correlación con su administración dietética pobre en fuentes de origen animal. Estos resultados sugieren que el consumo bajo de grasas animales pueda contribuir para modular la producción de derivados eicosanoides del ácido araquidónico.¹⁵¹

Como ya se dijo, en el trabajo aquí presentado disminuyó el número de pacientes con cifras bajas de Hb y además, en cuanto al intervalo de valores de Hb detectado, varió de 11-12,1 al de 12,2-13,1 g/L con diferencia significativa, $p < 0.05$. (Gráfico 7).

Gráfico 8: Hemoglobina antes y después de la administración de aceite de pescado.

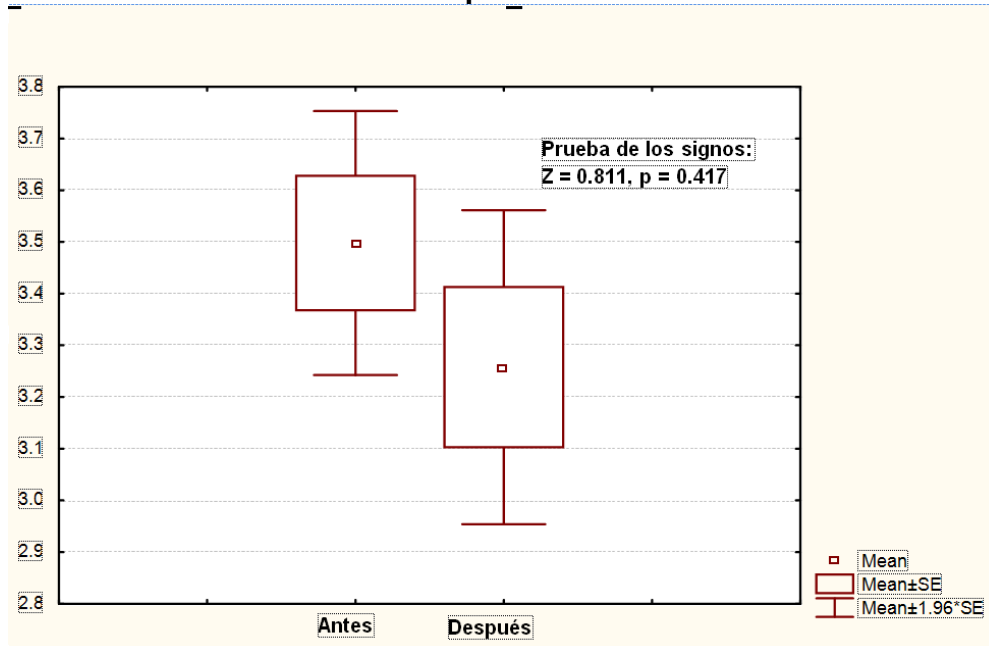


En cuanto al análisis de las variaciones de las cifras de colesterol, como se dijo (Gráfico 7) se mantiene el mismo número de enfermos con cifras de colesterol total normales. No hay pacientes con hipercolesterolemia, antes ni después, pero la cuantificación del colesterol sérico disminuye el intervalo de valores detectados de 3,22-3,77 mmol/L al intervalo de 2,95-3,56 mmol/L, aunque no hay diferencia significativa. (Gráfico 9).

Es importante señalar que todos los pacientes estudiados tienen cifras de colesterol total con valores cercanos a los límites inferiores permisibles para individuos sanos y esto es muestra de la precariedad alimentaria que padecen en cuanto a fuentes animales de alimentación.

El análisis de los resultados de antes y después de la administración de la Emulsión, permite plantear que si bien no se modificó el número de enfermos con las cifras de colesterol total normales, sí se detectó una disminución de los intervalos de valores, en un número importante de los enfermos estudiados. Un estudio realizado en Milán en condiciones similares, pues suplementaron a fenilcetonúricos durante un año y con una cantidad equivalente al 5% de la energía alimentaria total, concluye que no hay elevaciones significativas de los lípidos del plasma (colesterol total), pero si en un 100% de los casos se elevó el DHA que había sido detectado bajo antes de la suplementación.¹⁵²

Gráfico 9: Colesterol total antes y después de la administración de aceite de pescado

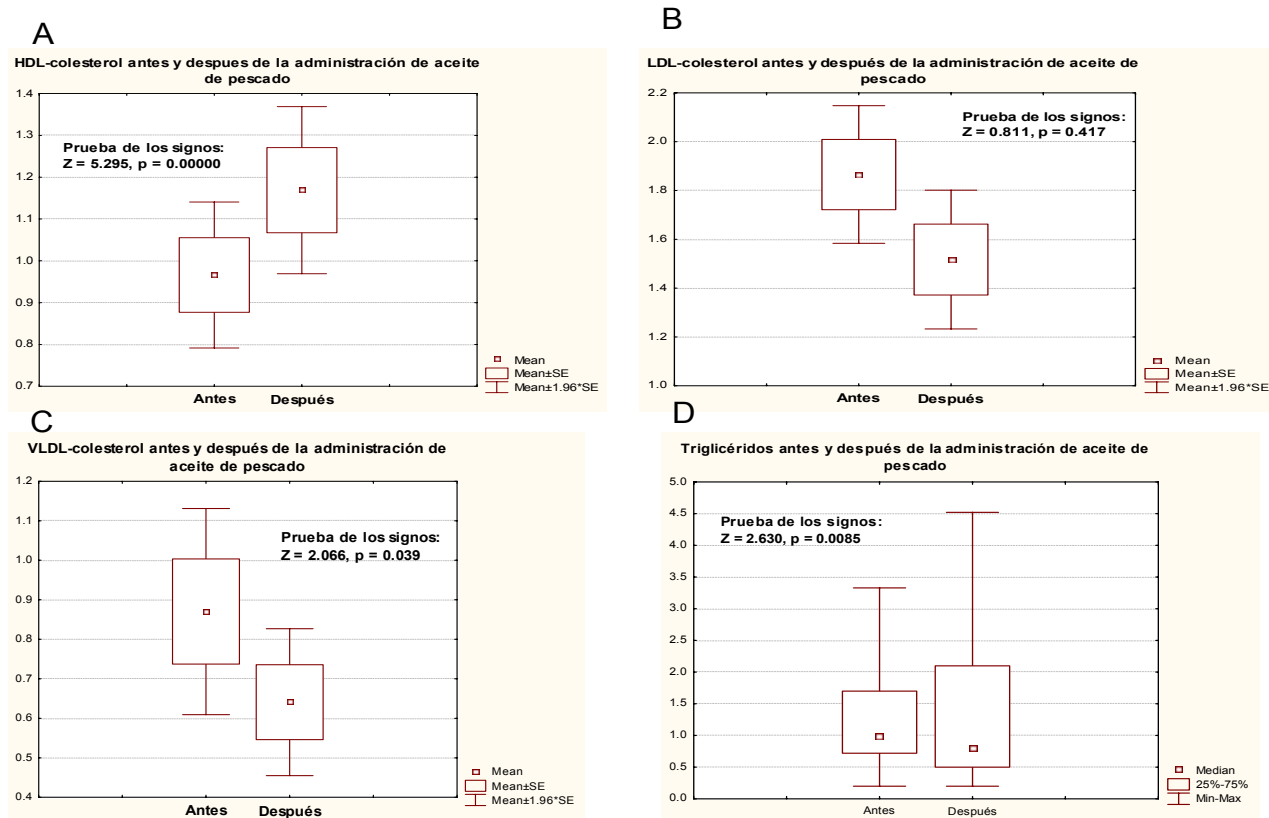


Las células del organismo en general transforman, a nivel mitocondrial, los ácidos grasos ingeridos de 16 o más átomos de carbono en Acetil-CoA (β oxidación mitocondrial de ácidos grasos). La Acetil-CoA (molécula de encrucijada del metabolismo de los lípidos) puede incorporarse a diferentes rutas metabólicas y así intervenir en la generación de energía química (ciclo de Krebs), en la síntesis citoplasmática de ácidos grasos (de hasta 16 átomos de carbono), en el alargamiento de la cadena de los ácidos grasos a nivel mitocondrial e intervenir en la síntesis del colesterol. De esta forma se pudiera regular el colesterol sérico y no solamente dependería del colesterol ingerido con la dieta, por tanto, se ha llegado a plantear que una dieta que aporte cantidades adecuadas de ácidos grasos de la serie Ω 6 y Ω 3 debe contribuir al equilibrio metabólico en la síntesis de colesterol, aunque también se ha comprobado que si la ingestión de colesterol se eleva con la alimentación, tiene lugar una disminución de la síntesis endógena del mismo, aunque sin obviar que el control del colesterol sérico total también depende de la síntesis hepática del mismo y su relación con los niveles de receptores LDL en tejidos extrahepáticos^{153,154} También se le reconoce al ácido EPA (eicosapentaenoico) un papel hipotriglicerimiente.¹⁵⁵

En relación con el HDL-c, disminuyó el número de pacientes con niveles séricos de HDL-c bajos (de 56,4% a 20,5%), como se vió en el Gráfico 7. Los intervalos de valores de

HDL-C detectados variaron de 0,79-1,14 mmol/L al intervalo de 0,97-1,37 mmol/L (diferencia significativa, $p < 0.05$). Gráfico 10A.

Gráfico 10: Análisis de las fracciones de colesterol antes y después de la suplementación con el aceite



En cuanto al LDL-c, disminuyó el número de pacientes con niveles séricos de LDL-c elevados (de 100% a 84,6%). Gráfico 7. El intervalo de valores detectados de LDL-c varió de 1,49-2,08 mmol/L a 1,2-1,8 mmol/L (diferencia significativa, $p < 0.05$) Gráfico 10B.

En relación con el VLDL-c, disminuyó el número de pacientes con niveles séricos de VLDL-c elevados (de 84,6% a 33,3%). Gráfico 7. El intervalo de valores variaron de 0,61-1,14 mmol/L, al de 0,45-0,83 mmol/L (diferencia significativa, $p < 0.05$). Gráfico 10C.

En cuanto a los triglicéridos, disminuyó el número de pacientes con niveles séricos de Triglicéridos elevados (de 48,7% a 35,8%) Gráfico 7. Los valores de triglicéridos detectados variaron poco el intervalo (diferencia no significativa, $p > 0.05$) Gráfico 10D, pero la media disminuyó de 1,0 a 0,6 mmol/L.

Los animales terrestres son incapaces de sintetizar ácido linoleico (18:2) Ω 6 y ácido α -linolénico (18:3) Ω 3. Es por esto que ellos son esenciales en nuestra dieta. La carencia

de ambos ácidos grasos esenciales se manifiesta por signos específicos: falta de crecimiento, lesiones cutáneas, menor pigmentación de la piel, pérdida de tono muscular, cambios degenerativos en el riñón, pulmón e hígado, aumento en el metabolismo basal, alteraciones en la permeabilidad de las células, trastornos en el balance de agua, aumento en la susceptibilidad a las infecciones, cambios en el electroencefalograma y el electrocardiograma. Estas manifestaciones desaparecen al proporcionar de un 2 a un 5% de las necesidades energéticas con ácidos grasos esenciales, especialmente ácido linoleico y linolénico.³⁵

En la FNC, el estado nutricional de los lípidos sanguíneos también requiere sus consideraciones. El colesterol y los AGPI de cadena larga (PUFAs, del inglés) como el AA (20:4 n-6) y el DHA (22:6 n-3) se encuentran presentes sólo en alimentos de origen animal, ricos en Phe. La dieta del paciente fenilcetonúrico es pobre en colesterol y AGPI. La dieta de los fenilcetonúricos habitualmente es muy similar a la dieta vegetariana donde se consumen gran cantidad de productos vegetales y grasas neutras de origen vegetal, ricos en ácidos grasos de la serie Ω 6 (linoleico) en sustitución de las grasas de origen animal. Esto trae como consecuencia un desbalance en la proporción entre la ingestión de ácidos grasos de tipo Ω 6 (linoleico) y Ω 3 (linolénico), a favor de los Ω 6 a razón de 12:1 (se vulnera el requisito del equilibrio interno de la dieta balanceada).^{156 157} Esta desproporción entre el consumo de ácidos grasos de la serie Ω 6 y Ω 3 puede ocasionar trastornos en el perfil lipídico.¹⁵⁸

El fenilcetonúrico puede tener bajos niveles de colesterol y un patrón normal de lipoproteínas, pues dependen casi exclusivamente de la síntesis endógena de AGPI a partir de precursores de 18 carbonos (ácido linoleico y ácido α -linolénico), con disminución de niveles de DHA en plasma sanguíneo y glóbulos rojos. Los AGPI son componentes fundamentales de las membranas y se almacenan preferentemente en el SN que pueden contribuir al mejoramiento de la función sináptica neuronal y por ende la función del SN central. Estos también pueden intervenir favoreciendo los procesos de mielinización a este nivel, imprescindible para la obtención de patrones funcionales psicomotores adecuados.¹⁵⁹

Cuando los niños fenilcetonúricos son suplementados con una mezcla balanceada de AGPI, el nivel circulante de DHA mejora, sin modificaciones en los niveles de AA, con un efecto positivo sobre la función visual (investigada por medio de la técnica de

potenciales evocados) como fue expresado anteriormente. Se sabe que $\frac{2}{3}$ partes de los ácidos grasos de los fotorreceptores de la retina son de la serie Ω 3, especialmente DHA, localizados en el tercio externo de los mismos, así también se reconoció, a partir de los años 80, la importancia de los ácidos grasos de la serie Ω 3 en el desarrollo de la función visual y cerebral de niños y adultos.^{160,161,162}

Hay evidencia creciente que las deficiencias de los ácidos grasos Ω 3 pueden ser involucradas en numerosos desórdenes psiquiátricos.^{163,164} Las deficiencias de DHA son asociadas con el síndrome del alcohol fetal, el déficit de atención, los desórdenes de hiperactividad, fibrosis quística, la depresión bipolar, la hostilidad agresiva, y la adrenoleucodistrofia.^{165,166} Las disminuciones en DHA en el cerebro es asociado con el declive cognoscitivo del envejecimiento y con la enfermedad de Alzheimer.^{167,168}

Son importantes en el patrón de organización del sueño en los niños, por los que un bajo consumo de DHA resulta en menos ondas lentas de sueño y una menor capacidad para sincronizar una adecuada actividad eléctrica, signos que son en definitiva un indicador de madurez estructural y funcional del cerebro.¹⁶⁹

Se reporta que los suplementos de aceite de pescado durante el embarazo son seguros para el feto y para el niño y tienen efectos potencialmente beneficiosos en la coordinación entre la vista y el movimiento de la mano del niño.^{170,171}

Los ácidos grasos Ω 3 también se han relacionado con problemas de depresión y violencia y se ha visto que el DHA de la dieta tiene efectos protectores contra la hostilidad en estudiantes bajo condiciones de estrés.

Se ha planteado que bajos niveles de DHA constituyen un indicador para predecir problemas más intensos o marcados en niños con diagnóstico de Síndrome de Hiperactividad y Distractibilidad, ya que esto puede deberse, al menos en parte, a una deficiente neurotransmisión sináptica neuro-neuronal, con afectación de ésta sobre todo a nivel del componente postsinápticos de la misma.

Sobre la base de los resultados, todo parece indicar que a punto de partida de las posibles modificaciones del funcionamiento neuronal, del metabolismo intermediario del colesterol con sus distintas fracciones, de los triglicéridos y de la Hb, la administración regular de la Emulsión a los enfermos fenilcetonúricos, contribuye al mejoramiento de la expresión de su potencial biológico.

No obstante, el efecto neto de la suplementación con ácidos grasos Ω 3 fue el reacomodo de las fracciones lipídicas, sin que ello resultara en cambios significativos de la concentración sérica del Colesterol total. Tal parece entonces que la hipocolesterolemia observada en el enfermo FCN es un marcador de la precariedad de la dieta regular, carentes de fuentes alimentarias de origen animal, como consecuencia de las restricciones introducidas desde edades tempranas.

En resumen, este aspecto, la administración de una emulsión de aceite de hígado de tiburón como fuente de ácidos grasos de la serie Ω 3, evidentemente mejora los aspectos estudiados del perfil lipídico como una elevación del HDL-c y una isminucion del LDL-c y de los triglicéridos, proporcionando un mejor balance integral de este marcador metabólico. También se demostró incremento de las concentraciones de hemoglobina de los enfermos. La suplementación con dicho aceite esta relacionada con mejoras en términos de disminución de la hiperacididad de los paciente, lo que pudiera ser un indicador de inicios de efectos integrales de mejora metabólica con mejoramiento de las funciones neurológica, que se comienzan a expresar al nivel conductual, este resultado es novedoso en Cuba y coincide con los pocos estudios pioneros de su tipo a nivel mundial, lo cual ya fue discutido.

2.C. Elaborar un “Plan de Medidas” de intervención que complemente los objetivos A y B, con aspectos organizativos para la atención integral de los fenilcetonúricos en Cuba y evaluar su impacto inicial.

Sobre la base de los resultados obtenidos al dar cumplimiento al Objetivo 1 y utilizando los procedimientos e instrumentos desarrollados en este trabajo al dar cumplimiento al Objetivo 2, se elaboró un Plan de Medidas (Anexo 5) dirigido a la solución de los problemas y mejorar la atención.

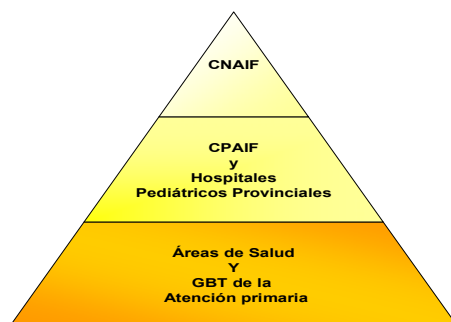
Objetivos del Plan de Medidas elaborado:

1. Brindar un soporte alimentario, nutrimental y metabólico y un seguimiento integral e individualizado a cada paciente.
2. Integrar los tres niveles de atención en salud. Descentralizar hasta nivel de provincias las consultas especializadas y capacitar a todos los factores.
3. Involucrar al médico del área de salud y su equipo de atención primaria.

Ámbito de aplicación:

El Plan de Medidas propuesto es para ser aplicado en todo el territorio nacional.

Esquema 5. Representación gráfica de la relación entre los tres niveles de atención en salud



Plan de Medidas

Tareas	Responsable
1. Programa de capacitación para profesionales, técnicos y madres y/o tutores de pacientes en todas las provincias del país.	Comisión Nacional y el PAMI del MINSAP
2. Reorganización de la CPAIF y de las consultas especializadas multidisciplinarias provinciales.	Comisión Nacional y PAMI provincial.
3. Incorporar el equipo de atención primaria de salud a la vigilancia y seguimiento de los pacientes en su lugar de residencia en estrecha relación con los niveles secundarios y terciarios de atención.	Comisiones provinciales y PAMI provinciales.

Beneficio social que representa este Plan:

Con la puesta en práctica de este Plan de Medidas se evita el traslado de pacientes a Ciudad de la Habana desde diferentes provincias, con una frecuencia mensual y en ocasiones antes, por el motivo de recibir asistencia médica especializada. De esta forma se ahorra de manera importante recursos materiales y tiempo, por parte de las instancias provinciales.

Las molestias que ocasiona realizar viajes largos, tomando en consideración que son enfermos muy vulnerables al estrés, unido a las dificultades para cumplir el régimen especial de su alimentación, lo que determina la necesidad de transportar los alimentos específicos que deben consumir.

Con este Plan los pacientes podrán contar con asistencia médica mantenida y calificada en su lugar de residencia, que les hará sentir más seguros y confiados.

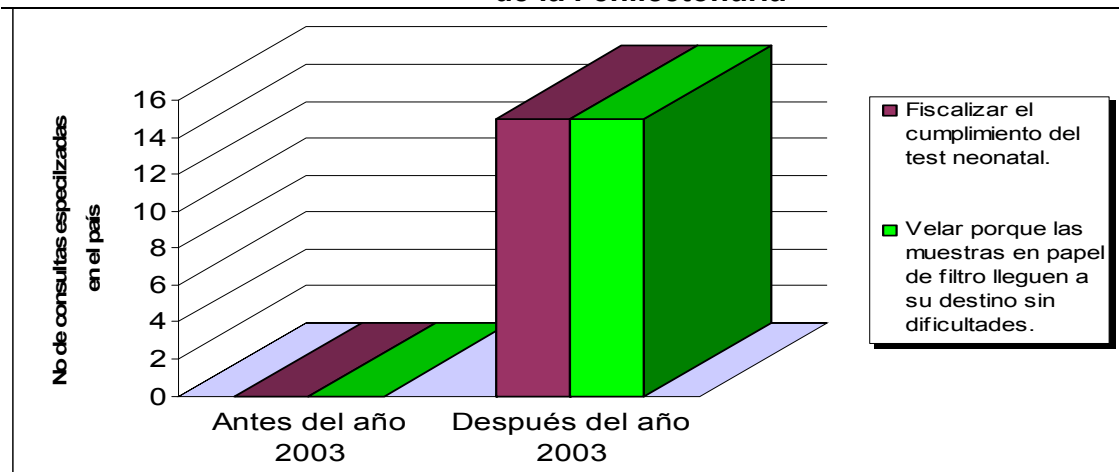
Impacto del Plan de Medidas:

El primer impacto logrado es la reducción de complicaciones de transporte y alojamiento interprovincial para enfermos y familiares al poderse atender los enfermos en sus respectivas provincias.

Ahora son atendidos todos los enfermos desde su captación en centros de referencia provinciales según el programa de descentralización para la atención a este tipo de enfermo (a partir del año 2003). Después de la descentralización, la atención de los fenilcetonúricos se realiza a través de la CNAIF, que orienta, organiza y asesora a las comisiones provinciales (CPAIF), para lograr la vinculación entre los tres niveles de atención en salud. Así los grupos de APS realizan las acciones en relación con el pesquisaje y el seguimiento de los enfermos fenilcetonúricos residentes en el área, en coordinación con la consulta provincial

En relación con el pesquisaje se logró mayor participación del médico y enfermera de la familia en la fiscalización de la realización del test neonatal y de los envíos de las pruebas a su lugar de destino (Gráfico 11). Esto fue ampliamente superado con la introducción del pesquisaje por el SUMA (Sistema ultramicroanalítico) en las diferentes provincias, a cargo del CNGM y del Centro de Inmunoensayo.

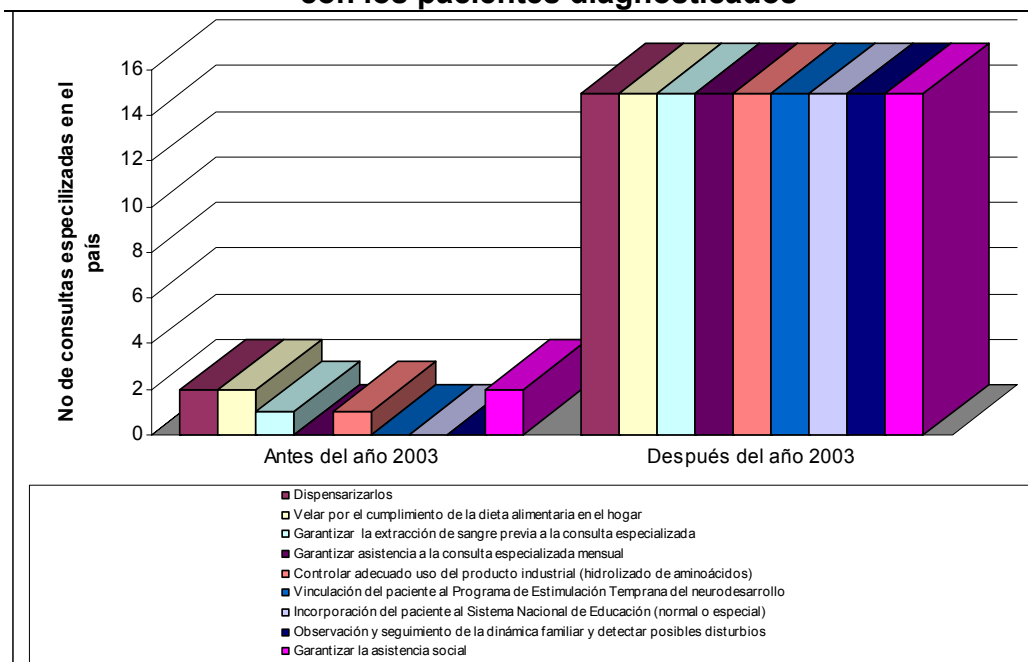
Gráfico 11: Impacto en las acciones a realizar por APS en relación al pesquisaje de la Fenilcetonuria



Las comisiones provinciales a partir de la implantación del plan han trabajado en estrecha relación con el PAMI provincial y las áreas de salud donde residen pacientes fenilcetonúricos, para garantizar que el médico de familia y el resto del equipo de salud, dé seguimiento a los casos, de una forma integral, con igual importancia para las diferentes disciplinas que deben prestar sus servicios al enfermo.¹⁷²

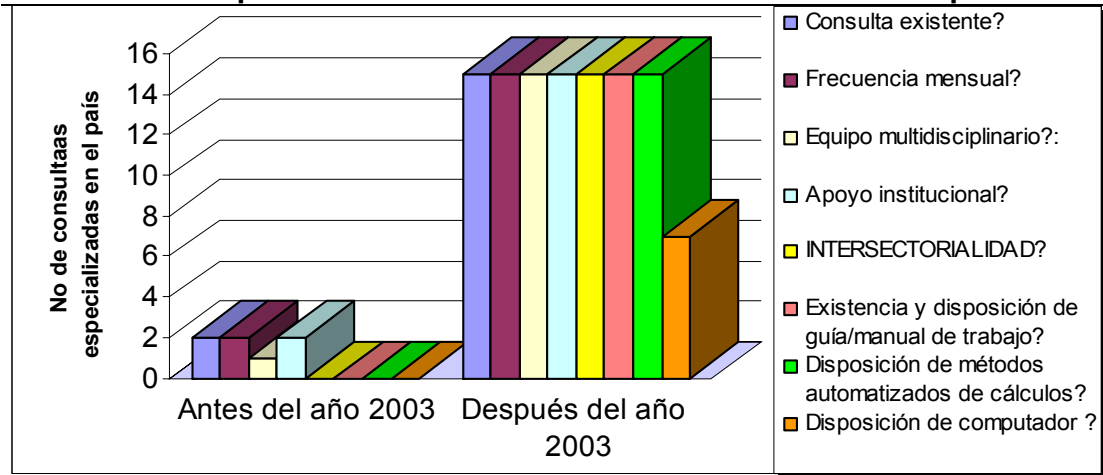
Esto ha garantizado un impacto inmediato sobre las acciones en atención primaria de salud con los enfermos fenilcetonúricos, con un cambio radical cuanti y cualitativo.

Gráfico 12: Impacto en las acciones a realizar y aspectos a garantizar por APS con los pacientes diagnosticados



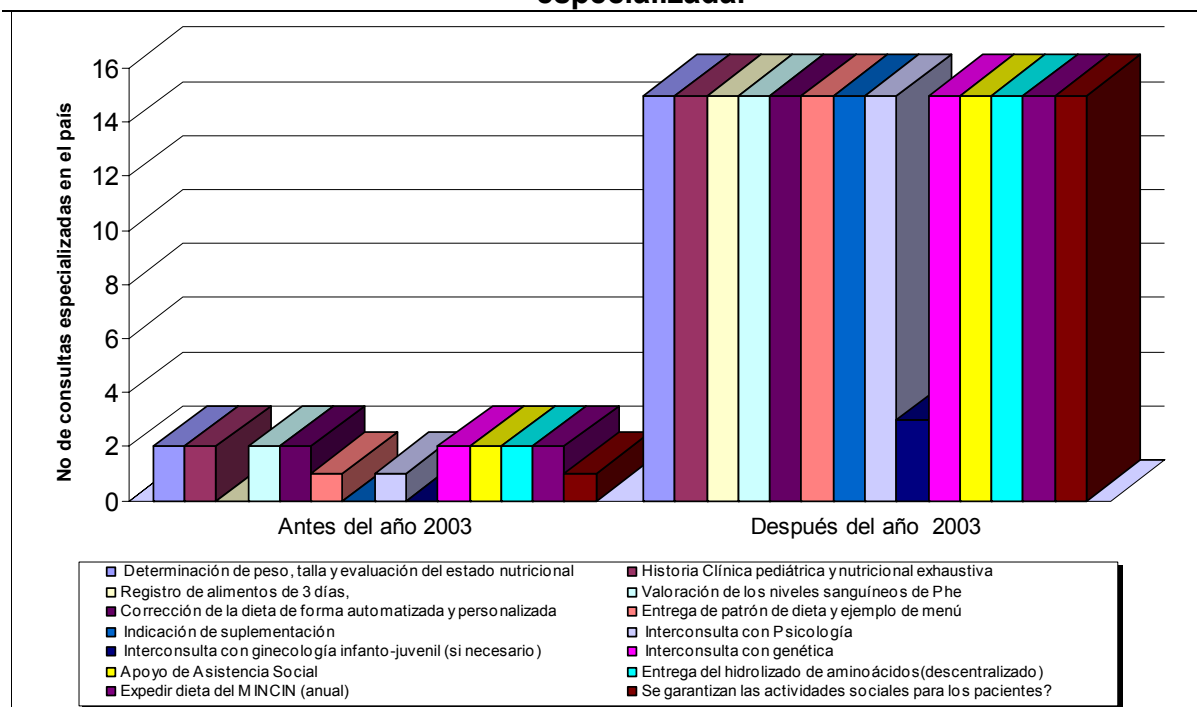
Otro impacto visible ha sido la creación y funcionamiento consistentes de las consultas especializadas programadas de 2do y 3er nivel, que unido a la incorporación el GBT del área de salud, es la única manera de lograr éxito en el tratamiento de estos casos. El mejoramiento después del Plan de Medidas en este aspecto se puede visualizar en las gráficas 11, 12 y 13.

Gráfico 13: Impacto sobre las condiciones de las consultas especializadas



No solamente se logró elevar la frecuencia y estabilidad de las consultas especializadas, sino que el contenido abordado en las mismas se ha elevado y estandarizado mediante una protocolización de las mismas, superando ampliamente los contenidos logrados antes del año 2003. El Gráfico 14 ilustra la comparación del contenido de estas consultas antes y después del año 2003, tal y como se determinó por las encuestas realizadas.

Gráfico 14: Impactos sobre las actividades a realizar en cada consulta especializada.



Un impacto inmediato sobre el índice de asistencia a las consultas y sobre la calidad de las mismas, se obtiene con la aplicación de este Plan de Medidas, logrando mejor asistencia a consultas, mejor control metabólico de los pacientes y por tanto mejor evolución clínica, con menos afectación de su desarrollo neurológico y CI.

Niveles de Asistencia	Pacientes (%)	
	Hasta 2003	Después del 2003(2006)
Bueno (90-100% Asistencia)	5% Pacientes	60% Pacientes
Regular (80-89% Asistencia)	7,5% Pacientes	30% Pacientes
Malo (Menos de 80% Asistencia)	87,5% Pacientes	10% Pacientes

Fuente: HC de los pacientes fenilcetonúricos

Puede apreciarse como impacto sobre el mejoramiento de la asistencia a las consultas especializadas que constituyen el elemento esencial de la atención médica de estos enfermos, un aumento de 12 veces del porcentaje de pacientes con índice *Bueno* de asistencia y de 4 veces los de asistencia *Regular* unido a una disminución de casi 9

veces de pacientes con índices *Malos* de asistencia. Esta última categoría es la más peligrosa y la que más afecta el deterioro del enfermo fenilcetonúrico al estar correlacionada con los altos niveles de Phe en sangre y los mayores índices de variabilidad de esas concentraciones, presenta una reducción del 87,5% de los enfermos antes del 2003 y solo el 10% de estos después del Plan de Medidas.

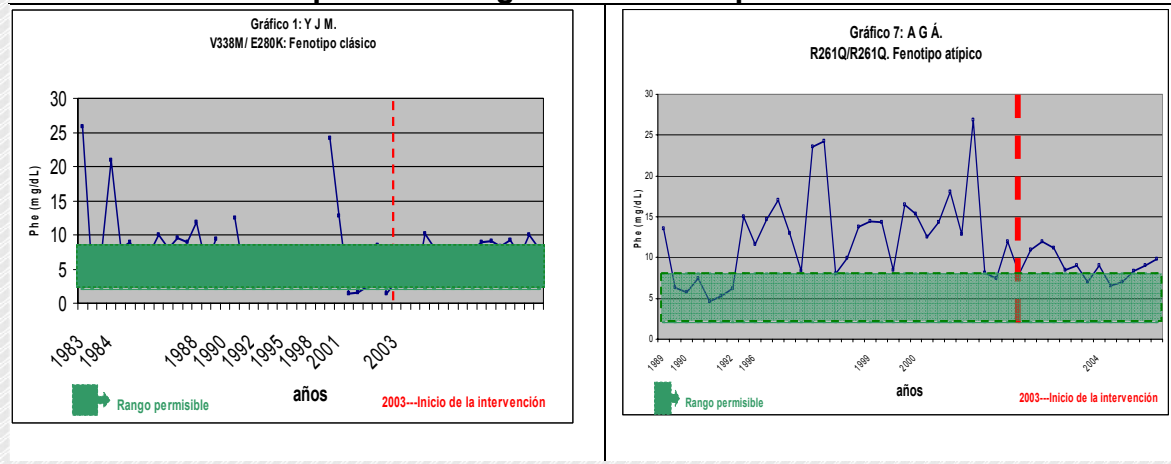
Tabla 5. Comportamiento de los niveles de Phe en sangre antes y después de la intervención		
Niveles Phe	Pacientes (%)	
	Hasta 2003	Después del 2003(2006)
Entre 2 y 8 mg/dL	27,5%	85,5%
Menos de 2 mg/dL y más de 8 mg/dL	72,5%	14,5%

Fuente: HC de los pacientes fenilcetonúricos.

Inversamente con lo mencionado anteriormente sabemos que un índice importante de la calidad de vida de estos pacientes se basa en los niveles de Phe en el rango de control y su estabilidad en el tiempo. Una de las más importantes medidas del impacto del presente trabajo fue el aumento de más de 3 veces del número de pacientes en el rango de control entre 2 y 8 mg de Phe por dL y una disminución concomitante del orden de 5 veces de pacientes con menos de 2 mg o más de 8 así como cifras de alta variabilidad. Todo lo cual concuerda con un significativo impacto positivo del Plan de Medidas.

Ejemplos de evolución positivas de niveles séricos de Phe, después del Plan de Medidas (señalizada su implantación con las líneas rojas verticales) pueden ser observados en los ejemplos de Gráficas de control en diferentes pacientes que se muestra a continuación:

Cuadro 8 a. Comparación de gráficos de dos pacientes



Motivado por la comprobación de heterogeneidad de la muestra en términos de largos períodos de tiempo con diferentes características en el seguimiento de los pacientes, sus edades de captación y la imposibilidad de calcular “evoluciones medias”, se decidió aplicar un análisis estadístico adicional más robusto además de la descripción estadística ya mencionada. Para evaluar el efecto de la “intervención” o Plan de Medidas se calculó para cada sujeto estudiado, antes y después de la intervención, las variables DIF1, DIF3 y Razón. (Ver METODO)

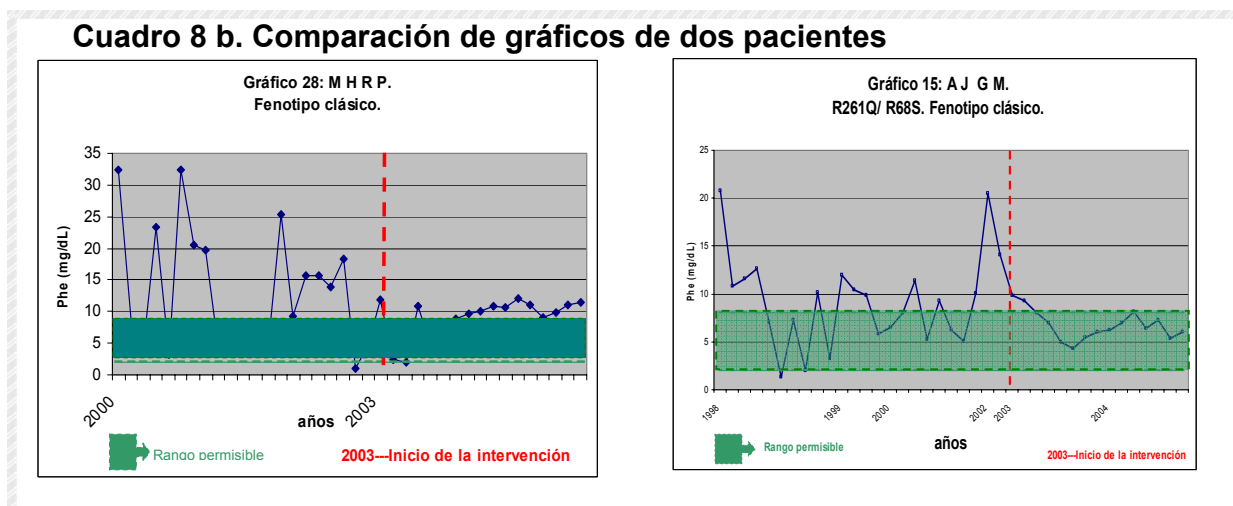
El análisis gráfico exploratorio de datos mostró que DIF1 y Razón eran variables aproximadamente con distribución Normal mientras que para DIF3 la cola inferior era notoriamente más pesada (que la Normal). No obstante, como la cantidad de sujetos no era muy elevada se consideró calcular para las tres variables los intervalos de confianza paramétricos de la media, que para este tamaño de la muestra comienzan a ser robustos, además de los basados en el método Bootstrap de muestreo intensivo y simulación. (Tabla 6)

Tabla 6. Comparación del cálculo de los intervalos de confianza de las tres variables por el método paramétrico y por Bootstrap					
Variabes	Media	Intervalo del 95% de Conf (Paramétrico)		Intervalo del 95% de Conf (Bootstrap)	
DIF1	19.0	10.9	27.0	9.8	25.5
DIF3	18.6	7.0	30.2	4.6	27.8
RAZON	3.1	2.6	3.8	2.6	3.9

Las estimaciones por intervalos realizadas por ambos métodos (paramétricos y Bootstrap) arriban a conclusiones similares. Las medias de DIF1 y DIF3 son significativamente mayores que cero ($p \leq 0.05$). Para DIF1 eso se interpreta como que la intervención mejoró la accesibilidad al Plan de Medidas y para DIF3 significa que los pacientes se mantuvieron más controlados. (Ver Anexo 12).

Específicamente, de manera conservadora, se obtiene de este análisis adicional que el Plan de Medidas debería esperar una mejora en la asistencia a consultas del 10% al 26% por cada paciente y una mejora en la normalización de los valores del 5% al 28%, también por paciente. Como hay pacientes que están mejores que otros y todos mejoran, se puede llegar a valores de mejoría muy elevados.

Por ambos métodos, la media de Razón resultó ser significativamente mayor que 1 que debe interpretarse como que antes de la intervención había una mayor variabilidad de los resultados. Dicho de otra manera la variabilidad disminuyó entre un 26% (1/38) a un 38% (1/26) por paciente. Una traducción menos matemática de este análisis estadístico se puede visualizar al analizar los gráficos de control de Phe en sangre por pacientes, en los siguientes ejemplos: El Gráfico 28, paciente MHRP, nuestra como después de la intervención del 2003 además de impactar aproximando los valores de Phe al canal de control, como sucede en el paciente AJGM, (Gráfico 15), también disminuyó de manera muy significativa su variabilidad (uno de los factores responsables del daño neurológico).



Al analizar el impacto de las medidas en los grupos de mayor edad, es decir los que tienen una más larga evolución, se puede apreciar que presentan más tiempo con cifras alteradas y variables lo que se correlaciona con mayor daño neurológico y RM de más

profundidad en general que el grupo captado cuando ya estaba en marcha este trabajo y de manera rápida entran al programa y sus cifras también entran en control con menor daño neurológico y niveles más superficiales de retraso o ausencia de este.

A pesar de los avances logrados en Cuba, después de 1986, con la creación del Programa de Pesquisaje Neonatal de FNC y toda la atención dispensada a estos enfermos, al evaluar aspectos específicos de la misma durante el presente trabajo, se detectó que el Índice de Asistencia a las consultas especializadas programadas y el comportamiento de las concentraciones séricas de Phe en el tiempo, fue mayoritariamente deficiente en los enfermos estudiados. Asimismo se detectaron fallas de calidad e integralidad en dichas consultas y en la atención en general, lo anterior no demerita los avances logrados y la superioridad del Programa en Cuba con respecto a la mayoría de los países del mundo, sin embargo la centralización en solo dos provincias de las consultas especializadas y la carencia de instrumentos diseñados específicamente, motivó la situación detectada.

El Plan de Medidas diseñado e implementado, como parte de este trabajo, tuvo un notable impacto en el mejoramiento de la atención médica de estos enfermos y en su calidad de vida, con lo que demuestra como correcta la hipótesis planteada.

Al concluir la evaluación de este trabajo no es posible sustraerse a la realización de un análisis comparativo con lo logrado en otros países, en la atención y seguimientos de los fenilcetonuricos. Numerosos países del área como Chile, Venezuela, Brasil, Uruguay, Argentina, Paraguay y Costa Rica cuentan con programas y algunos resultados de los mismos. Otros países del área con sistemas de salud más débiles no cuentan con programas.

Cuando se compara aspectos de este programa con cualquiera de los países de América Latina, podemos ver que el mismo cuenta con igual o superior soporte técnico material y mucha mayor cobertura a todos los ámbitos nacionales y estratos socioeconómicos de la población, no se queda solo a nivel del aspecto del pesquisaje sino que se extiende a garantizar el seguimiento y atención especializada e integral de todos y cada uno de los casos diagnosticado independientemente del estrato socioeconómicos de estos y lugar de ubicación en la geografía nacional. También nuestro programa recharacteriza por una creciente participación de la atención primaria de salud.

El presente trabajo contribuyó a descentralizar hasta el nivel provincial las consultas centralizadas nacionales a elevar la estandarización y la sistematicidad de las mismas, brindando nuevos instrumentos para mejorar el soporte integral a los pacientes, hizo aportes como el de la suplementación con Ω 3 que desbordan el tratamiento dieto terapéutico convencional. Todo esto ha contribuido a perfeccionar nuestro programa, el cual de apoya y complementa con los estudio del CNGM. En todo esto aspecto el programa de Cuba esta dentro de los mas completos e incluso comparable con los programas de países desarrollados como EU, Canadá y Europa. Aunque en esto últimos países de mayor desarrollo económico la tecnología para el pesquisaje pueda ser mas sofisticada y abarcadora de otros ECM, ellos se quedan en lo programático limitado por la medicina pagada y por el alcance social de las intervenciones a todas los estratos sociales.

6. CONCLUSIONES

1. En fase retrospectiva del presente trabajo se detectó que el Índice de Asistencia a las consultas especializadas programadas y el comportamiento de las concentraciones séricas de Phe en el tiempo, fue mayoritariamente deficiente en los enfermos estudiados. Hasta el 2003 el 87,5% tenían un Índice de Asistencia malo, solo un 5% se los enfermos asistían entre el 90 y al 100 % de las consultas y solo el 27,5 % mostraban cifras séricas controladas de Phe. Asimismo se detectaron fallas de calidad e integralidad en dichas consultas y en la atención en general, ya que solo existían 2 consultas centralizadas en el país.
2. Con el presente trabajo se logró diseñar y probar los procedimientos e instrumentos necesarios, que permitieron el perfeccionamiento de la Dietoterapéutica de los enfermos fenilcetonúricos en Cuba, a un nivel competitivo internacionalmente y diseñar un Plan de Intervención integral y de descentralización de las consultas especializadas que impacta en la solución de las deficiencias detectadas anteriormente y coloca al país en un lugar aventajado internacional en la atención a este grupo de discapacitados moleculares.
3. La administración de una Emulsión de Aceite de Hígado de Tiburón como suplemento dietético de ácidos grasos de la serie Ω 3, mejora los aspectos estudiados del perfil lipídico y las concentraciones de Hb en sangre de los enfermos fenilcetonúricos y está relacionada con mejoras en términos de disminución de la hiperactividad de los pacientes, lo que pudiera ser un indicador de inicio de efectos integrales de mejora metabólica que se comienza a expresar incluso al nivel conductual, este resultado es novedoso en Cuba y coincide con los pocos estudios pioneros de su tipo a nivel mundial.
4. El Plan de Medidas logra corregir de manera evidente y significativa las deficiencias encontradas en la atención médica de los enfermos fenilcetonúricos. La descentralización se diseñó y se ha constatado el funcionamiento de 15 consultas en

todas las provincias del país con los enfermos en su territorios, en lugar de las dos existentes anteriormente. La asistencia de los enfermos a las consultas mayoritariamente mala en el 87,55% de ellos, ha pasado a ser solo deficiente en el 10% de los mismos, y en consecuencia de solo el 27,5% de los enfermos con cifras de Phe en rangos permitidos, se ha logrado el 85,5% de pacientes en ese nivel de control, lo que garantiza la base de mejor atención médica y calidad de vida.

5. La calidad de vida del enfermo fenilcetonúrico ha mejorado, medida en términos del control de los parámetros objetivos que determinan su intoxicación metabólica y el daño sobre su Sistema Nervioso, así como otros parámetros del buen funcionamiento metabólico hematológico y de aspectos neuropsíquicos como la reducción del índice de hiperactividad, la reducción considerable de la carga de esfuerzo para ser transportados cada mes a sus consultas especializadas y la mejora integral en la alimentación y el manejo.

7. RECOMENDACIONES

1. Continuar la aplicación consecuente, con carácter organizativo y gerencial, del Plan de Medidas elaborado y dirigido a los distintos niveles de prestación de servicios médicos, organizaciones políticas y de masas, a las instancias de gobiernos que correspondan y en definitiva, a la comunidad en general. De esta forma fortalecer y estabilizar una estructura funcional descentralizada e interactiva que asegure la atención y seguimiento adecuado del enfermo fenilcetonúrico y realizar nuevas evaluaciones del impacto a intervalos temporales razonables.
2. Continuar las investigaciones para el perfeccionamiento del SANM de los enfermos fenilcetonúricos, sobre la base de la experiencia clínico-laboratorial acumulada de la suplementación con Ω 3, así como mediante la incorporación de nuevos suplementos y de la evaluación del impacto sobre aspectos psiconeuroendocrinosinmunológicos al largo plazo.
3. Generalizar al total de los enfermos, la administración de un suplemento de ácidos grasos de la serie Ω 3, según sus recomendaciones nutricionales.

8. BIBLIOGRAFIA

-
- ¹Nelson W. Tratado de Pediatría. La Habana: Edición Revolucionaria; 1988.T1.
- ²Cruz Hdez M. Tratado de Pediatría. 5ed. Barcelona: ESPAXS sa; 1997. T1.
- ³Schaffer AJ: Enfermedades del recién nacido. 4ed. La Habana: Científico Técnica; 1981.T1.
- ⁴Cooke RE: Bases biológicas de la práctica pediátrica. Barcelona: Salvat; 1970. t II.
- ⁵Robbins SL: Patología estructural y funcional. México DF. Nueva Editora Interamericana.1975. p548-49.
- ⁶Vela Amieva M. Pearl S Buck, premio Nobel de Literatura y la FNC: una conmovedora relación. Rev. Invests. Clín. 2001; 53(6): 573-5.
- ⁷Fölling PA. Ueber Ausscheidung von Phenylbrenztrauben sacure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillitaet. Ztschr Physiol Chem 1934; 227:169-76.
- ⁸ Damiani A: Fenilcetonuria en Cuba. Rev. Cub. Aliment. y Nut. 1993; 7(1): 64-6.
- ⁹Gutiérrez García E; Barrios García B; Mar González J; Echevarría Fernández P; Damiani Roselli A; Alonso Lotti F. Estudio de portadores de fenilcetonuria y otras hiperfenilalaninemias por prueba de tolerancia a la fenilalanina Rev. Cub. Ped 1993. 65(2):88-92.
- ¹⁰Coutts J: Simposio sobre tratamiento dietético de la fenilcetonuria (FCN). Actualidad en nutrición. Serie: Información temática. 1981; 3(2): 4-13.
- ¹¹Gutiérrez García E, Barrios García B, Gutiérrez Gutiérrez R, Damiani Rosell A. Caracterización molecular de fenilcetonúricos cubanos. Rev Cub Ped. 2002; 25(1): 22.
- ¹² Gutiérrez R, Gutiérrez E, Barrios B, Marcos L. Phenotype-genotype correlation in Cuban patients with hyperfenilalaninemia. J Inherit Metab Dis. 2003; 26(2): 29.
- ¹³Pérez González B, Ruiz Desviat L, Martínez-Pardo M, García Muñoz MJ, Ugarte M. FNC: 30 años de investigación y prevención. Anal Real Acad Farm 1999; 65: 271-304.
- ¹⁴Bickel H, Gerrad J and Hickmans FM: Influencia of phenylalanine intake in on phenylketonuria. Lancet 1953; 82:514.

-
- ¹⁵Bickel H. The effecto of a phenylalanine-free and poor diet in phenylpiruvico oligiofrenia. *Exp Med Surg.* 1954; 12:114-18.
- ¹⁶Freitas O, Izumi C, Lara MG and Greene LJ: New Approaches to the Treatment of Phenylketonuria. *Nutrition Reviews.* 1999; 57(3): 65-70.
- ¹⁷ Armstrong MD, Tyler FH. Restricted phenylalanine intake in phenylketonuria.. *The Jorunal of clinical Investigaton* 1955. 34.580.
- ¹⁸Guthrie R and Susi A. A simple phenylalanine method for detecting Phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pdiatric.* 1963;32: 338-48.
- ¹⁹Zschocke J, HoffmannGF. *Vademecum Metabolicum: Manual of Metabolic Paediatric.* New York: Milupa; 1999.
- ²⁰Bushueva-TV; Vrzhenskaia-OA; Kodentsova-VM et al. Comparative study of special products "Tetraphen" and "Phenyl-free" in diet therapy of children with Phenylketonuria. *Vopr-Pitan.*1998; (2): 14-8.
- ²¹Jiménez Soto Z. Metodología de la atención de niños con FNC y Enfermedad de la orina con olor a miel de arce (EOMA). *Arch. Lat. Americano de Nutrición.* 1993; 43(3): 204-10.
- ²²Nelson JK, Moxness KE, Lenson MD, Gastineall CE. *Dietética y Nutrición: Manual de la Clínica Mayo.* 7ed. Madrid: Harcourt Brace; 1997.
- ²³Rojas Hidalgo, E. *Dietética: Principios y aplicaciones.*3ed. Madrid: CEA; 1989.
- ²⁴Campistol J, Vilaseca MA, Canebra FJ. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. *Act. Nutr.* 1998; 24: 22-9.
- ²⁵Plasencia CD, Hernández FM, Segura MN, Gámez BA. *Nutrición y Salud.* La Habana: INHA; 2000.
- ²⁶Hernández Triana M. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PARA EL SER HUMANO: ACTUALIZACIÓN. *Rev Cub Invest Biomed.* 2004, 23(4):266-92.
- ²⁷Colombo M, Cornejo V, Raimann E. *Errores Innatos en el Metabolismo del niño.* Universidad de Chile. Ed universitaria. 1era Ed. Sgto. de CHILE: INTA; 1999.
- ²⁸Porrata C. *Recomendaciones nutricionales y guías alimentarias para la población cubana.* La Habana: Pueblo y Educación; 1997.
- ²⁹Food Agricult Organizations. *Necesidades de Energía y de Proteínas.* Informe de una Reunión Consultiva Conjunta. Ginebra: FAO; 1985 (Serie de Informes Técnicos; 724)

-
- ³⁰ Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde VF, Dalmau Serra J. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. *Es un servicio editorial de SHS. ERGON. 2004.* ISBN: 84-8473-272-X.
- ³¹ Weil P. Manual de Psicología aplicado. 2da Edición. Brasil. 1951. Manual%20de%20Psicologia%20Aplicada.Pdf. [file:///F:/Pieer Weil/library.htm](file:///F:/Pieer%20Weil/library.htm)
- ³² Carriles Llerena FM. Instrumentos de evaluación psicológica. Ecimed. file:///F:/Pieer%20Weil/library_files/cover.jpg
- ³³ Barrios García B, Heredero Banti L, Damiani Rosell A Estudios de hiperfenilalaninemias en el occidente de Cuba. *Rev Cub Ped* 1989; 61(1): 99-106.
- ³⁴ PROGRAMA DE TECNOLOGÍA AVANZADA EN L DIAGNOSTICO MEDICO. SUBPROGRAMA DE GENETICA. Dpto. de Genética. Dpto. de Materno Infantil. Subdirección de asistencia médica y social. MINSAP. Cuba.1982.
- ³⁵ Food, Nutrition and Agricultura. [Recomendaciones de expertos sobre las grasas y aceites en la nutrición humana](#) -11: Edible Fats and Oils (FAO, FAO-FPND;1994; p72)
- ³⁶ Cheng HH, Wen YY, Chen C. Serum fatty acid composition in primary school es association with serum cholesterol levels and dietary fat intake. *Eur J Clin Nutri.* 2003; 57(12): 1613-20.
- ³⁷ Ballesteros MN, Cabrera RM, Saucedo L, Fernández ML. Dietary cholesterol does not increase biomarkers for chronic disease in a pediatric population from northern Mexico. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(4):855-61.
- ³⁸ Lehninger AL: Curso breve de bioquímica. Barcelona: Ediciones Omega; 1976: pp35-70.
- ³⁹ Berdonces JL. Las proteínas. *Revista de enfermería ROL.* Barcelona. 2001;24(3):171-4.
- ⁴⁰ Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. "The Methabolic Basis of Inherited Diseases" Mc Graw-Hill Book Co., New York 8 th Ed. 2001:1015-75.
- ⁴¹ Wilcox WR, Cederbaum SD. Aminoacid metabolism. In: Emery and Rimoin. Principales and Practices of Medical Genetics. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2002.p.2405-40.
- ⁴² Díaz-Argüelles RCV, Pupo PL, González MA. Desbalance energético proteico en lactantes. *Rev Cub Ped.* 2004; 2: 18-23.

-
- ⁴³ Ministerio de Salud Pública. 2005. Proyecciones de la Salud Pública en Cuba para el 2015.
- ⁴⁴ Campistol Plana J. Síndromes epilépticos del primer año de vida y errores congénitos del metabolismo, Rev Neurol 2000; 30 (1): 60-74.
- ⁴⁵ Burton BK, Nadler HL: Diagnóstico clínico de los trastornos congénitos del Metabolismo en el período neonatal. En: Actualidades en Pediatría. La Habana. CNICM. Serie: Información temática. 1979; 3(10): 3-29.
- ⁴⁶ Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. The hyperphenylalaninemias. En: The metabolic and molecular basis of inherited diseases. Mc Graw-Hill Book Co, New York 8 th Ed. 2001:1015-75.
- ⁴⁷ Pascual J: La FNC. Problemas de diagnóstico y tratamiento. Rev Cub Ped 1989; 65(5):744-52.
- ⁴⁸ Díez Betancourt A: Estudio de hiperfenilalaninemias en niños con Retraso Mental. Rev. Cub. Ped. 1969; 41(79): 32-4.
- ⁴⁹ Lugo Alonso J: Estudio bioquímico de un caso de FNC. Rev 16 de abril. 1979; 18(84):44-6.
- ⁵⁰ Martínez Rey L. Las Hiperfenilalaninemias. Recomendaciones para el genetista clínico. La Habana; Ecimed; 2006. ISBN 959-212-207-5.
http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/las_hiperfenilalanemias/completo.pdf
- ⁵¹ Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. Lancet. 2010; 376(9750):1417-27.
- ⁵² On line mendelian inheritance in man. (OMIM: 261600). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim> . 2010.
- ⁵³ Garrod Archibald E. Inborn errors of metabolism. The Croonian Lectures Royal College of Physicians. Lancet 1908; 2:1, 73, 142,214.
- ⁵⁴ Garrod Archibald E: Inborn errors of metabolism. Exford university Press 1923.
- ⁵⁵ Colectivo de profesores del departamento de Psiquiatría y Psicología Médica. Universidad de La Habana. Propedeútica y Clínica Psiquiátrica. La Habana. Editorial ESPAXS.1974. p363-371.
- ⁵⁶ Cornejo V y Raiman E. Diagnóstico, clínica y tratamiento de la fenilcetonuria (PKU) Rev Chil Nute. 2004; 31(1):25-30.

-
- ⁵⁷ Trefz FK; Blau N. Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal phenylketonuria. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 2):1566-9.
- ⁵⁸ [Lagler FB](#), [Gersting SW](#), [Zsifkovits C](#), [Steinbacher A](#), [Eichinger A](#), [Danecka MK](#), [Staudigl M](#), [Fingerhut R](#), [Glossmann H](#), [Muntau AC](#). New insights into tetrahydrobiopterin pharmacodynamics from Pah enu1/2, a mouse model for compound heterozygous tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Biochem Pharmacol*. 2010;80(10):1563-71.
- ⁵⁹ Kawashima H, Kawano M, Masaka A, Sato T: Three cases of untreated classical PKU; a report on carats and brain calcification. *Am. J. Med. Genet*. 1998; 29: 89-93.
- ⁶⁰ Benítez V; San Julián Vizcaya E; Rodríguez MM. FNC. A propósito de dos pacientes. [Arch. pediatr. Urug](#). 2001; 72(4):293-7.
- ⁶¹ Gutiérrez Gutiérrez R. Correlación genotipo-fenotipo en pacientes cubanos con hiperfenilalaninurias. [Tesis para optar por el título de Máster en Genética]. La Habana: MINSAP; 2003.
- ⁶² Martínez-Pardo M, Marchante C, Dalman J, Pérez M, Bellón J. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninurias. [Publicación periódica en línea]. 2002. Acceso el 15 de septiembre 2003; 1(1): [24 pantallas]. Disponible en URL: <http://www.docencia.med.uchilecVpos/Obstetricia/Textos/012htm>
- ⁶³ Pernoit P, MacDonal R, Watling BJ: A survey of feeding practices in infants with phenylketonuria. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 1999; 12: 287-92.
- ⁶⁴ Mc Caman A, Robins F. Fluorimetric method for determination of phenylalanine in serum. *J Lab Clin Med* 1962; 59:885-90.
- ⁶⁵ Johns Hopkins. Tetrahydropterin Synthetase. [Sitio en internet]. 2002. Acceso el 27 de febrero 2002. [9 pantallas]. Disponible en URL: <http://www.google.com>
- ⁶⁶ Gutiérrez R; Gutiérrez E; Barrios B; Marcos L. Correlación entre el genotipo y el fenotipo bioquímico en pacientes cubanos con hiperfenilalaninurias. [Rev. cuba. pediatr](#). 2005; 77(1): 45-67.
- ⁶⁷ Johns Hopkins University. Phenylketonuria II. [sitio de Internet]. 2002. Citado 27 de Feb 2002. Disponible en URL. <http://www.google.com>
- ⁶⁸ Milupa. Tetrahydrobiopterina tabletas. Berlín. Milupa AG International Scientific Department. 6382 Friedrichsdorf/FRG. 1984.

-
- ⁶⁹ Van Spronsen FJ, Enns GM. Future treatment strategies in phenylketonuria. [Enns GMMol Genet Metab](#). 2010; 99 (Suppl 1):S90-5.
- ⁷⁰ Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. The Molecular and Biochemical Bases of Genetic Disease. In: Schmitt W, Lewis Grigg L, editors. Thompson&thompson. Genetics in Medicine. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 203-53.
- ⁷¹ [Kim HK](#), [Ha SH](#), [Han J](#). Potential therapeutic applications of tetrahydrobiopterin: from inherited hyperphenylalaninemia to mitochondrial diseases. [Ann N Y Acad Sci](#). 2010;1201:177-82.
- ⁷² US Department of Health and Human Services, CDC. Using Tandem Mass Spectrometry for Metabolic Disease Scrineng Among Newborns. A report of a Wotk Group. 2001, 50(RR-3): 1-23
- ⁷³ Campos Hernández D. Tamizaje neonatal por espectrometría de masas en tándem: actualización. Rev Panam Salud Pública. 2010; 27(4):309–18.
- ⁷⁴ Moats RA, Koch R, Moseley K, Guldberg P, Guttler F, et al. Brain phenylaline concentration in the management of adults with phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2000; 23(1): 7-14.
- ⁷⁵Ormazábal A; Artuch R; Vilaseca MA; García-Cazorla A; Campistol J. Mecanismos de patogenia en la fenilcetonuria: alteraciones del metabolismo de los neurotransmisores y del sistema antioxidante. Rev Neurol, 2004; 39(10):956-61.
- ⁷⁶Álvarez García NE: Nutrición Infantil. Prescripciones y Dietoterapia. Maracaibo. Universidad de Zulia; 1998: 33-59.
- ⁷⁷Jiménez Soto Z. Lista de intercambios de alimentos para usar en la FNC y en la Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOMA). Arch. Lat. Americanos de Nutrición. 1993; 43(3):211-6.
- ⁷⁸Acosta PB, Elsa LJ. Dietary Management of inherited metabolic decease Phenylketonuria, Galactosemia, tyrosinemia, homocistinuria, maple sirop urine disease. Atlanta: Acelmir Publishers; 1976.
- ⁷⁹Martín González I; Plasencia Concepción D; González Pérez TL. Manual de Dietoterapia. La Habana. INHA. Ed Ciencia Médicas; 2001.
- ⁸⁰Acosta-PB. Recommendations for protein and energy intakes by patients with phenylketonuria. Eur-J-Pediatr. 1996 Jul; 155 (Suppl 1): S121-4.

-
- ⁸¹Zarzalejo S, Zulema E; Mariño E, Mariana Y. Tratamiento nutricional de un niño con FNC de diagnóstico neonatal. Arch. venez. pueric. pediatr. 2000; 63(3): 145-53.
- ⁸² Abreu Peñate M, Hdez Triana M, Porrata Maury C: Evaluación nutricional y toxicología de la semilla de algarrobo (*Pithecolobium Saman*). Rev.Cub: Alimentación y Nutrición. 1998; 2(2): 278-87.
- ⁸³What is diet for PKU? University of Washintong. PKU Clinic. Seattle. Biblioenfmetabolicas/Bibliomeetabólicas. 5/6/2002.
- ⁸⁴ Agostoni-C Riva-E; Galli-C; et al. Plasma arachidonic acid and serum thromboxane B2 concentrations in phenylketonuric children are correlated with dietary compliance: Z-ERNAHRUNGSWISS. 1998;37(Suppl 1): 122-4.
- ⁸⁵ Giovannini-M; Agostoni-C; Biasucci-G; et al. Fatty acid metabolism in phenylketonuria. Riva-E. Eur-J-Pediatr. 1996 Jul; 155 Suppl 1: S132-5.
- ⁸⁶ Villaverde R, Escribano J B, Salmeron P. et al: Diagnóstico tardío de FNC como causa de retraso mental en adolescentes. Rev. De Neurología. Murcia, España. 1997; 25(148): 1911-6.
- ⁸⁷ Woody RC, Brewster MA, Glasier C. Progressive intracranial calcification in dihydropterine reductase deficiency prior to folinic acid therapy. Neurology 1989; 39: 673-5.
- ⁸⁸ Duran GP, RohrFJ, Slonim A: Necessity of complete intake of phenylalanine-free aminoacid mixture for metabolic control of phenylketonuria. Journal of the American Dietetic Association. 1999; 99: 1559-63.
- ⁸⁹ Barrios García B. El diagnóstico de las encefalopatías heredometabólicas en el recién nacido: una labor multidisciplinaria. Revista Cubana de Genética Humana. 2000. 2(1). 5-10.
- ⁹⁰ Clarke SD. El genoma humano y la nutrición. En: Organización Mundial de la Salud. Conocimientos Actuales sobre Nutrición. 8 ed. Washington: OMS; 2003.p. 817-27 (Publicación Científica; 592).
- ⁹¹ The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids", A. P. Simopoulos, Dossier: Polyunsaturated fatty acids in biology and diseases. Biomedecine & Pharmacotherapy, 2002; 56(8): 365-79.

-
- ⁹² Jones JH, Papamandjaris AA. Lípidos: metabolismo celular. En: Organización Mundial de la Salud. Conocimientos Actuales sobre Nutrición. 8 ed. Washington: OMS; 2003. p. 113-24 (Publicación Científica; 592).
- ⁹³ Cunha Wilke B, Vidailhet M, Marie Jeanne R et al. Equilibre des oligoelements chez l'enfant phenylcetonurique traite. Consequences de la carence en seleniun sur la peroxidation lipidique. Arch. Lat. Americanos de Nutrición. 1993; 43(2):119-22.
- ⁹⁴ Sirtori LR, Dutra-Filho CS, Sitta A, et al. Oxidative stress in patients with Phenylketonuria. Bichim Biophys Acta. 2005; 1740 (1): 68-73.
- ⁹⁵ Ferreira R. Estrés Oxidativo y antioxidantes. Centro de Medicina Biomolecular. Servicio de Cirugía Vasculat. Hospital Militar Central. Buenos Aires. Tonovital Plus Antioxidante.
- ⁹⁶ Barrios García, B. Programa de prevención de FNC: Papel del pediatra. Rev. Cub. Ped. 1989; 61(1): 146-47.
- ⁹⁷ Heredero L, Atencio G., Vega JL. Diagnóstico precoz de la FNC en Cuba (informe preliminar). Rev Cub Ped. 1986; 58(1): 27-33.
- ⁹⁸ Atencio Sariol G. Pesquisaje de la FNC en poblaciones de recién nacidos y retrasados mentales. [Trabajo para optar por el Título de especialista en 1er grado en Genética]. La Habana: ISCM; 1982.
- ⁹⁹ Gutiérrez García E, Barrios García B, Damiani Rosell A. Estudio de prevalencia de la FNC en una muestra de niños con Retraso Mental. Rev Cub Ped. 1989; 61(1): 94-8.
- ¹⁰⁰ Pascual J, Díaz Betancourt A, Guzmán Rubí E: Errores Congénitos del metabolismo y Síndromes neurológicos. Resultado de un pesquisaje en masa en una población seleccionada de retrasados mentales. Rev Cub Ped 1973; 45(2):165-81.
- ¹⁰¹ Díez Betancourt A, Pascual J: Consideraciones sobre un caso de FNC. Reporte preliminar. Rev. Cub. Ped. 1974, 46(5): 5-10.
- ¹⁰² González B: Crecimiento en pacientes fenilcetonúricos. [Trabajo para optar por el título de especialista de primer grado en Pediatría]: Hosp. Ped de Centro Habana.; 1987.
- ¹⁰³ Marcos Plasencia LM, Pérez Torres AJ, González Cabrera B, Tamayo Chong V. Actualidad de la FNC en Cuba. Avances Médicos de Cuba. 2002; 33: 12-6. ISSN 1025-6539.
- ¹⁰⁴ Comunicación personal con la Dra. Martha Sonia Robaina

-
- ¹⁰⁵ Datos brindados a la autora por el CNGM de La Habana, Cuba. 2010
- ¹⁰⁶ Bushueva TV; Vrzhesinskaia OA; Kodentsova VM; et al. Comparative study of special products "Tetraphen" and "Phenyl-free" in diet therapy of children with Phenylketonuria. Vopr-Pitan 1998; (2): 14-8.
- ¹⁰⁷ Dietario Médico Nacional, MINSAP. Versión de Enero 2006.
- ¹⁰⁸ Duran GP, Rohr FJ, Slonim A: Necessity of complete intake of phenylalanine-free aminoacid mixture for metabolic control of phenylketonuria. Journal of the American Dietetic Association 1999; 99: 1559-63.
- ¹⁰⁹ Antes llamada Oligofrenia, hoy FNC. Collectivemind Argentina SA. [Sitio en Internet]. 2000. Acceso el 15 de febrero 2003. [7 pantallas]. Disponible en [URL:http://www.minutricionista.com](http://www.minutricionista.com).
- ¹¹⁰ Biblioteca de salud: FNC. [Sitio en Internet]. 2002. Acceso el 19 de noviembre 2003. [5 pantallas]. Disponible en [URL: http://www.nacersano.org/centro/9259-9977.asp](http://www.nacersano.org/centro/9259-9977.asp)
- ¹¹¹ Rodríguez A, Gay J, Prieto Y, Mustelier H, Martín I, Pita G, Macías C, Padrón M, Marcos L, Lorenzo E, Gonzáles M. **Valor Nutricional de Alimentos utilizados en Cuba.** http://www.inha.sld.cu/composicion_alimentos/Inicio.htm
- ¹¹² http://www.inha.sld.cu/composicion_alimentos/Inicio_files/grupos.htm
- ¹¹³ USDA. Nutrient Data base for Standatd reference, Release 12 [gravación magnética]. US: Departament of Agriculture, 1999.
- ¹¹⁴ Jiménez Cruz A; Cervera Ral P; Bacardí Gascón M. Tabla de Composición de Alimentos. Barcelona: Sandoz Nutrition; 1994.
- ¹¹⁵ **Tabla de Alimentos e Información Nutricional.** <http://www.medicinainformacion.com/>
- ¹¹⁶ United States Departament of Agriculture. Composition of Vegetable end vegetable product, Agriculture; 1989 Hand Book No 8-11.
- ¹¹⁷ Food Agriculture Organizations. Aminoacidid content of food and Biological data on proteins, Nutritional. Studies (24), Rome: FAO; 1970.
- ¹¹⁸ SHS. Alemania. www.shsweb.co.uk
- ¹¹⁹ Faulkner W. Phe. En: Aguiar SA (editor) Métodos Seleccionados de análisis clínico. Madrid: Ediciones Juan Bravo; 1969: p241-53. t1
- ¹²⁰ Watson D. A simple method for the determination of serum cholesterol. Clin Chim Acta. 1960; 5:637-39.

-
- ¹²¹ Carlson,LA. Determination of serum triglycerides. J Atherosclerosis Res. 1963; 3:333-5.
- ¹²² García Morey A. Psicopatología Infantil. Su evaluación y diagnóstico. Ciudad de la Habana. Cuba. 2003. pp147-49.
- ¹²³ Rodríguez Méndez O. Salud mental infanto-juvenil. La Habana. Editorial Ciencias Medicas.2005. ISBN 959-212-170-2.
- ¹²⁴ Esquivel M, Rubi A. Curvas nacionales de peso para la talla. Rev Cub Ped 1989; 3:132-42.
- ¹²⁵ Canalejo Martínez H, Santana Porbén S. Manual de procedimientos bioestadísticos. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 1990.
- ¹²⁶ Sieguel, Castellan J. Estadística no paramétrica. Ed. Trillas. México.1998.
- ¹²⁷ Aráuz A G, Jiménez JG. Pauta para el tratamiento dietético y farmacológico de las dislipoproteinemias. INCIENSA/INCAP/OPS. Tres Ríos, Costa Rica. 1992.
- ¹²⁸ R Development Core Team (2009). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
- ¹²⁹ Angelo Canty and Brian Ripley. boot: Bootstrap R (S-Plus) Functions. R package (2009). version 1:2-36.
- ¹³⁰ Davison AC. & Hinkley DV. (1997) Bootstrap Methods and Their Applications. Cambridge University Press, Cambridge. ISBN 0-521-57391-2.
- ¹³¹ Amminger GP, Berger GE, Schafer MR, el C de Klier, Friedrich MH, Feucht M. el Suplementación de los ácidos graso Omega-3 en los niños con el autismo: una doble-persiana aleatorizó, el estudio modelo placebo-controlado. Biol. Psiquiatría. 2007; 61: 551-53.
- ¹³² Politi P, Cena H, Comelli M, Marrone G, Allegri C, Emanuele E, Ucelli di Nemia S. Behavioral effects of omega-3 fatty acid supplementation in young adults with severe autism:en oppen labelstudy. Arch Med Res 2008; 39: 682-5.
- ¹³³ Horrocks LA, Yeo YK. Health benefits of docosahexaenoic acid. Pharmacol Res. 1999; 40(3):211-25.
- ¹³⁴ Rebollo G MJ. Suplementos nutricionales en pediatría Rev chil Nutr. 2002. 29(3). ISSN 0717-7518 *versión on-line*.

-
- ¹³⁵Jones JH, Papamandjaris AA. Lípidos: metabolismo celular En: Organización Mundial de la Salud. Conocimientos Actuales sobre Nutrición. 8 ed. Washington: OMS; 2003. p. 113-24 (Publicación Científica; 592).
- ¹³⁶Connoer W E, Lowensohn R, Hatcher L. Increased Docosahexaenoic acid levels in human newborn by administration of sardines and fish oil during pregnancy. *Lipids*. 1996; 31: S183-S187.
- ¹³⁷Marcos Plasencia LM. Perfeccionamiento del tratamiento dietético de la FNC en Cuba. [Tesis para optar por el título de Máster en Nutrición en Salud Pública]. La Habana: INHA. MINSAP; 2002.
- ¹³⁸Willatts P, Forsyth JS et al. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet*. 1998;352:688-691.
- ¹³⁹Jacqueline Stordy. Dark adaptation, motor skills, docosahexaenoic acid, and dyslexia," *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 71(1): 323-326. Jackie@sinc.freeseve.co.uk .
- ¹⁴⁰John R. Burgess, Laura Stevens, Wen Zhang, and Louise Peck. "Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention deficit hyperactivity disorder," *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 71(1):27-330. burgessi@cfs.purdue.edu .
- ¹⁴¹A. J. Richardson and B. K. Puri. "The potential role of fatty acids in attention deficit hyperactivity disorder," *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids (Edinburgh)*. 2000; 63(1-2): 79-87.
- ¹⁴²A. J. Richardson and B. K. Puri. "A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2002;26(2): 233-9.
- ¹⁴³[Beblo S](#), [Reinhardt H](#), [Demmelmair H](#). Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor skills in children with phenylketonuria. *J Pediatr*. 2007 May; 150(5):479-84.
- ¹⁴⁴E. Birch, S. Garfield, D. Hoffman, R. Uauy, y D. Birch,"Un ensayo controlado aleatorizado de suministro dietético temprano de polyunsaturated de la cadena largo los ácidos grasos y el desarrollo mental en los término infantes", *Medicina De desarrollo y Neurología del Niño*. 2000; 42:174-181.
- ¹⁴⁵*The Lancet*: <http://www.thelancet.com/> volumen 369, página 578. 2010.

-
- ¹⁴⁶ Uauy R, Hoffman D, Peirano P, Birch D, Birch E: Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids*. 2001; 36: 885-95. [[Medline](#)]
- ¹⁴⁷ Uauy R, Valenzuela A: Marine oils: Health benefits of n-3 fatty acids. *Nutrition*. 2000; 16: 680-4.
- ¹⁴⁸ Agostoni C, Trojan S, Bellú R, Riva E, Brunezze M, Giovannini M: Developmental quotient at 24 months and fatty acid composition of diet in early infancy: a follow-up study. *Arch Dis Child*. 1997; 76: 421-4.
- ¹⁴⁹ Crawford M: Placental delivery of arachidonic and docosahexaenoic acids: implications for the lipid nutrition of preterm infants. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 275-84.
- ¹⁵⁰ [Agostoni C](#), [Riva E](#), [Biasucci G](#), [Luotti D](#); et al. The effects of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and fatty acids of treated phenylketonuric children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1995; 53(6): 401-4.
- ¹⁵¹ AGOSTONI-C; RIVA-E; GALLI-C; MARANGONI-F; LUOTTI-D; GIOVANNINI-M. The acid of arachidonic of Plasm and thromboxane of serum the concentrations of B2 in they put on in correlation the children of the phenylketonuric with the dietary indulgence. *Z-ERNAHRUNGSWISS*. 1998; 37 Suppl 1: 122-4. ISSN: 0044-264X.
- ¹⁵² [Agostoni C](#), [Scaglioni S](#), [Bonvissuto M](#) et al. Biochemical effects of supplemented long-chain polyunsaturated fatty acids in hyperphenylalaninemia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2001; 64(2):111-5.
- ¹⁵³ Navarro Santamaría V, Zabala Letona A, Gómez Zorita S, Portillo Baquedano M. Metabolismo del colesterol: bases actualizadas. *Revista Española de Obesidad*. 2009. 7(6): 360-84.
- ¹⁵⁴ Tratado de Nutrición .Tomo III. Nutrición humana en el estado de salud. Coordinadores: E. Martínez de Victoria, J. Maldonado. 2da. Edición. Madrid. España. Editora Médica Panamericana S.A. 2010.[pag221]
- ¹⁵⁵ Simopoulos A P. Essential fatty acids in healt and chronic disease. *Am J. Clim. Nutr*. 1999; 70: 961-70.
- ¹⁵⁶ Nyhan W L: Understanding Inherited Metabolic Disease. *Clinical Symposia*. CIBA.; 1980;32(5):13-5.
- ¹⁵⁷ Wainwright P.E., Huang Y.S, Bulman-Fleming B., Levesque S., and McCucheon D. The effects of dietaryfatty acid composition combined with environmental on brain and behavior in mice. *Behav Brain Res*. 1994; 60:125-36.

-
- ¹⁵⁸ Bistrain, B. R. Clinical aspects of essential fatty acid metabolism. *J Parent Enter Nutr* 2003; 27: 168-175.
- ¹⁵⁹ Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67: 1954-67.
- ¹⁶⁰ Clandinin MT. Brain development and assessing the supply of polyunsaturated fatty acid. *Lipids*. 1999;34:131-37.
- ¹⁶¹ Galli C, Simopoulos AP, Tremoli E, eds. Effects of fatty acids and lipids in health and disease. Proceedings of the 1st International Congress of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. *World Rev. Nutr. Diet*. 1994; 76: 1-149.
- ¹⁶² Valenzuela A, Nieto S. Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importancia en el desarrollo del sistema nervioso y visual. *Rev Chil Ped*. 2003; 74: 149-57.
- ¹⁶³ Peet M, Stokes C. Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. *Drugs*. 2005; 65: 1051-9.
- ¹⁶⁴ Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids Health Dis*. 2007; 6: 21.
- ¹⁶⁵ Hibbeln JR. Essential fatty acid predicts biomarkers of aggression and depression. *Pufa Newslett*. 1997; 1:2.
- ¹⁶⁶ Hibbeln JR, Salem N. Dietary polyunsaturated fatty acid and depression: when cholesterol does not satisfy. *An J Clin Nutr*. 1995; 62: 1-9.
- ¹⁶⁷ HORROCKS LA, YEO YK. Beneficios de la salud con el ácido docosahexaenoico. *Pharmacol Res*. 1999; 40(3):211-25.
- ¹⁶⁸ Pettegrew, J. W., Panchalingan, K., Hamilton, R. L. McClur, R. J. Brain membrane phospholipid alteration in Alzheimer`s disease. *Neurochem Res* 2001; 26: 771-82.
- ¹⁶⁹ Sanhueza, J., Nieto, S., Valenzuela, A. Acido docosahexaenoico (DHA), desarrollo cerebral, memoria y aprendizaje: la importancia de la suplementación perinatal. *Rev Chil Nutr* 2004; 31: 84-92.
- ¹⁷⁰ Aceite de pescado durante la gestación mejora coordinación visual-motora *British Medical Journal*: <http://bmj.com/> Londres, diciembre. 20/2006 (EFE)

¹⁷¹ Montgomery, C., Speake, B. K., Cameron, A., Sattar, N., Weaver, L. T. Maternal docosahexaenoic acid supplementation and fetal accretion. *Brit J Nutr* 2003; 90: 135-145.

¹⁷² Pérez Torres AJ, Marcos Plasencia LM Síndrome de FNC Materna. La Habana. Ecimed. 2006. http://www.bvs.sld.cu/libros/sindrome_de_FNC_materna/indice_p.htm
ISBN959-212-206-7.

Anexos

ÍNDICE de los ANEXOS

No de Anexos	Título
1.	Recomendaciones Nutricionales para fenilcetonúricos.
2.	Tabla de composición aminoacídica de alimentos
3.	Modo de explotación del FENILRAP y plantilla
4.	Flujograma de acciones
5.	Plan de Medidas
6.	Manual del SANM de los fenilcetonúricos en Cuba
7.	Encuesta del estado de opinión
8.	Modelaje especializado para la consulta médica de fenilcetonúricos:
§.1.	Consentimiento informado
§.2.	Encuesta dietética de consumo por registro de 24 horas
§.3.	Hoja de dietoterapia
§.4.	Modelo para menú de 24 horas
§.5.	Tabla de intercambio de porciones de alimentos
§.6.	Recetas de alimentos permitidos
§.7.	Porciones del producto industrial PKU 1
§.8.	Porciones del producto industrial PKU 2
§.9.	Porciones del producto industrial PKU 3
§.10.	Porciones del producto industrial SHS, XP Analog
§.11.	Porciones del producto industrial SHS, XP Maxamaid
§.12.	Porciones del producto industrial SHS, XP Maxamun
9.	Lista de chequeo de la conducta.
10.	Ficha técnica del aceite de hígado de tiburón: Certificados de envíos y calidad del producto
11.	Dosis de la Emulsión de Aceite de Hígado de Tiburón: masculinos y femeninos
12.	Estadística

ANEXO 1

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PARA FENILCETONURICOS CUBANOS

<http://www.inha.sld.cu/Documentos/Recomendaciones.ppt>



Autores:

Dra. Ligia M. Marcos Plasencia
Especialista de I Grado en Pediatría
y de II Grado en Nutrición
Master en Nutrición

Dr. Pedro Monterrey Gutiérrez
Lic. en Matemática.
Dr. en Ciencias Matemáticas

2002

ANEXO 2

Tabla de composición aminoacídica de alimentos. Cuba. 2002

(<http://www.inha.sld.cu/Documentos/Tabladecomp.ppt>).



Autores:

Dra. Ligia M. Marcos Plasencia
Especialista de I G en Pediatría
y II G en Nutrición
Master en Nutrición
Inv Auxiliar

Lic. Armando Rodríguez Suárez
Lic. en Bioquímica
Inv Auxiliar

ANEXO 3

Modo de explotación del FENILRAP



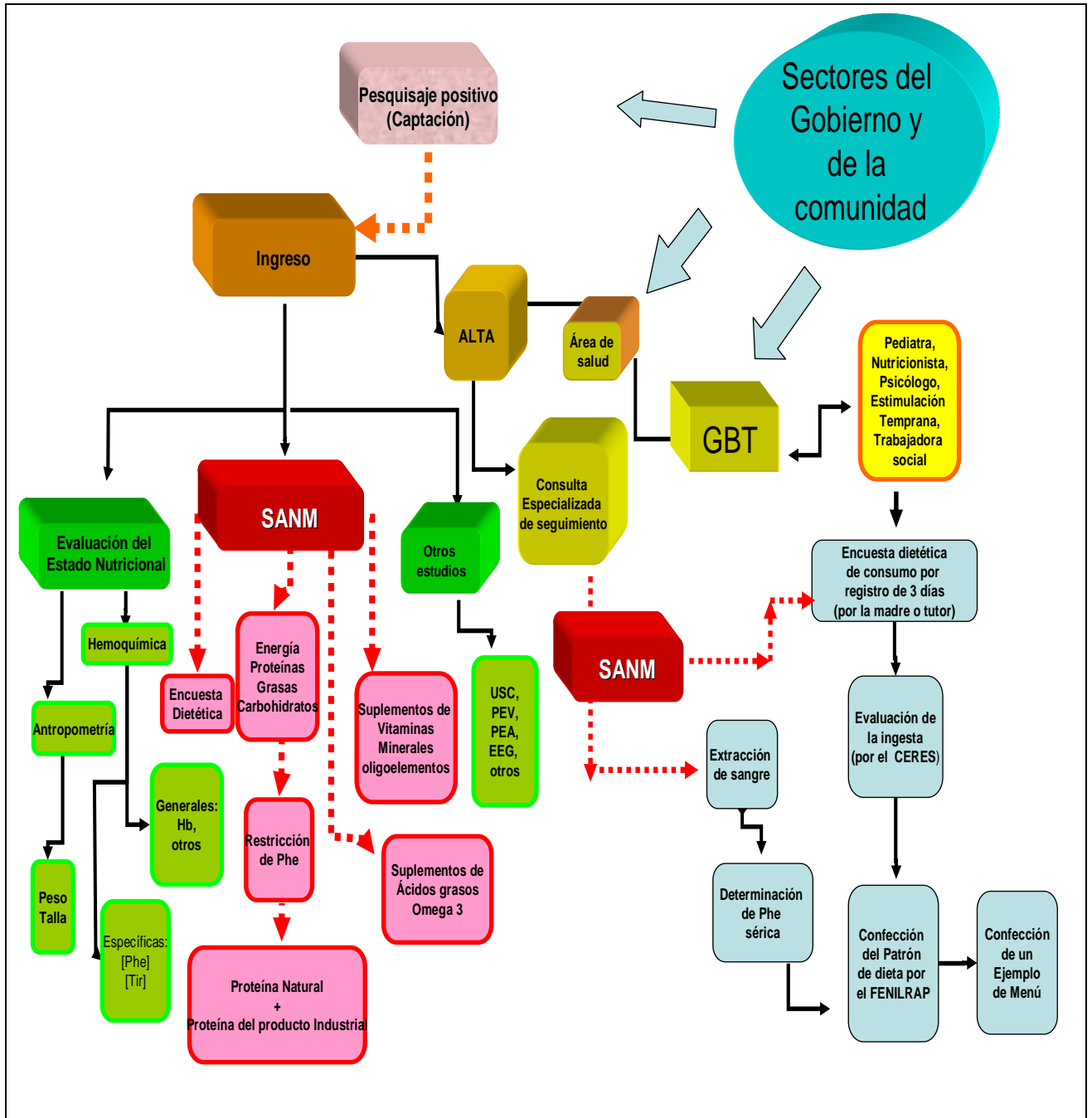
<http://www.inha.sld.cu/Documentos/fenilrap.ppt>

Uso del FENILRAP: Se hace el nuevo cálculo de dieta, según los últimos niveles sanguíneos determinados y la tolerancia individual a la Phe. Este cálculo se realizará con el sistema automatizado interactivo creado al efecto: el **FENILRAP**, que permite la confección de un Patrón de dieta a las medidas de las necesidades nutricionales del paciente y a solicitud del operador

El FENILRAP consiste en una hoja de cálculo en EXCEL para la confección de forma rápida de patrones de dietas bajos en Phe para fenilcetonúricos. En la columna interactiva de la hoja de cálculo se introduce la cantidad de porciones a seleccionar por alimento específico y el sistema calcula automáticamente el valor nutricional de la dieta propuesta en términos de energía, proteínas, grasas, carbohidratos, equivalentes de Phe, distribución porcentual energética para cada macronutriente, aporte de la energía proveniente del azúcar, la proporción de proteínas de origen natural (animal solo leche y la vegetal) y del producto industrial, así como la proporción de grasas de origen vegetal y animal. Las porciones se ajustarán hasta que se obtenga el patrón dietético deseado. Para el trabajo con las porciones se utiliza como referencia una Tabla de Intercambios que aparece en el mismo sistema de cálculo en EXCEL. Las viandas, los vegetales y las frutas se clasificaron en A y B, de acuerdo al menor o mayor contenido de equivalentes de Phe que contienen, siendo del grupo A las de mayor contenido y del grupo B las de menor contenido.

ANEXO 4

Flujograma de acciones para la atención integral al fenilcetonúrico. Cuba. 2003.



SANM: Soporte Alimentario, Nutricional y Metabólico

GBT: Grupo Básico de Trabajo.

ANEXO 5

República de Cuba
Comisión Nacional de Atención Integral a Fenilcetonúricos

“Plan de Medidas” de intervención para la atención integral a los fenilcetonúricos. Cuba. 2003

<http://www.inha.sld.cu/Documentos/plandemedidas.ppt>

Del Proyecto ramal: “Perfeccionamiento del tratamiento dietético de la Fenilcetonuria en Cuba”, del año 2002, perteneciente al Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos con código 0101027 de la Dirección de Ciencia y Técnica del MINSAP.

ANEXO 6

Manual

http://www.bvs.sld.cu/libros/manual_soportealimentarionutricional_metabolico_FNC/indice_p.htm

ISBN 959-212-205-9



ANEXO 7

Encuestas del Estado de Opinión.

Anónimo

Preguntas a padres o tutores	Respuestas	
Fecha:	SI	NO
1. Se traslada usted de provincia para llevar a su hijo/o a la consultas programadas? De dónde a dónde se traslada?		
2. Asiste su hijo regularmente a las consultas programadas?		
3. A su hijo/a se le toma muestra mensualmente, para garantizar la evaluación de los niveles séricos de fenilalanina?.		
4. Le garantizan en su área de salud o provincia el medio de transportación hacia el lugar donde se ofrece la consulta especializada?		
5. Su médico y enfermera de la familia le supervisan el cumplimiento de la dieta?		
6. Recibe mensualmente, en tiempo y forma, los productos alimenticios de la dieta del MINCIN que le corresponde?		
7. Recibe periódicamente los alimentos necesarios para la confección de la Fórmula Láctea?		
8. Ha recibido su hija/o estimulación temprana para el neurodesarrollo u otras formas de fisioterapia?		
9. Recibe en su área o provincia algún tipo de atención especial si su hijo es adolescente y, en especial, si es del sexo femenino?		
10. Está vinculado su hijo/a a algunas de los modos del sistema nacional de educación?		
11. Ha recibido asesoramiento psicológico para el control psico-emocional del enfermo y su familia?		
12. Recibe alguna ayuda de la Asistencia Social?		

Anónimo

Preguntas a líderes de la comunidad	Respuestas	
Fecha:	SI	NO
¿Conoce si en la comunidad hay coordinaciones para la atención a los pacientes?		

ANEXO 8

8.1.-Consentimiento Informado

Nombre del paciente _____
Sexo _____ Fecha de Nacimiento: _____

Mediante esta carta doy el consentimiento para que mi hijo/a forme parte del proyecto de investigación “**Soporte Alimentario, Nutricional y Metabólico de los Fenilcetonúricos en Cuba**” y reciba a través de el toda la atención médica necesaria.

Sé que en este proyecto se le suministrará durante un año a mi hijo/a un suplemento nutricional llamado “**Emulsión de Aceite de Hígado de Tiburón Saborizado**” producido en la Planta de Aromas del Instituto de Investigaciones de la Industria Alimentaria de Cuba, que le ofrece un aporte de ácidos grasos esenciales de la serie omega 3 que constituyen nutrimentos importantes para el crecimiento y desarrollo.

Como constancia de mi consentimiento refiero que mi nombre y apellidos son:

Y firmo la presente, con fecha: _____

Firma: _____

8.2.-ENCUESTA DIETÉTICA DE CONSUMO POR REGISTRO DE ALIMENTOS DE 24 HORAS.

NOMBRE: _____

FECHA: _____ PESO: _____ kg

Horas (aprox.)	Alimentos consumidos y forma de preparación	Medida casera	Para ser llenado posteriormente por el investigador	
			Código del "CERES"	Cantidad (g)

“CERES”: Sistema Automatizado de Evaluación del Consumo de Alimentos, del INHA, 1998. La versión ampliada del 2006 es el “CERES PLUS” (CERES+)

8.3.- HOJA DE DIETOTERAPIA

Comisión Nacional de Atención Integral a fenilcetonúricos (CNAIF)

Fecha: _____ Sala: _____ Cama: _____

Nombre del Paciente: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Peso Real: _____ Kg Peso Ideal: _____ Kg IMC: _____ Kg/m²
Talla: _____ m

Niveles en sangre de Fenilalanina: _____ mg %

Diagnóstico principal:

Otros diagnósticos:

Recomendaciones Nutricionales Diarias			Distribución Porcentual	
Energía	_____	Kcal		
Proteínas	_____	g	_____	%
Grasa	_____	g	_____	%
CHO	_____	g	_____	%
			100	%

Fenilalanina: _____ mg/día

Proteína Natural : _____ g/día

Proteína del producto : _____ g/día

Cantidad de polvo : _____ g/día

Nombre del producto: _____

Disuelto en: _____ ml de agua

8.4.-Modelo para menú de 24 horas

Nombre	Fecha	
HORA		ALIMENTO
Desayuno		
Merienda		
Almuerzo		
Merienda		
Comida		
Cena		

8.5.-Tabla de intercambios

Contenido nutricional de las porciones de referencia para el cálculo de dietas de los fenilcetonúricos

Grupo de Alimentos	Porción de referencia	Peso g	Energía Kcal	Proteína g	Grasas g	CHO g	Phe mg	Phe eq
Cereales								
Arroz	1 cda	10	10.9	0.2	0.01	2.38	15	1
Maicena	1 cda	8	29	0	0	7	0	0
Viandas *								
Viandas A								
Boniato	½ taza	150.00	171.00	2.55	0.60	38.39	165.00	11
Malanga	½ taza	150.00	175.50	2.55	0.30	40.65	144.00	9.6
Ñame	½ taza	150.00	157.50	3.60	0.30	34.30	168.00	11.2
Viandas B								
Plátano verde	½ taza o 1 u. pequeña	150.00	135.00	1.20	0.15	36.45	40.00	2.6
Plátano maduro	½ taza	150.00	168.60	1.65	0.45	44.85	55.20	3.45
Papa	½ taza o 1 u. pequeña	100.00	78.95	2.08	0.12	16.81	89.00	5.9
Yuca	½ taza	150.00	247.00	1.50	0.30	59.70	9.00	0.6
Vegetales *								
Vegetales A								
Acelga	½ taza	70.00	12.60	1.19	0.14	2.30	84.70	5.6
Aguacate	¼ u. mediana	105.00	123.00	1.30	10.00	7.30	71.00	4.7
Habichuela	½ taza	100.00	25.00	1.60	0.20	3.80	68.00	4.5
Coliflor	½ taza	100.00	22.00	2.20	0.20	4.30	45.00	3
Vegetales B								
Berenjena	½ taza	100.00	19.20	1.00	0.20	4.10	30.00	2
Berro	½ taza	27.00	5.13	0.59	0.08	0.81	30.00	2
Calabaza	½ taza	100.00	14.00	0.90	0.10	3.00	44.00	2.9
Chayote	½ taza	70.00	19.60	0.42	0.07	5.53	30.00	2
Col cruda	½ taza	50.00	12.00	0.60	0.10	2.30	19.50	1.3
Col hervida	½ taza	63.00	12.60	0.69	0.13	2.71	22.50	1.5
Lechuga	1 hoja	5.00	0.70	0.05	0.02	0.14	4.00	0.2
Pepino con cáscara	8 ruedas	80.00	12.80	0.84	0.08	2.72	18.00	1.2
Quimbombó	½ taza	100.00	14.29	2.00	0.30	6.00	30.00	2
Rábano	½ taza	100.00	17.00	1.00	0.10	6.50	33.50	2.2
Remolacha	½ taza	100.00	32.00	1.10	0.10	7.20	3.00	0.2
Tomate verde	1u. mediana	100.00	24.00	1.20	0.20	5.10	23.44	1.5
Tomate maduro	1u. mediana	100.00	22.00	1.10	0.20	4.70	18.75	1.2
Puré de tomate	1 cda	12.00	4.68	0.20	0.02	1.07	24.60	1.6
Zanahoria cruda	½ taza o 1 u mediana	55.00	23.10	0.61	0.11	5.34	15.00	1
Zanahoria hervida	½ taza	100.00	31.00	0.90	0.20	7.10	30.00	2
Frutas*								
Frutas A								
Mamey colorado	¼ u. mediana	80.00	69.60	1.36	0.32	16.80	30.00	2
Mango	1 u. mediana	145.00	95.70	1.00	0.58	24.20	37.50	2.5
Naranja	1 u. mediana	130.00	61.10	0.91	0.26	15.60	37.50	2.5
Níspero	1 u. mediana	65.00	51.35	0.26	0.26	13.33	22.50	1.5
Plátano	1 u. mediana	100.00	85.00	1.10	0.20	22.10	45.00	3
Toronja	1 u. mediana	200.00	82.00	1.00	0.20	21.00	37.50	2.5
Frutas B								
Ciruela	1 u.	20.00	9.80	0.12	0.02	2.58	7.50	0.5

Fruta bomba	½ taza	100.00	39.00	0.60	0.10	9.99	15.00	1
Guayaba	1 u. pequeña	60.00	35.20	0.48	0.36	8.97	1.50	0.1
Anón	½ taza de pulpa	100.00	101.00	1.70	0.60	25.20	15.00	1
Chirimoya	½ taza de pulpa	100.00	94.00	1.20	0.40	24.00	15.00	1
Guanábana	½ taza de pulpa	100.00	65.00	1.00	0.30	16.10	15.00	1
Limón (jugo)	½ taza o 2 u.	120.00	40.80	0.36	0.24	9.24	0.00	0
Naranja (jugo)	½ taza	120.00	66.00	0.72	0.12	12.12	7.50	0.5
Mandarina (jugo)	½ taza	120.00	55.20	0.36	0.12	13.32	7.50	0.5
Mandarina	1 u. mediana	100.00	46.00	0.80	0.20	11.60	7.50	0.5
Manzana	1 u. mediana	70.00	46.60	0.14	0.42	10.15	7.50	0.5
Melón de agua	½ taza	75.00	19.50	0.38	0.15	4.80	15.00	1
Piña	1 rodaja mediana	85.00	44.20	0.34	0.17	11.65	7.50	0.5
Lácteos								
Fórmula Láctea	4 onzas	120	77.2	0.3	3.05	12.2	18.6	1.24
Grasas								
Grasa animal	1 cda	14	126	0	14	0	0	0
Grasa vegetal	1 cda	14	126	0	14	0	0	0
Mayonesa de papa	1 cda	15	71.3	0.25	7	2	10.5	0.7
Azúcar y dulces								
Azúcar	1 cda	12	48	0	0	12	0	0
Miel	1 cda	20	48	0	0	12	0	0
Mermelada	1 cda	20	48	0	0	12	0	0
Dulces en almíbar	1 cda	20	48	0	0	12	0	0
Caramelos	2 u.	15	48	0	0	12	0	0
Barra de guayaba	1 lasca de guayaba	16	48	0	0	12	0	0
Bebidas								
Refresco gaseado	1 vaso (8 onzas)	240	96	0.2	0.02	23.63	0	0
Malta	1 vaso (8 onzas)	240	227.8	1.16	0.02	56.27	3	0.2
Producto industrial								
PKU1	6 cdtas	20	56.4	10	0	3.4	0	0
PKU2	6 cdtas	20	60	13.3	0	1.6	0	0
PKU3	6 cdtas	20	57	13.6	0	0.6	0	0

Fuente: Tomado del contenido de energía y nutrientes de los alimentos del CERES (INHA-1998).

Productos PKU tomados del folleto de información de productos de Milupa-Nutricia

* Estos grupos de alimentos se les divide en A y B atendiendo a su contenido en fenilalanina. Se consideraron en el grupo A, los que más fenilalanina aportan.

8.6.-Recetas de alimentos

Receta y contenido nutricional de la fórmula láctea y de la mayonesa de papa								
Fórmula Láctea								
Alimentos	Medida común	Peso g	Energía Kcal	Proteína g	HC g	Grasa g	Phe mg	Phe eq
leche evap sin diluir o leche evap diluida	1.5 onzas 3 onzas	45 90	62.80	2.90	5.56	3.45	149.50	10.00
Maicena	3 cdas	24	87.00		21.00			
Azúcar	3 cdas	36	138.60		35.80			
Dextrosa	3 cdas	18	72.00		18.00			
Lactosa	3 cdas	18	72.00		18.00			
Aceite	1.5 cdas	21	185.50			21.00		
Agua	28 onzas	840						
TOTAL	32 onzas	1147	617.90	2.90	98.30	24.45	149.50	10.00
Porción de referencia	4 onzas	120	77.20	0.30	12.20	3.05	18.60	1.30
Mayonesa de papa								
Alimentos	Medida común	Medida gramos	Energía Kcal	Proteína g	Grasa g	HC g	Phe mg	Phe eq
Papa	1 taza de puré o 1 papa mediana	200	152	4	0.2	32.4	178	11.8
Aceite	8 cdas	112	990	0	112	0	0	0
TOTAL	240 ml	312	1142	4	112.2	32.4	178	11.8
Porción de referencia	1 cda	12	43.9	0.1	4.3	1.2	6.8	0.4

8.7.-Porciones del producto industrial

PKU-1		lata 500g		
MEDIDA DE POLVO		E	Proteína	CHO
Porción	Gramos	(Kcal)	(g)	(g)
	1.9	4	1	0.3
1 cda. (5ml)	3	8.4	1.5	0.5
	4	11.2	2	0.6
	5	14.1	2.5	0.8
2 cda. (10 ml)	6	16.9	3	1
	7	19.7	3.5	1.2
	8	22.5	4	1.3
	9	25.3	4.5	1.5
3 cda. (15 ml) = 1 Cda	10	28.2	5.2	1.7
	11	31	5.5	1.9
	12	33.8	6	2
4 cda. (20 ml)	13	36.6	6.5	2.2
	14	39.4	7	2.4
	15	42.3	7.5	2.5
5 cda. (25 ml)	16	45.1	8	2.7
	17	47.9	8.5	2.9
	18	50.7	9	3.1
	19	53.5	9.5	3.2
(30 ml)- 2 cdas	20	56.4	10	3.4
(60 ml)- 4 cdas	40	113	20.3	7
(90 ml)- 6 cdas	60	169	30.1	10.5
(120 ml)- 8 cdas	80	225	40.2	14
(150 ml)- 10 cdas	100	282	50.3	17.3

8.8.-Porciones del producto industrial

PKU-2

lata 500g

MEDIDA DE POLVO		E	Proteína	CHO
Porción	Gramos	(Kcal)	(g)	(g)
	1.5	4	1	0.1
	2	6	1.3	0.1
1 cda. (5ml)	3	9	2	0.2
	4	12	2.6	0.3
	5	15	3.3	0.4
2 cda. (10 ml)	6	18	4	0.9
	7	21	4.6	0.5
	8	24	5.3	0.6
	9	27	6	0.7
3 cda.(15 ml) = 1 Cda	10	30	6.6	0.8
	11	33	7.3	0.9
	12	36	8	0.9
4 cda. (20 ml)	13	39	8.6	1.1
	14	42	9.3	1.1
	15	45	10	1.2
5 cda. (25 ml)	16	48	10.6	1.3
	17	51	11.3	1.3
	18	54	12	1.4
	19	57	12.6	1.5
(30 ml)- 2 cdas	20	60	13.3	1.6
(60 ml)- 4 cdas	40	120	26.7	3.2
(90 ml)- 6 cdas	60	180	40	4.9
(120 ml)- 8 cdas	80	240	53.4	6.5
(150 ml)- 10 cdas	100	300	66.8	8.2

8.9.-Porciones del producto industrial

MEDIDA DE POLVO		E	Proteína	CHO
Porción	Gramos	(Kcal)	(g)	(g)
	1.5	4	1	0.05
	2	5.7	1.3	0.06
1 cdta. (5ml)	3	8.5	2	0.1
	4	11.4	2.7	0.13
	5	14.3	3.4	0.17
2 cdta. (10 ml)	6	18	4	0.2
	7	20	4.7	0.2
	8	22.8	5.4	0.2
	9	25.7	6.1	0.3
3 cdta. (15 ml) = 1 Cda	10	28.6	6.8	0.3
	11	31.4	7.4	0.3
	12	34.3	8.1	0.4
4 cdta. (20 ml)	13	37	8.8	0.4
	14	40	9.5	0.4
	15	42.9	10.2	0.5
5 cdta. (25 ml)	16	45.7	10.8	0.5
	17	48.6	11.5	0.5
	18	51.4	12.2	0.6
	19	54.3	12.9	0.6
(30 ml)- 2 cdas	20	57	13.6	0.6
(60 ml)- 4 cdas	40	114	27	1.3
(90 ml)- 6 cdas	60	171	40.8	2
(120 ml)- 8 cdas	80	228.8	54	2.7
(150 ml)- 10 cdas	100	286	68	3.4

8.10.-Porciones del producto industrial

SHS-XP ANALOG

lata 500g

MEDIDA DE POLVO		E	Proteína	CHO	Grasa
Porción	Gramos	(Kcal)	(g)	(g)	(g)
	1.9	9	0.2	1.026	0.437
1 cda. (5ml)	3	14.2	0.3	1.62	0.69
	4	19	0.5	2.16	0.92
	5	23.7	0.6	2.7	1.15
2 cda. (10 ml)	6	28.5	0.7	3.24	1.38
	7	33.2	0.9	3.78	1.61
	8	38	1	4.32	1.84
	9	42.7	1.1	4.86	2.07
3 cda. (15 ml) = 1 Cda	10	47.5	1.3	5.4	2.3
	11	52.2	1.4	5.94	2.53
	12	57	1.5	6.48	2.76
4 cda. (20 ml)	13	61.7	1.6	7.02	2.99
	14	66.5	1.8	7.56	3.22
	15	7.12	1.9	8.1	3.45
5 cda. (25 ml)	16	76	2	8.64	3.68
	17	76	2.2	9.18	3.91
	18	85.5	2.3	9.72	4.14
	19	90.2	2.4	10.26	4.37
(30 ml)- 2 cdas	20	95	2.6	10.8	4.6
(60 ml)- 4 cdas	40	190	5.2	21.6	9.2
(90 ml)- 6 cdas	60	285	7.8	32.4	13.8
(120 ml)- 8 cdas	80	380	10.4	43.2	18.4
(150 ml)- 10 cdas	100	475	13	54	23

8.11.-Porciones del producto industrial

SHS-XP MAXAMAID

lata 500g

MEDIDA DE POLVO		E	Proteína	CHO	Grasa
Porción	Gramos	(Kcal)	(g)	(g)	(g)
	1.9	5.871	0.475	0.969	0.0095
1 cda. (5ml)	3	9.27	0.75	1.53	0.015
	4	12.36	1	2.04	0.02
	5	15.45	1.25	2.55	0.025
2 cda. (10 ml)	6	18.54	1.5	3.06	0.03
	7	21.63	1.75	3.57	0.035
	8	24.72	2	4.08	0.04
	9	27.81	2.25	4.59	0.045
3 cda. (15 ml) = 1 Cda	10	30.9	2.5	5.1	0.05
	11	33.99	2.75	5.61	0.055
	12	37.08	3	6.12	0.06
4 cda. (20 ml)	13	40.17	3.25	6.63	0.065
	14	43.26	3.5	7.14	0.07
	15	46.35	3.75	7.65	0.075
5 cda. (25 ml)	16	49.44	4	8.16	0.08
	17	52.53	4.25	8.67	0.085
	18	55.62	4.5	9.18	0.09
	19	58.71	4.75	9.69	0.095
(30 ml)- 2 cdas	20	61.8	5	10.2	0.1
(60 ml)- 4 cdas	40	123.6	10	20.4	0.2
(90 ml)- 6 cdas	60	185.4	15	30.6	0.3
(120 ml)- 8 cdas	80	247.2	20	40.8	0.4
(150 ml)- 10 cdas	100	309	25	51	0.5

8.12.-Porciones del producto industrial

MEDIDA DE POLVO		E	Proteína	CHO	Grasa
Porción	Gramos	(Kcal)	(g)	(g)	(g)
	1.9	5.6	0.7	0.6	0
1 cda. (5ml)	3	8.9	1,1	1	0
	4	11.8	1.5	1.3	0
	5	14.8	1.9	1.7	0
2 cda. (10 ml)	6	17.8	2.3	2	0
	7	20.7	2.7	2.3	0
	8	23.7	3.1	2.7	0
	9	26.7	3.5	3	0
3 cda. (15 ml) = 1 Cda	10	29.7	3.9	3.4	0
	11	32.6	4.2	3.7	0
	12	35.6	4.6	4	0
4 cda. (20 ml)	13	38.6	5	4.4	0
	14	41.5	5.4	4.7	0
	15	44.5	5.8	5.1	0
5 cda. (25 ml)	16	47.5	6.2	5.4	0
	17	50.4	6.6	5.7	0
	18	53.4	7	6.1	0
	19	56.4	7.4	6.4	0.09
(30 ml)- 2 cdas	20	59.4	7.8	6.8	0.1
(60 ml)- 4 cdas	40	118.8	15.6	13.6	0.2
(90 ml)- 6 cdas	60	178.2	23.4	20.4	0.3
(120 ml)- 8 cdas	80	237.2	31.2	27.2	0.4
(150 ml)- 10 cdas	100	297	39	34	0.5

ANEXO 9

“Lista de chequeo de la conducta”

1. Jugar con o comer mucosidad, saliva, deposiciones, o tierra (incluye pica)
2. Higiene excesiva o deficiente
3. Ningún control de esfínteres
4. Orina o defeca en lugares inapropiados
5. Consumo de comida excesivo o deficiente
6. Comportamiento sexual impropio
7. Se desviste en el público
8. Se cierra en la habitación o el baño. Se niega a salir
9. Se escapa o escapa del cuidador.
10. Es objeto de indemnización por daños y perjuicios
11. Llora, grita, canta, o se ríe en una manera excesiva o sin razón
12. Perturba a otros
13. Se rasca en heridas en curación y cicatrices
14. Se provoca, los pellizcos, los mordiscos, lo rasca.
15. Provoca, los pellizcos, los mordiscos, rasca a otros
16. Se irrita y pelea verbalmente con otros
17. Desobedece las órdenes de cuidadores
18. Lanza objetos a otros
19. Comportamientos obsesivos y repetitivos y compulsivos
20. Miedo intenso o preocupación sin la causa
21. Roba comida o se opone
22. No duerme y perturba a otros

ANEXO 10



Aromas y Sabores para la Alimentación

Carretera del Guatao, Km 3 ½ La Lisa 19200,
Ciudad de la Habana
Teléfono: 22 0919; e.mail: agu@iia.edu.cu
Fax: 53 (7) 33 6553

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO

PRODUCTO: Emulsión de Aceite de Hígado de tiburón saborizada

DEFINICIÓN: Emulsión de aceite de hígado de tiburón saborizada

UTILIZACIÓN: Como suplemento nutricional

DOSIS ORIENTATIVA: 15 mL diario

ENVASADO: En frascos de 330 mL ó 500 mL

LOTE: 01 a 07

ESPECIFICACIONES

ASPECTO A 25 °C	Líquido viscoso
COLOR	Amarillo pálido
OLOR	A piña, con notas a aceite de pescado
SABOR	A piña, con regusto a aceite de pescado
ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (%)	27,6
EPA (20:5) (mg/ frasco de 330 mL)	202,4 (9,2mg/cdas)
DHA (22:6) (mg/frasco de 330 mL)	739,2 (33,6mg/cdas)

ESTABILIDAD: 12 meses

Conservar a temperatura de refrigeración

VIDA ÚTIL: 12 meses



Aromas y Sabores para la Alimentación

Carretera del Guatao, Km. 3 1/2, La Lisa
19200, Ciudad de la Habana
Teléfono: 22 0919; e-mail: agu@iia.edu.cu
Fax: 53 (7) 33 6553

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO

PRODUCTO: Emulsión de Aceite de Hígado de tiburón
saborizada

DEFINICIÓN: Emulsión de aceite de hígado de tiburón saborizada

UTILIZACIÓN: Como suplemento nutricional

DOSIS ORIENTATIVA: 15 mL diario

ENVASADO: En frascos de 330 mL ó 500 mL

LOTE: 08

ESPECIFICACIONES

ASPECTO A 25 °C	Líquido viscoso
COLOR	Rosado pálido
OLOR	A frambuesa, con notas a aceite de pescado
SABOR	A frambuesa, con regusto a aceite de pescado
ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (%)	27,6
EPA (20:5)	9,2(mg/edias)
DHA (22:6)	33,6(mg/edias)

ESTABILIDAD: 12 meses

Conservar a temperatura ambiental, en envase cerrado

VIDA ÚTIL: 12 meses



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES PARA LA INDUSTRIA ALIMENTICIA

CERTIFICADO DE CALIDAD

DIRECCIÓN: BEBIDAS

PLANTA DE: AROMAS

Nombre del producto: Emulsión de Aceite de hígado de tiburón saborizada	Certificado No. _____
Lote: 01 – 07	Dirigido a: Hospital Pediátrico Centro Habana
Fecha de producción:	
Fecha de vencimiento: 12 meses después de la fecha de producción	Fecha de entrega:
Cantidad de unidades: 150 a 200 por cada lote	
Resultados:	
ASPECTO A 25 °C	Líquido viscoso
COLOR	amarillo pálido
OLOR	A pina, con notas a aceite de pescado
SABOR	A pina, con regusto a aceite de pescado
Contenido de aceite de hígado de tiburón (%)	30
ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (%)	27,6
EPA (20:5) (mg/frasco de 330 mL)	202,4
DHA (22:6) (mg/ frasco de 330 mL)	739,2
Todos los lotes contemplados en este certificado presentaron igual composición química, igual aporte en ácidos grasos e igual calidad.	
Emitido por: Maday Bringas	Recibido por:
Cargo: Control Calidad Firma:	Cargo: Firma:

Carretera del Guatao km 3 1/2, La Lisa, C. Habana. Teléfono 202 05 83

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES PARA LA INDUSTRIA ALIMENTICIA

CERTIFICADO DE CALIDAD

DIRECCIÓN: BEBIDAS

PLANTA DE: AROMAS

Nombre del producto: Emulsión de Aceite de hígado de tiburón saborizada	Certificado No. _____
Lote: 08	Dirigido a: Hospital Pediátrico Centro Habana
Fecha de producción:	
Fecha de vencimiento: 12 meses después de la fecha de producción	Fecha de entrega:
Cantidad de unidades: 150 a 200 por cada lote	
Resultados:	
ASPECTO A 25 °C	Líquido viscoso
COLOR	rosado pálido
OLOR	A frambuesa, con notas a aceite de pescado
SABOR	A frambuesa, con regusto a aceite de pescado
Contenido de aceite de hígado de tiburón (%)	30
ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (%)	27,6
EPA (20:5) (mg/cdas)	9,2
DHA (22:6) (mg/cdas)	33,6
Todos los lotes contemplados en este certificado presentaron igual composición química, igual aporte en ácidos grasos e igual calidad.	
Emitido por: Maday Bríngas	Recibido por:
Cargo: Control Calidad Firma:	Cargo: Firma:

Carretera del Guatao km 3 1/2, La Lisa, C. Habana. Teléfono 202 05 83

ANEXO 11

Anexo 11:

Dosis de la Emulsión de Aceite de Hígado de Tiburón. Masculinos

Masculino		RECOMENDACIONES DIARIAS					Dosis de la Emulsión
Edad	Peso	Energía*	Grasa**	Requerimientos de PUFA /día			(15 ml=380 mg de PUFA)
meses	(Kg)	(kcal)	(g)	5% de la E (Kcal)	(g de PUFA)***	mg de PUFA	ml ****
"0-1"	3.80	470	21	23.50	2.61	261	10
"1-2"	4.75	550	24	27.50	3.06	306	12
"2-3"	5.60	610	27	30.50	3.39	339	13
"3-4"	6.35	655	29	32.75	3.64	364	14
"4-5"	7.00	695	31	34.75	3.86	386	15
"5-6"	7.35	730	32	36.50	4.06	406	16
"6-7"	8.05	765	28	38.25	4.25	425	17
"7-8"	8.55	810	27	40.50	4.50	450	18
"8-9"	9.00	855	29	42.75	4.75	475	19
"9-10"	9.35	925	31	46.25	5.14	514	20
"10-11"	9.70	970	32	48.50	5.39	539	21
"11-12"	10.05	1055	35	52.75	5.86	586	23
años							
"1-2"	11.40	1190	40	59.50	6.61	661	26
"2-3"	13.50	1410	47	70.50	7.83	783	31
"3-4"	15.50	1540	48	77.00	8.56	856	34
"4-5"	17.20	1640	51	82.00	9.11	911	36
"5-6"	19.20	1770	55	88.50	9.83	983	39
"6-7"	21.10	1860	58	93.00	10.33	1,033	41
"7-8"	23.70	1970	61	98.50	10.94	1,094	43
"8-9"	25.90	2000	62	100.00	11.11	1,111	44
"9-10"	28.20	2030	63	101.50	11.28	1,128	45
años				3% de la E (Kcal)			-
"10-11"	30.40	2190	68	65.70	7.30	730	29
"11-12"	33.00	2230	69	66.90	7.43	743	29
"12-13"	36.50	2290	71	68.70	7.63	763	30
"13-14"	42.50	2440	76	73.20	8.13	813	32
"14-15"	49.50	2630	82	78.90	8.77	877	35
"15-16"	54.00	2720	85	81.60	9.07	907	36
"16-17"	56.30	2750	86	82.50	9.17	917	36
"17-18"	57.80	2790	87	83.70	9.30	930	37
"18-19"	60.00	2860	89	85.80	9.53	953	38

* y ** Recomendaciones según Porrata y Col. 1996

***1g de grasa=9Kcal

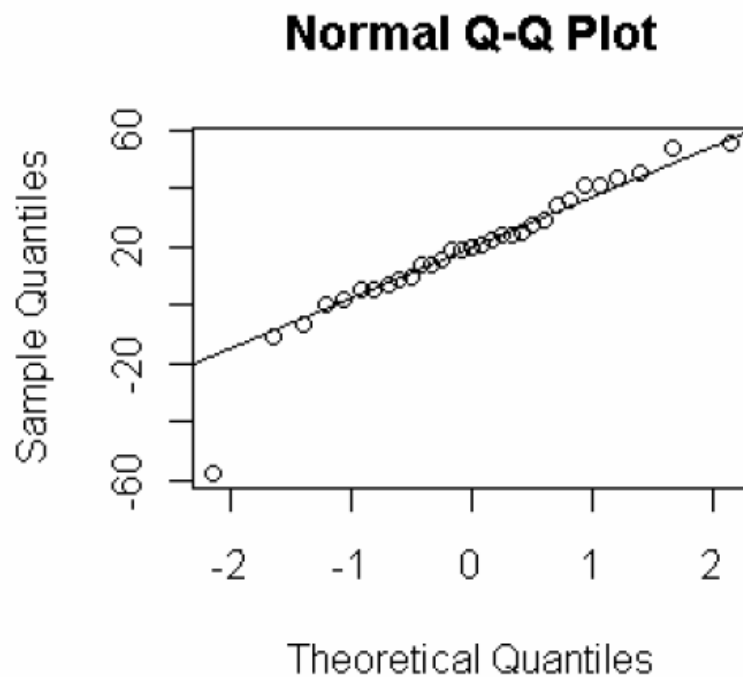
****1cda (15ml=14 g) del producto= 27.6% (3.8g) de PUFA

Dosis de la Emulsión de Aceite de Hígado de Tiburón. Femeninos

Femenino		RECOMENDACIONES DIARIAS					Dosis de la Emulsión
Edad	Peso	Energía*	Grasa**	Requerimientos de PUFA/día			15 ml=380 mg de PUFA
meses	(Kg)	(kcal)	(g)	5% de la E (Kcal)	g de PUFA***	mg de PUFA	ml ****
"0-1"	3.60	445	20	22.25	2.47	247	10
"1-2"	4.35	505	22	25.25	2.81	281	11
"2-3"	5.05	550	24	27.50	3.06	306	12
"3-4"	5.70	585	26	29.25	3.25	325	13
"4-5"	6.35	630	28	31.50	3.50	350	14
"5-6"	6.95	675	30	33.75	3.75	375	15
"6-7"	7.45	710	24	35.50	3.94	394	16
"7-8"	7.95	755	25	37.75	4.19	419	17
"8-9"	8.40	800	27	40.00	4.44	444	18
"9-10"	8.75	865	29	43.25	4.81	481	19
"10-11"	9.05	905	30	45.25	5.03	503	20
"11-12"	9.35	980	33	49.00	5.44	544	21
años							
"1-2"	11.00	1190	40	59.50	6.61	661	26
"2-3"	13.00	1330	44	66.50	7.39	739	29
"3-4"	14.80	1410	44	70.50	7.83	783	31
"4-5"	16.60	1530	48	76.50	8.50	850	34
"5-6"	18.40	1620	50	81.00	9.00	900	36
"6-7"	20.60	1710	53	85.50	9.50	950	38
"7-8"	23.50	1790	56	89.50	9.94	994	39
"8-9"	26.20	1810	56	90.50	10.06	1006	40
"9-10"	29.10	1820	57	91.00	10.11	1011	40
años				3% de la E (Kcal)			
"10-11"	32.20	1970	61	59.10	6.57	657	26
"11-12"	36.10	2030	63	60.90	6.77	677	27
"12-13"	41.10	2090	65	62.70	6.97	697	28
"13-14"	45.20	2150	67	64.50	7.17	717	28
"14-15"	48.20	2200	68	66.00	7.33	733	29
"15-16"	49.50	2190	68	65.70	7.30	730	29
"16-17"	50.30	2180	68	65.40	7.27	727	29
"17-18"	50.40	2170	68	65.10	7.23	723	29
"18-19"	55.00	2090	65	62.70	6.97	697	28
* y ** Recomendaciones según Porrata y Col. 1996							
***1g de grasa=9Kcal							
****1cda (15ml=14 g) del producto= 27.6% (3.8g) de PUFA							

ANEXO 12

1.- Diff1= % Asist Consultas Después - % Asist Consultas Antes



Datos: diff1

= 4.8195 de t, = 30 de df, el p - valor = 3.877e - 05

Hipótesis alternativa: la media verdadera no es igual a 0

Intervalo de confianza 95 %: [10.9; 27.0]

Cálculos aproximados de muestra: 19.0 %

Cálculos de intervalo de confianza

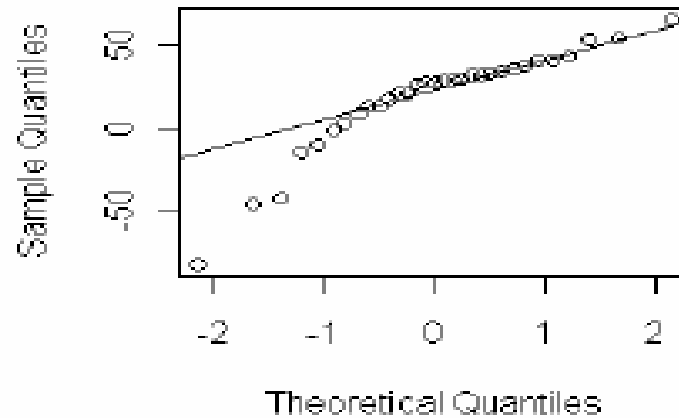
Sobre la base de 1000 se reproduce

BCa de nivel

95% [9.8; 25.5]

2.- Diff3= % determinaciones OK Despues - % determinaciones OK Antes

Normal Q-Q Plot



Una t - prueba de muestra

Datos: diff3

= 3.2857 de t, = 30 de df, = 0.002733 de p - valor

Hipótesis alternativa: la media verdadera no es igual a 0

Intervalo de confianza 95 %: [7.0; 30.2]

Estimación: mean de muestra de x 18.6 %

Cálculos de intervalo de confianza

Sobre la base de 1000 se reproduce

Llamada:

Boot.ci (boot.out = diff3.frame.boot)

BCa de nivel

95 % [4.6; 27.8]

$$3. \text{ Razón} = \frac{DE \text{ antes}}{DE \text{ despues}}$$

Los datos: log (ratio.sa.sd)

= 12.1822 de t, = 30 de df, el p - valor = 1.043e - 12

El intervalo de confianza 95 % la s1 / s2 para la razón de: [2.6; 3.8]

Estimación puntual para la media 3.1

Cálculos de intervalo de confianza

Sobre la base de 1000 reproduce la para la razón de s1 / s2

BCa de nivel

95 % [2.6; 3.9]