

ASPECTOS HISTÓRICOS DE LA FENILCETONURIA EN CUBA

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 García *et al.*, del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), en una muestra de fenilcetonúricos de Cuba, se encontró que las mutaciones genéticas más frecuentes en el país eran las mismas que las descritas en poblaciones gallegas.⁸⁰⁻⁸²

Antes del triunfo de la Revolución Cubana en el año 1959, el estudio de los ECM no era objetivo de la Salud Pública al constituir una prioridad dentro de los programas nacionales de salud. No se conocía la prevalencia de estas enfermedades, no se disponía de tecnología adecuada para el diagnóstico de los mismos, y solo algunos médicos notables estaban interesados en el estudio de los mismos.

Después del triunfo de la Revolución Cubana la situación de los enfermos discapacitados pasó a ocupar un lugar prioritario dentro de las políticas nacionales de salud pública, y con ello, mejoró de manera notable la atención médica de los mismos. Así, comenzó la preocupación por los ECM, y la FNC se situó en un primer orden por su relevancia. En los inicios de los 1980s, en el Departamento de Genética Médica del Instituto Superior de Ciencias Médicas “Victoria de Girón”, de La Habana, científicos y profesionales, presididos por los doctores Luis Heredero y Bárbara Barrios, adoptaron el método microbiológico de Guthrie para el pesquiasaje (con carácter nacional) de la FCN.⁸³⁻⁸⁴ Surgió entonces el Programa Nacional de Genética Médica, como parte del Programa de Tecnología Avanzada del MINSAP,⁸⁵ orientado al pesquiasaje neonatal masivo de la FCN.⁸⁶⁻⁸⁹ Otros casos, que habían nacido antes del lanzamiento del programa de pesquiasaje, fueron captados tardíamente, ya con grados variables de daño neurológico, mediante búsquedas realizadas en instituciones para débiles mentales y servicios hospitalarios (ambulatorios/institucionales) de Neuropediatría.⁹⁰⁻⁹¹ En este aspecto, se debe destacar la documentación del primer caso diagnosticado de FCN en una niña de 14 meses de edad debido a la presencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad, a cargo del equipo de trabajo del Profesor y Neuropediatra Dr. Díez Betancourt, en el Hospital Infantil “Angel Arturo Aballí”, de La Habana.⁹²

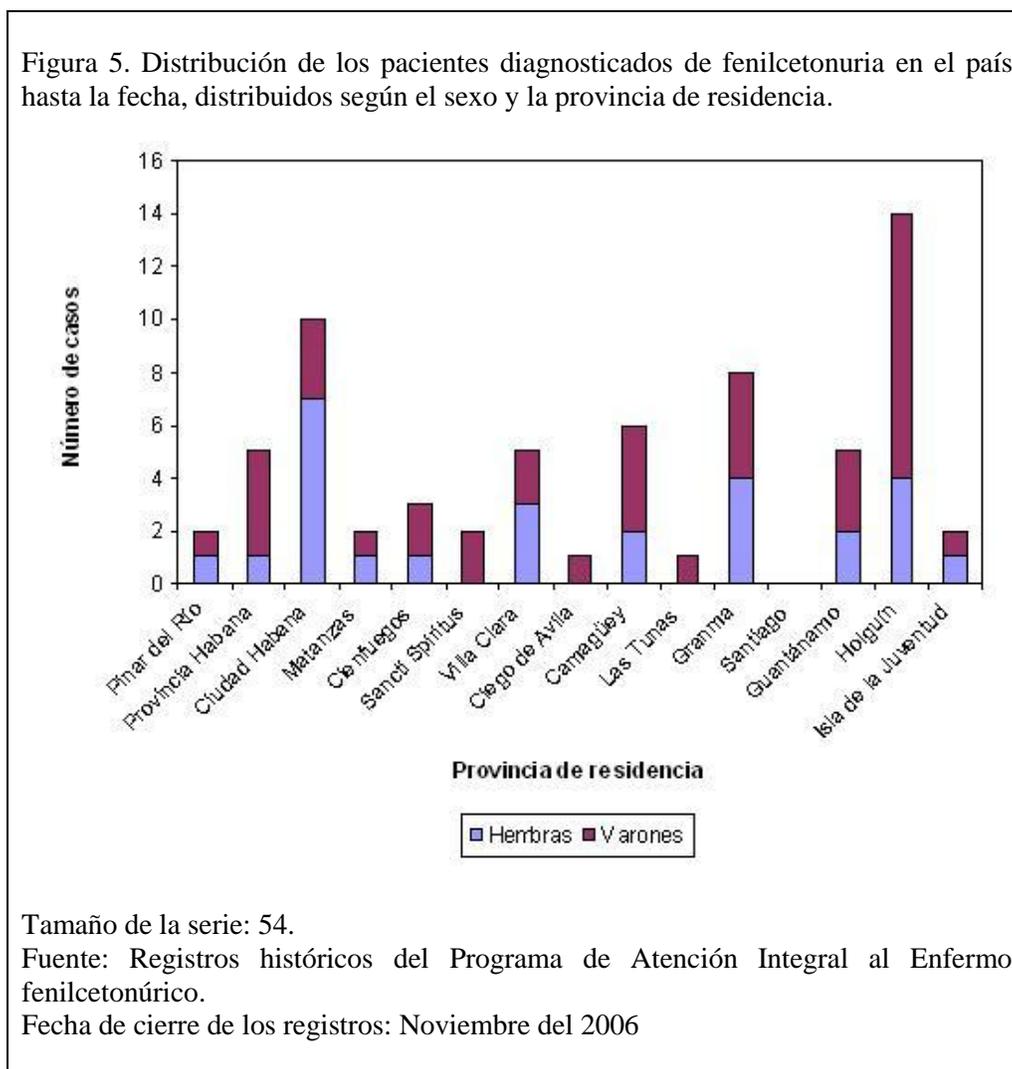
Desde el año 1986, fecha en que se instaló el Programa de Pesquiasaje Neonatal, hasta el momento del inicio de este trabajo (Diciembre del 2002) se habían diagnosticado 54 casos de FNC (Varones: 30; Hembras: 24) en todo el país,⁹³ como se muestra en la Figura 5. Completada la investigación registral y documental hecha por la autora para esta monografía, hasta Noviembre del 2006 se contabilizó una población de 66 fenilcetonúricos en el país (39 de ellos del sexo masculino), distribuidos entre las diferentes provincias del país.

Estado del diagnóstico de la Fenilcetonuria en Cuba

Con los avances ocurridos en la tecnología médica, se hizo posible asentar el Sistema de Pesquiasaje Neonatal sobre el SUMA Sistema Ultramicroanalítico desarrollado por el CIEM Centro de Inmunoensayo, lo que ocurrió durante los 2000s. Este sistema cubrió todo el territorio nacional. En este momento de la historia del Programa de Atención Integral al Enfermo

Fenilcetonúrico, todos los individuos diagnosticados eran remitidos al Hospital Pediátrico de Centro Habana, para la confirmación del diagnóstico, la conclusión del estudio neurológico, y la implementación de los programas de tratamiento y seguimiento. Años después, se creó un subcentro de atención y seguimiento en el Hospital Pediátrico de Holguín. Estos dos centros centralizaron la asistencia de los pacientes FCN hasta el año 2003, con un nivel terciario de atención, y con una programación mensual de consultas de seguimientos.

A partir del año 2003 se inició un proceso de descentralización de la atención del enfermo FCN mediante la oferta de consultas en instituciones de la provincia de residencia como resultado de la aplicación del Plan de Medidas que se detallará en las siguientes secciones de este trabajo, a fin de hacer posible el mejor soporte alimentario, nutricional y metabólico (SANM) de estos enfermos, y con ello, una atención integral que involucre la Medicina comunitaria, y donde participe el médico de familia y el GBT donde éste se inserta.



Como parte de los trabajos de mejoría de la capacidad diagnóstica de la FCN en el país, el CNGM desarrolló y validó un método HPLC de cromatografía en fase reversa con detección directa por fluorescencia para la cuantificación simultánea en suero de *Phe* y *Tyr* [Vicedirección

Primera. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana: 2010. Comunicación personal a la autora]. El método cromatográfico se aplica desde Junio del 2010 en el diagnóstico confirmatorio y diferencial de las hiperfenilalaninemias, debido a que los niveles séricos de *Phe* y la relación *Phe/Tyr* son los dos criterios más empleados en el diagnóstico y clasificación de las hiperfenilalaninemias. Los puntos de corte en suero para el diagnóstico confirmativo de las hiperfenilalaninemias por el método HPLC para la población cubana son como sigue: *Phe* sérica: $> 4 \text{ mg.dL}^{-1}$ ($240 \mu\text{mol.L}^{-1}$); Relación *Phe/Tyr*: > 2 .

En los años 2000s se iniciaron los estudios moleculares de los fenilcetonúricos cubanos para determinar las mutaciones prevalentes en el país.⁸⁰⁻⁸¹ Para la identificación de las mutaciones de interés, en este caso, las del tipo *ivs10nt-11g-a*, *R261Q*, y *R252W*, se empleó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con digestión enzimática posterior mediante enzimas de restricción *Dde I*, *Hinf I*, y *Ava I*; respectivamente. La Tabla 3 muestra los genotipos encontrados en los primeros 33 pacientes analizados.⁸⁰⁻⁸¹

Tabla 3. Distribución de las mutaciones observadas en los pacientes fenilcetonúricos cubanos.

<i>Fenotipo bioquímico clásico</i>	<i>Fenotipo bioquímico atípico</i>
R261Q/R252W: 1	R261Q/E280K: 2
R261Q/IVS10: 1	R261Q/R261Q: 1
R261Q/R408W: 1	R252W/IVS12nt1g-a: 1
R261Q/R68S: 1	R252W/R68S: 1
V388M/E280K: 1	165T/165T: 1
V388M/S349P: 1	E280K/E280K: 2
R243X/V388M: 1	IVS10/RI76X: 1
E280K/E280K: 1	A403V/R68S: 1
F39L/R408W: 1	RI76X/RI76X: 1
IVS10/V388M: 1	
R158Q/IVS10: 1	
R408W/R68S: 1	

Tamaño de la serie: 33.

Fuente: Referencias [79], [80].

Hasta la fecha se ha concluido el estudio genético-molecular en 38 fenilcetonúricos cubanos. Las frecuencias relativas de las diferentes mutaciones encontradas han sido como sigue: *ivs10nt-11g-a*: 15.8%; *R261Q*: 13.4%; y *R252W*: 5.8%; respectivamente [CNGM Centro Nacional de Genética Molecular. La Habana: 2010. Comunicación personal]. La Figura 6 muestra la distribución de las mutaciones observadas en los 38 fenilcetonúricos cubanos estudiados en el CNGM según la provincia de residencia.

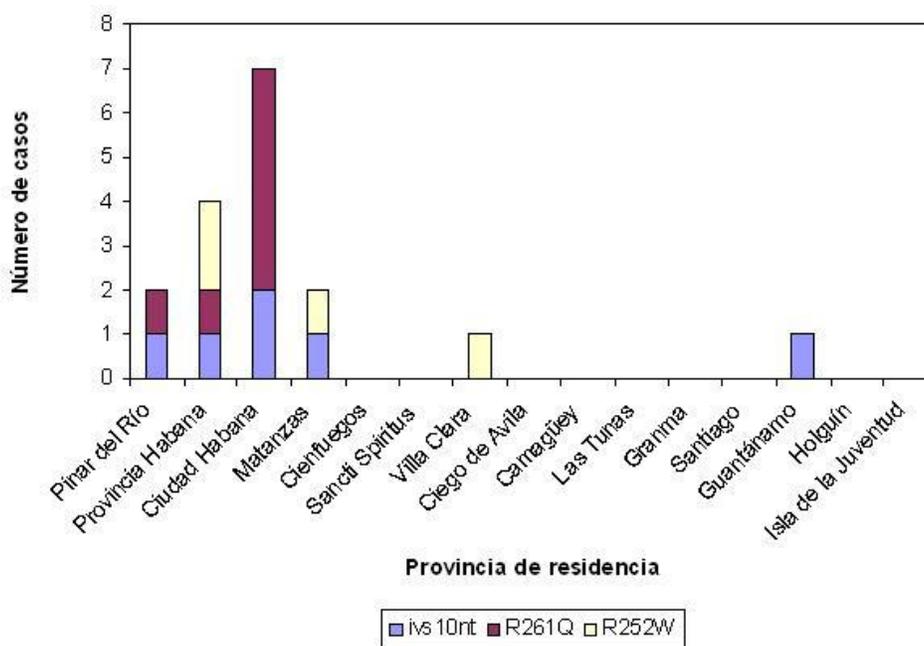
Estado de la suplementación enteral especializada del fenilcetonúrico en Cuba

El INHA ha estado encargado históricamente de la atención y seguimiento de los enfermos fenilcetonúricos, y en tal sentido, deben señalarse los esfuerzos de los doctores John Gay y Astrea Damiani, y la dietista María del Carmen Tomil. La adquisición y distribución de productos enterales básicos y complementarios de la dieta del fenilcetonúrico en el país ha estado siempre a cargo del MINSAP.

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” (de la antigua RDA), pero que tenía características organolépticas poco aceptadas. Posteriormente, se puso a disposición del Sistema Nacional de Salud y el Programa de Atención Integral al Fenilcetonúrico el preparado “Phenylfree” (Mead Johnson, Estados Unidos), de similares características. En los años siguientes se introdujeron los productos de la línea PKU de la firma comercial “Milupa” (Nutricia, Holanda), especializada en productos dietéticos para regímenes especiales. Estos productos se destacan por características organolépticas superiores, lo que ha resultado en una mayor aceptación, y una mejor adherencia a la suplementación enteral especializada. También se han distribuido en el país productos de la firma SHS (Scientific Hospital Supplies, Inglaterra), conocidos por su denominación como “XPAnalog”, “XPMaxamaid”, y “XPMaxamum”.

Todos estos suplementos especiales se engloban dentro de la “Dieta básica del fenilcetonúrico”, y son suministrados gratuitamente a todos los pacientes fenilcetonúricos cubanos a razón de 4 – 5 unidades (de 500 gramos cada una) *per cápita* mensuales, en el caso de la línea PKU de “Milupa”. Si se trata de los productos SHS, se entregan entre 6 – 8 unidades *per cápita* mensuales.

Figura 6. Distribución de las mutaciones *ivs10nt-11g-a*, *R261Q*, y *R252W* entre los fenilcetonúricos cubanos, según la provincia de residencia.



Tamaño de la serie: 38.

Fuente: Referencias [79], [80].

La dieta básica del fenilcetonúrico cubano se complementa con un programa de subsidios alimentarios contemplado en el Dietario Médico Nacional del MINSAP.⁹⁴ El aseguramiento alimentario del fenilcetonúrico es de carácter vitalicio, a precios módicos para los familiares, y es asegurado por el MINCIN Ministerio del Comercio Interior. Este programa incluye la oferta de productos alimenticios que les son permitidos al enfermo FNC teniendo en cuenta las restricciones metabólicas y nutrimentales y el régimen terapéutico.

La oferta de productos alimentarios orientados al enfermo FCN no se limita solamente a preparados industriales como los descritos previamente. La industria ha colocado a disposición de estos enfermos una amplia gama de alimentos como espaguetis y otras pastas similares, barras energéticas, sorbetos, y galletas (entre otros), que son de agradable sabor y presentación, y que han sido certificados como de bajísimo contenido proteico (o totalmente libres de proteínas), y casi exentos de *Phe*. La disponibilidad de estos alimentos ayuda hacer más variada la dieta del paciente, e indudablemente que le reporta grandes beneficios psico-emocionales, tanto a ellos como a sus familiares.⁷²

Se han identificado productos naturales que pueden servir de materia prima para la elaboración de alimentos carentes de *Phe*. En este aspecto, debe destacarse la semilla del algarrobo del Mediterráneo, con la que se prepara una harina de bajo contenido en proteínas que se utiliza en la elaboración de dulces y pastas para el enfermo FCN. La industria alimentaria nacional debe importar esta harina, porque la semilla del algarrobo cubano (de la especie *Pithecolobium saman*) presenta un elevado contenido de proteínas. Además, se tienen estudios que destacan la presencia de alcaloides en la harina de esta semilla que pudieran tener efectos tóxicos.⁶⁶

Todas las medidas anteriormente expuestas están orientadas, no solo a garantizar el tratamiento objetivo del defecto metabólico, sino también el tratamiento psicológico del paciente FCN y sus familiares. Esta enfermedad, si bien no se destaca por su incidencia en Cuba, no obstante está presente en nuestro medio. No debe pasarse por alto que antes del inicio del pesquiasaje nacional, la FCN aportaba (aproximadamente) el 2% de los retrasos mentales institucionalizados.^{89,91,93}

Actualidad, pertinencia e importancia médica del presente trabajo

En Cuba, la incidencia de la FNC es más baja que la registrada en Europa, los EEUU, Canadá, México, y otros países; pero el número de pacientes crece cada año, a la par que la población de fenilcetonúricos envejece, cambian sus necesidades vitales, y demandan cada día más y mejores vínculos sociales.

Cuba ha hecho prevalecer el concepto de que los pacientes discapacitados en cualquier aspecto, aunque sean pocos en número, 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".⁹⁵ El trabajo que se reseña en esta monografía se corresponde con esta Directiva, pues presenta una sensible contribución al mejoramiento del tratamiento médico-dietoterapéutico y el seguimiento integral del enfermo FCN en Cuba: requisito científico-técnico y bioético del programa de detección y diagnóstico temprano de esta afección.

Los pacientes FCN han recibido a través de todos estos años un tratamiento médico y dietoterapéutico adecuado. No obstante ello, se han acumulado valiosas experiencias, a las que se le unen los avances ocurridos en las ciencias médicas y el fortalecimiento del Sistema de Salud, que se muestra capaz de incorporar estos avances. Así, con este trabajo se recopilan los aportes hechos por la autora al mejoramiento de la atención médico-científica de los fenilcetonúricos cubanos, a la vez que se brindan nuevos instrumentos para el diseño e implementación de esquemas dietoterapéuticos específicos, los resultados de la administración de un suplemento dietético rico en ácidos grasos $\omega 3$, el diseño y documentación de un Plan de Medidas de Intervención, la redacción de manuales contentivos de todas las metodologías y orientaciones; todo ello con un alto nivel de actualidad, y comparable a lo mejor que existe en este campo a nivel internacional. El impacto inicial de la aplicación de todas estas innovaciones ya puede calificarse como significativo. De ahí el principal beneficio esperado de los resultados de este trabajo: contribuir a mejorar la atención médica-científica integral, y con ello, la calidad de vida, de los enfermos fenilcetonúricos en Cuba.