

MÉTODOS, PACIENTES Y MATERIALES

Métodos

Este trabajo comprende 4 componentes, a saber: una investigación descriptiva retrospectiva, una innovación tecnológica, una investigación clínico-laboratorial prospectiva, y una innovación asistencial; respectivamente. La Tabla 4 muestra los objetivos específicos y tareas de cada uno de estos componentes. La investigación descriptiva retrospectiva estuvo dirigida a exponer la situación corriente de la atención integral al fenilcetonúrico en Cuba, e identificar las debilidades e insuficiencias del modelo corriente para la remodelación necesaria. Por su parte, el componente de innovación tecnológica englobó todas las acciones realizadas para remodelar, actualizar y perfeccionar el presente sistema de atención al enfermo.

Tabla 4. Procederes metodológicos del trabajo: objetivos y tareas.

Objetivos específicos	Tareas	Tipo de proceder
1. Evaluar aspectos esenciales de la atención médica específica e integral de los enfermos fenilcetonúricos cubanos.	A. Caracterización del universo de pacientes antes de la intervención. B. Análisis de la asistencia a las consultas especializadas programadas C. Comportamiento de las concentraciones sanguíneas de <i>Phe</i> a través el tiempo. D. Análisis de aspectos relacionados con la atención en el lugar de residencia	Descriptivo retrospectivo Fuentes: HC de los pacientes Encuestas “Estado de Opinión”
2. Elaborar, e implementar, medidas sobre bases bioquímicas, nutricionales y metabólicas que contribuyan a mejorar la atención médica específica e integral de los enfermos fenilcetonúricos cubanos:	Desglosadas en los incisos A, B y C.	Desglosado en los incisos A, B y C.
2.A Elaborar, e implementar, los procedimientos para el adecuado control alimentario y nutrimental y un Manual para el tratamiento integral de los pacientes fenilcetonúricos cubanos.	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 alimentación en Cuba. 2/Adeguar la recomendaciones nutricionales de los niños cubanos a las particularidades de los fenilcetonúricos, y elaborar tablas específicas de trabajo.	Innovador tecnológico

Tabla 4. Procederes metodológicos del trabajo: objetivos y tareas.

Objetivos específicos	Tareas	Tipo de proceder
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.	3/Diseñar una hoja de cálculo EXCEL para elaborar patrones de dieta bajos en <i>Phe</i> , según lo expresado en las tareas 1/ y 2/. 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 un Manual.	Innovador tecnológico
2.B Implementar, y evaluar, el uso en los enfermos fenilcetonúricos del país de una emulsión de aceite de hígado de tiburón como suplemento dietético de ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 3$ para la modificación conductual	1/Realizar gestiones intersectoriales para la adquisición de una emulsión de aceite de hígado de tiburón (IIIA Industria de Investigaciones de la Industria Alimentaria, La Habana) con fines de suplementación de los fenilcetonúricos con ácidos grasos poliinsaturados ricos en $\omega 3$. 2/Seleccionar una muestra de la población de fenilcetonúricos para la administración del suplemento 3/Evaluar algunos de los efectos bioquímicos y conductuales de la intervención	Prospectivo, clínico-laboratorial, experimental
2.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	1/Diseñar un Plan de Medidas de intervención con acciones de salud encaminadas a la capacitación del personal profesional y técnico y la gerencia de grupos de trabajo provinciales, la elaboración de un flujograma de acciones de alcance 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. 2/Evaluar el impacto inicial del Plan de Medidas de Intervención	Innovador asistencial

El componente de innovación asistencial se correspondió con la introducción, dentro del paquete de medidas de atención al fenilcetonúrico, de una emulsión de aceite de hígado de tiburón como suplemento dietético de ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 3$ a los fines de la modificación conductual del enfermo. Finalmente, el componente prospectivo clínico-laboratorial incluyó las acciones conducidas para verificar el cumplimiento de las modificaciones hechas en el modelo de atención al fenilcetonúrico, y evaluar el impacto de las mismas sobre el estado de la calidad de los cuidados alimentarios y nutricionales ofrecidos a estos enfermos.

Pacientes

El único criterio de inclusión que se tuvo presente en este estudio fue la condición del paciente como fenilcetonúrico. Por el contrario, el único criterio de exclusión lo fue la no obtención del consentimiento informado de los padres del enfermo para que participara en la presente investigación.

La presente investigación se inició en el año 2002. En este momento el universo de pacientes fenilcetonúricos en el país ascendía a 54. La Tabla 5 muestra la distribución de los enfermos incluidos en la presente serie de estudio según el sexo y la provincia de residencia.

Tabla 5. Distribución según el sexo y la región geográfica de residencia del universo de fenilcetonúricos de Cuba en el momento del inicio del presente estudio.

Provincia		F	M	Totales por provincia	Totales por región geográfica
Occidente	Pinar del Río	0	1	1	17
	Ciudad Habana	6	4	10	
	Provincia Habana	1	4	5	
	Isla de la Juventud	0	1	1	
Centro	Matanzas	1	0	1	10
	Cienfuegos	1	1	2	
	Villa Clara	3	1	4	
	Sancti Spiritus	0	2	2	
	Ciego de Ávila	0	1	1	
Oriente	Camagüey	2	2	4	27
	Las Tunas	0	1	1	
	Holguín	4	9	13	
	Granma	4	2	6	
	Guantánamo	2	1	3	
	Santiago de Cuba	0	0	0	
Totales		24	30	54	54 *

* Se incluyen 2 enfermos que emigraron con sus familiares, y 1 fallecido en un accidente.

Fuente: Registros de las consultas brindadas.

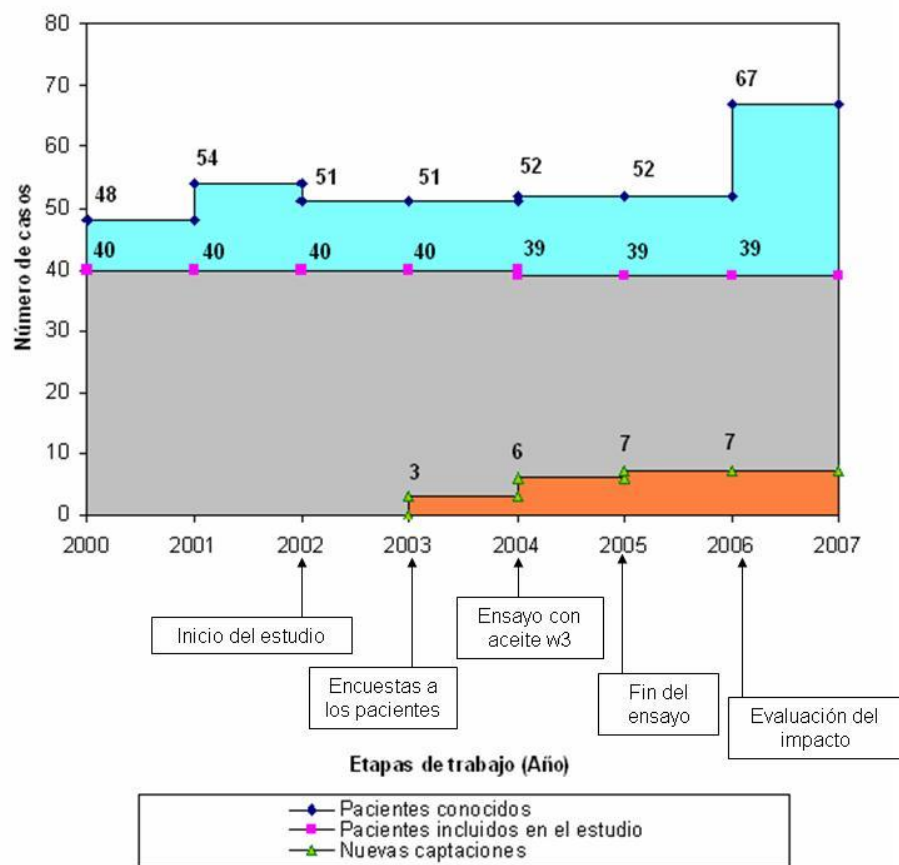
Fecha de cierre de los registros: Diciembre del 2002.

La Figura 7 muestra las distintas etapas de la investigación, y el número de enfermos FCN que participaron en cada una de ellas. Entre los años 2002-2003 se realizó una encuesta para evaluar la atención que se le brindaba a los enfermos fenilcetonúricos desde el año 1986, momento en que se generalizó el pesquisaje en el país, hasta el año 2003. Para ello se registraron la asistencia a las consultas programadas para cada enfermo; junto con los valores séricos de *Phe*, y la inclusión de los mismos dentro de los intervalos requeridos para el control metabólico (entre 2 – 8 mg.dL⁻¹).^{8,18,20}

Se logró reunir datos confiables de 40 (78.4%) de los enfermos conocidos como FCN en el año 2002; los que se incluyeron en la serie de estudio. La muestra reunida se consideró válida para la conducción tanto del componente retrospectivo del estudio como la evaluación prospectiva del impacto de las recomendaciones introducidas en el programa.

La Figura 8 muestra la distribución de los enfermos FCN por sexo y edad. Los pacientes estudiados fueron de ambos sexos (Varones: 65.0%); presentaban edades comprendidas entre los meses de nacido y los 32 años de edad; y vivían en todas las provincias del país, a excepción de Santiago, por no reportar fenilcetonúricos residentes en la provincia. La distribución de los enfermos incluidos en la serie de estudio fue como sigue: **Según el sexo:** Hembras: 14 vs. Varones: 26; y **Según la edad:** < 3 años: 14; Entre 3 – 10 años: 5; > 10 años: 21; respectivamente.

Figura 7. Etapas del estudio y número de pacientes fenilcetonúricos participantes en las distintas etapas de la investigación.



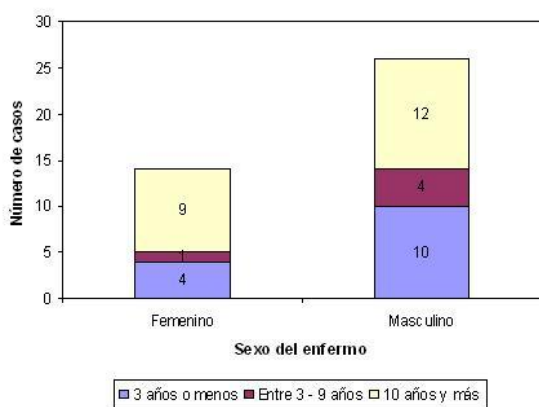
Fuente: Registros de las consultas brindadas.

Fecha de cierre de los registros: Diciembre del 2006.

Se excluyeron del estudio 14 enfermos. De ellos, 2 emigraron con sus familiares, mientras que otro falleció en un accidente. Los otros 11 enfermos que no fueron incluidos en el presente estudio, si bien fueron atendidos según lo pautado en el Programa de Atención Integral al Fenilcetonúrico en Cuba, no asistían regularmente a las consultas especializadas. Por esta razón,

los registros de estos pacientes estaban incompletos, los que los hizo no útiles para esta investigación.

Figura 8. Distribución de los pacientes fenilcetonúricos según el sexo y la edad. Para más detalles: Consulte la sección “Métodos, Pacientes y Materiales”, de esta monografía.



Tamaño de la serie: 40.

Fuente: Registros del estudio.

Fecha de cierre de los registros: Diciembre del 2002.

Entre los años 2003-2006 se diseñaron, promovieron e implementaron las medidas orientadas a una mejor atención integral del enfermo FCN en Cuba. Se debe destacar que durante esta etapa se condujo un ensayo con una emulsión de aceite de hígado de tiburón (como suplemento de ácidos grasos poliinsaturados $\omega 3$) con fines de modificación conductual y hemoquímica, en 39 de los 40 pacientes incluidos inicialmente en la serie de estudio. Finalmente, en el mes de Diciembre del año 2006 se declaró concluida la parte experimental del estudio, y se pasó a revisar el impacto de las intervenciones realizadas.

Tareas desarrolladas

Primera etapa: Evaluación de la calidad de la atención médica integral del enfermo fenilcetonúrico en Cuba

Entre los años 2002-2003 se condujo una exploración retrospectiva para documentar el estado actual de la calidad de la atención médica integral que se le brindaba al enfermo

FCN desde la generalización del pesquijaje de la enfermedad en el año 1986. Los pacientes fueron visitados en sus comunidades de residencia, sus padres entrevistados, y las historias clínicas revisadas, para obtener datos sociodemográficos y clínicos útiles para la caracterización general del enfermo (Sexo/Edad/Lugar de residencia/Coeficiente de inteligencia); asistencia a las consultas programadas, y valores de las concentraciones séricas de *Phe*. El coeficiente de inteligencia (CI) se midió mediante la prueba de inteligencia de Weil,⁹⁶⁻⁹⁷ que se puede aplicar a niños, adolescentes y adultos, independientemente del nivel cultural: *CI muy superior*: Puntaje ≥ 130 ; *CI superior*: Entre 121-129; *CI normal alto*: Entre 110-120; *CI normal*: Entre 90-109; *CI normal bajo*: Entre 80-89; *Retraso mental fronterizo*: Entre 70-79; *Retraso mental ligero*: Entre 50-69; *Retraso mental moderado*: Entre 25-49; y *Retraso mental profundo*: Entre 0-24; respectivamente.

La calidad de la atención médica integral del enfermo FCN se modeló del índice de asistencia a las consultas especializadas programadas, y el estado de control metabólico según las cifras basales séricas de *Phe*. El índice de asistencia se calculó del número de asistencias asistidas respecto de las programadas desde el momento del diagnóstico de la FCN. De acuerdo con el valor del índice de asistencia, así se calificó la atención médica integral: *Buena*: Índice de asistencia entre 90-100%; *Regular*: Entre 80-89%; y *Mala*: $\leq 79.0\%$; respectivamente.

De las historias clínicas de cada uno de los pacientes incluidos en el presente estudio se obtuvieron los valores séricos de *Phe* hechos desde el momento del diagnóstico de la enfermedad

hasta la fecha de la encuesta. Los valores séricos de *Phe* se ajustaron en mg.dL^{-1} , se anotaron en fichas individuales, y se ingresaron posteriormente en un contenedor digital.

Para cada paciente se construyeron gráficas con la distribución de los valores recuperados de *Phe* según el tiempo de evolución de la enfermedad, y se juzgó si el enfermo se encontraba controlado metabólicamente si los valores séricos de *Phe* se encontraban dentro del rango permisible de concentraciones:^{8,18,20} Valores bajos de *Phe*: $< 2 \text{ mg.dL}^{-1}$; Valores permitidos de *Phe*: Entre $2\text{-}8 \text{ mg.dL}^{-1}$; y Valores elevados de *Phe*: $> 8 \text{ mg.dL}^{-1}$; respectivamente.

Además de estos dos indicadores, se exploró el estado de opinión del propio enfermo (si ello era posible) y/o los familiares, así como de los líderes de salud y de la comunidad; sobre el estado de la atención médica integral brindada al paciente. Con tales propósitos se entrevistaron a 112 personas en las 13 provincias del país. La encuesta del estado de opinión se refirió a la identificación del estado de satisfacción de las necesidades psico-emocionales y socio-económicas del paciente; y la participación (y el funcionamiento) de los niveles primario y secundario del Sistema de Salud en el control y la atención al enfermo. Las encuestas se rellenaron después de conversatorios con los padres y/o tutores del enfermo durante las visitas hechas a los hogares, conversatorios con médicos y enfermeras del programa “El Médico y la Enfermera de la Familia”; intercambios de opiniones con representantes provinciales del PAMI Programa de Atención Materno Infantil del MINSAP, representantes de las entidades de comercio y distribución de alimentos; y del gobierno de las localidades de residencia de los enfermos. El estado de opinión sobre la atención médica integral al enfermo FCN se calificó como “Bueno” si más del 70% de las respuestas a las preguntas formuladas en la encuesta fueron satisfactorias; e “Insuficiente” en caso contrario.

Segunda etapa: Elaboración e implementación de intervenciones para la mejoría de la atención médica integral del enfermo fenilcetonúrico en Cuba

La segunda etapa de la investigación se correspondió con una intervención para la mejoría de la calidad de la atención integral del enfermo FCN, y el logro de un adecuado control metabólico del mismo. Para ello, se redactó un “Manual de soporte alimentario, nutrimental y metabólico de la fenilcetonuria en Cuba” (cuya portada se muestra en la Figura 9), que incorporó las políticas, recomendaciones, guías y herramientas requeridas para una mejor atención del paciente por los grupos básicos de trabajo.⁹⁸ El Manual también instruye a los grupos básicos de trabajo en la prescripción adecuada y aplicación apropiada del SANM, y contiene ejemplos prácticos de cálculo de dietas con el empleo de suplementos alimentarios y alimentos funcionales. El Manual consta de tres capítulos debidamente interrelacionados, y diseñados especialmente para un nivel profesional. Para una mejor comprensión de la lectura del mismo, resulta conveniente que el lector posea conocimientos básicos de alimentación y nutrición.

Para la creación de los instrumentos, procedimientos y recursos necesarios para el control alimentario, nutrimental y metabólico de los enfermos FCN, y de paso, uniformar el tratamiento y la atención de los mismos en todo el país, se partió de las “Recomendaciones nutricionales para la población cubana de 0 a 19 años”,²⁵ teniendo en cuenta las necesidades particulares de los enfermos fenilcetonúricos, y según los principios que rigen a escala internacional la dietoterapia de estos pacientes.^{8,20,24} El nuevo instrumento creado ha sido denominado “Recomendaciones nutricionales específicas para fenilcetonúricos cubanos,”⁹⁹ y propone 6 tablas de trabajo (3 para cada sexo) para facilitar el cálculo práctico de la dieta diaria del enfermo. Las necesidades de los enfermos fenilcetonúricos en cuanto a energía, carbohidratos, grasas, vitaminas, minerales y

oligoelementos son las propias de una población sana.^{25-26,100} Las recomendaciones diarias de energía y grasa alimentarias para el paciente FCN se calcularon de forma similar a la del resto de la población cubana de igual sexo, edad, y peso.¹⁰⁰ Los requerimientos diarios de carbohidratos se obtuvieron como la diferencia entre las cantidades de energía aportadas por las proteínas y las grasas.

Las necesidades diarias de proteínas del enfermo FCN son también las mismas de la población sana, a razón de $2.0-2.5 \text{ g.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$. Estas cantidades diarias de proteínas están en correspondencia con la propuesta hecha por expertos de la FAO, la OMS, y la IUNS que el consumo de proteínas alimentarias debe representar entre el 8-10% de la energía alimentaria diaria.²⁶ Se debe tener en cuenta que estas recomendaciones se han hecho después de estudios en poblaciones que ingieren regularmente proteínas de buena calidad biológica.

En la elaboración de las recomendaciones para los fenilcetonúricos cubanos no se emplearon las recomendaciones nutrimentales hechas para la población cubana,²⁵ las que han pautado que las cantidades totales de proteínas ingeridas durante un día representen el 12% de la energía alimentaria total. Este aporte se justifica si las proteínas ingeridas se corresponden con una mezcla de proteínas de diferentes niveles de calidad o valor biológico.²⁵⁻²⁶ Sólo se requiere limitar el ingreso de *Phe*, y ello se logra según la tolerancia de cada enfermo.

Debe tenerse en consideración que ningún enfermo FCN debe ingerir menos de 10 mg de *Phe* por kilogramo de peso corporal al día. La *Phe* constituye, como promedio, entre el 2.5 y el 5.0% del contenido aminoacídico de toda proteína natural. Por lo tanto, se debe realizar un seguimiento regular y frecuente de los niveles séricos de *Phe*, y ajustar el contenido dietético de *Phe* hasta que éstos caigan dentro del intervalo permisible (entre 2 – 8 mg.dL^{-1}).

La *Tyr* se convierte en un aa esencial en estos enfermos (debido al bloqueo de la ruta de biosíntesis de la misma a partir de la *Phe*), por lo que la misma debe ser administrada en la dieta en cantidades entre 100-200 $\text{mg.Kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$.

El contenido proteico de la dieta se obtiene del consumo combinado de alimentos naturales con contenido bajo de *Phe* y de un hidrolizado de aa de origen industrial. Se deben programar de

Figura 9. Cubierta del “Manual de soporte alimentario, nutrimental y metabólico de los fenilcetonúricos en Cuba”, que contiene que las políticas, recomendaciones, guías y herramientas requeridas para una mejor atención del paciente por los grupos básicos de trabajo.



Número de registro del Manual. ISBN 959-212-205-9.

Editorial: Ciencias Médicas. La Habana.

Disponible en:

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

3 a 4 frecuencias alimentarias para un día de 24 horas, para evitar ingresos desmesurados de las proteínas alimentarias en una sola (y muchas veces única) frecuencia.

El hidrolizado industrial de aa aporta entre el 75-90% de las necesidades proteicas diarias (esto es: de nitrógeno aminoacídico) del individuo. Ello, sumado a la proteína de origen dietético, constituyen el 100.0% de los requerimientos diarios. Por ello, en el cálculo de los requerimientos totales de proteínas, se debe emplear el algoritmo siguiente:

$$\text{Proteínas totales} = \text{Proteínas de origen natural} + \text{Proteínas aportadas por el hidrolizado libre de Phe}$$

Una vez establecidas las cantidades recomendadas de consumo diario de proteínas, éstas se deben distribuir entre gramos de proteína natural y de hidrolizado libre de Phe, según los niveles séricos de Phe, como se muestra en la Tabla 6. Para los fenilcetonúricos, el mayor aporte diario de proteínas debe provenir del hidrolizado de aa. Este producto se comporta como una proteína de alto valor biológico, más si el enfermo fenilcetonúrico tiene concentraciones elevadas de este aa en la sangre, a pesar de que dicho producto no contiene este aa. Se debe alertar que el hidrolizado no es sinónimo de una proteína de alta calidad para los individuos no fenilcetonúricos, debido precisamente a la deficiencia en este aa. La característica de esencialidad de la *Phe* obliga a incluir este aa en la dieta diaria del sujeto sano. 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*.

Tabla 6. Distribución de los requerimientos diarios de proteínas entre aquellas de origen natural y las aportadas mediante el hidrolizado libre de *Phe*, según los niveles del aminoácido en la sangre.

Niveles séricos de <i>Phe</i> [¶]	Fuentes de proteínas en la dieta del enfermo	
	Proteína de origen natural	Proteína aportada por el hidrolizado industrial
< 2 mg.dL ⁻¹	20 – 25%	75 – < 80%
Entre 2 – 8 mg.dL ⁻¹	15 – < 20%	80 – < 85%
> 8 mg.dL ⁻¹	10 – < 15%	85 – 90%

[¶] Los valores de Phe sérica pueden expresarse en $\mu\text{mol.L}^{-1}$: $60 \mu\text{mol.L}^{-1} = 1 \text{mg.dL}^{-1}$.

Fuente: Referencias [18], [19], [20], [24].

Según las particularidades de la composición nutrimental y aminoacídica del producto industrial de que se trate, las cantidades de proteínas a consumir se convirtieron en gramos de polvo del hidrolizado.

Las “Recomendaciones nutricionales específicas para fenilcetonúricos cubanos” se acompañan de una “Tabla de composición aminoacídica de alimentos”,¹⁰¹ considerada otra de las innovaciones tecnológicas incorporadas en el programa de mejoría de la atención integral del enfermo FCN en Cuba. La tabla en cuestión incorpora la composición aminoacídica de los alimentos propios de la dieta, y debe facilitar la construcción de los menús alimentarios destinados al enfermo FCN, y la evaluación nutricional y aminoacídica de los mismos. La tabla se construyó después de la revisión exhaustiva de constructos similares avanzados para las Américas.¹⁰²⁻¹⁰⁷ La tabla se extendió para incluir las cantidades de aa aportadas con alimentos preparados según recetas típicas y tradicionales de la cocina cubana. Se incluyeron, además, las

formulaciones de los productos industriales dietéticos de distintas marcas comerciales para este régimen especial de alimentación,¹⁰⁸ de forma tal que dicha tabla pueda ser utilizada en la evaluación del consumo aminoacídico de los fenilcetonúricos suplementados con estos productos.

La tabla de composición aminoacídica extendida hasta el conocimiento de la composición de Phe de diversos alimentos, platos, recetas y productos industriales se incluyó en CERES®©: sistema automatizado de evaluación de consumo de alimentos,¹⁰⁹ para facilitar las tareas de los grupos básicos de trabajo encargados de la atención integral del enfermo fenilcetonúrico.*

Figura 10. FENILRAP. Sistema rápido de planificación de patrones de dieta para fenilcetonúricos cubanos.



Disponible en:

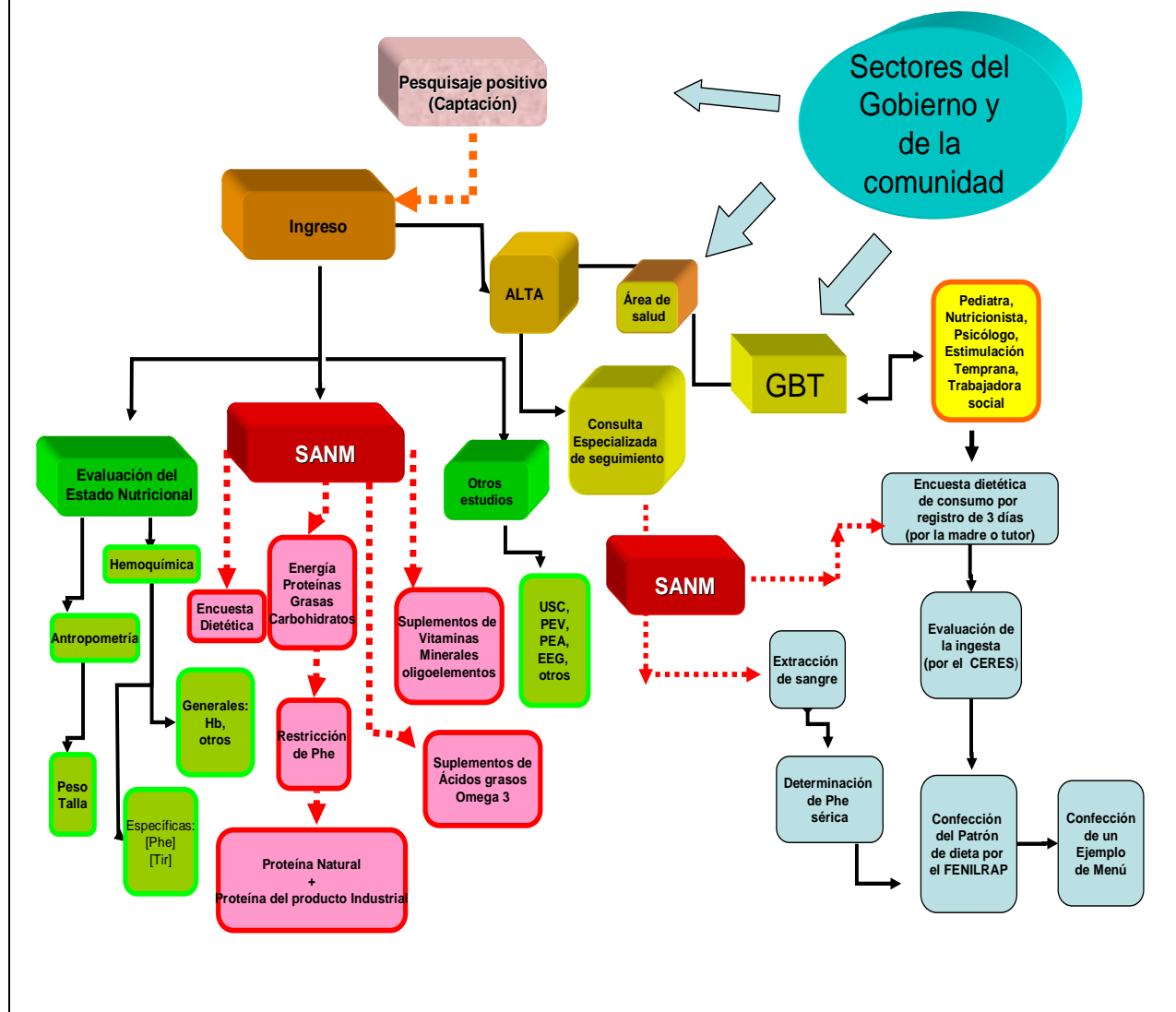
<http://www.inha.sld.cu/Documentos/fenilrap.ppt>

Como parte del paquete de innovación tecnológica preparado para soportar las acciones comprendidas en el programa de atención integral al enfermo fenilcetonúrico, se diseñó **FENILRAP**: un recurso digital construido sobre una hoja de cálculo electrónica EXCEL®© para OFFICE®© de Microsoft®© (Redmond, Virginia, Estados Unidos), y que sirve para elaborar los patrones dietéticos del enfermo según las necesidades nutricionales correspondientes con el sexo, la edad, el peso, y los niveles séricos de Phe, y de acuerdo con las “Recomendaciones nutricionales específicas para fenilcetonúricos cubanos”. El recurso **FENILRAP** incluye una “Tabla de intercambio de porciones de alimentos” que facilita la conversión de los requerimientos nutrimentales en porciones de alimentos que constituyen el menú a preparar y servir al enfermo FCN.

La implementación exitosa de las medidas contempladas en el “Manual de soporte alimentario, nutrimental y metabólico de los fenilcetonúricos en Cuba” presupone la actuación interdisciplinaria de los actores involucrados en la atención integral del enfermo FCN. Forzosamente, en este empeño participan numerosas personas con diferentes formaciones curriculares, motivaciones, necesidades, funciones y responsabilidades. A fin de asegurar la conducción de las acciones requeridas en cada momento del proceso de atención integral al enfermo FCN se propuso un flujograma de acciones para la prescripción del SANM adecuado mediante el empleo de todos los instrumentos elaborados, dentro de la dinámica aquí propuesta. La Figura 11 muestra tal flujograma. De esta manera, se articulan armónicamente las actuaciones de los grupos básicos de trabajo encargados directamente de la atención del enfermo FCN, las instituciones médicas de alto nivel responsables del diagnóstico molecular y genético de la enfermedad, y de la elaboración de pautas y recomendaciones para la atención del paciente, y las autoridades del Estado y el Gobierno en las comunidades de residencia del enfermo y los familiares, quienes deben proveer la protección social necesaria para el cumplimiento exitoso del SANM.

* La versión del sistema CERES®© que incorpora la “Tabla de composición aminoacídica de los alimentos” extendida para incorporar el contenido de Phe en los alimentos/productos industriales que consume el enfermo FCN se denomina CERES+®©.

Figura 11. Flujoograma de acciones para la prescripción, implementación y seguimiento de las acciones contempladas dentro del programa de atención integral al enfermo fenilcetonúrico en Cuba. Para más detalles: Consulte la sección “Métodos, pacientes, materiales” de esta monografía.



El diseño y la implementación del SANM en el enfermo FCN implican una importante labor registral. Para la mejor organización del trabajo dietoterapéutico, además de facilitar los cálculos dietéticos en la práctica asistencial cotidiana, el Manual provee instrumentos registrales como la “Encuesta dietética de consumo por Registro de Tres Días”, para el registro de los ingresos alimentarios y nutrimentales del enfermo durante el tiempo indicado, como paso previo a la evaluación de la satisfacción de los requerimientos nutrimentales del enfermo. Esta encuesta puede ser llenada por la madre (y por extensión, el tutor) del paciente en cualquiera de los 3 días antes de la retirada de muestras de sangre para la determinación regular de los niveles séricos de

Phe.^{18-19,21} La aplicación exitosa de este instrumento se logra mediante el entrenamiento previo de la madre/tutor por el grupo básico de trabajo.

Una vez rellenas las encuestas, son remitidas junto con la correspondiente muestra de sangre retirada del enfermo, al centro médico-asistencial donde se ensayará el contenido sérico de *Phe*. La determinación de *Phe* en la muestra retirada de sangre se realiza mediante el método modificado en el año 1962 por McCaman y Robins.¹¹⁰ Por su parte, los datos anotados en la encuesta son evaluadas por la nutricionista debidamente entrenada, y auxiliada de la “Tabla de composición aminoacídica de alimentos”, el recurso *FENILRAP*, o el sistema automatizado CERES+©®.

Concluida la evaluación dietética, las cantidades ingeridas de *Phe* se comparan con las determinadas en sangre. De esta manera, se estima la tolerancia individual del enfermo, y con ello, si el individuo admite una mayor o menor sobrecarga de *Phe* en la dieta regular, según la ubicación de la concentración sérica de *Phe* dentro del intervalo de permisibilidad para el buen control metabólico del enfermo. Este proceso que se ha descrito debe completarse en 72 horas (a lo sumo) para introducir los cambios requeridos en la dieta regular del enfermo, y rediseñar el menú alimentario para hacérselo saber a la madre/tutor en el día programado de la consulta especializada.

La base registral y documental del SANM también incluye una “Hoja de dietoterapia” para el vaciamiento de la información recogida en la consulta especializada, un “Modelo de Menú para 24 horas” para la prescripción del menú alimentario acorde a las necesidades del enfermo, y “Tablas informativas” contentivas de 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 régimen dietético prescrito.

Suplementación con una emulsión de aceite de hígado de tiburón: Durante la segunda etapa de la investigación descrita en esta monografía, se diseñó y condujo en 39 de los enfermos FCN un ensayo clínico aleatorizado, abierto, apareado, con una emulsión de aceite de hígado de tiburón como fuente de ácidos grasos poliinsaturados $\omega 3$ a los fines de modificación de la conducta y variables hemoquímicas selectas, como los lípidos séricos y la Hemoglobina. Los detalles de este ensayo han sido descritos previamente.

Cada uno de los pacientes actuó como su propio control. Durante el ensayo (que se extendió durante 12 meses) cada enfermo recibió la dosis de la emulsión tal que asegurara el ingreso de las cantidades requeridas de ácidos grasos $\omega 3$ según el sexo y la edad, y que se han prescrito en las “Recomendaciones nutricionales diarias para la población cubana mayor de 2 años”.^{25,111}

Se consideró que la suplementación con ácidos grasos $\omega 3$ fue beneficiosa si aminó 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.¹¹¹

La emulsión saborizada de aceite de hígado de tiburón empleada como fuente de ácidos grasos $\omega 3$ fue formulada y producida por el IIIA Instituto de Investigaciones de la Industria Alimentaria de La Habana (Cuba). Cada cucharada de 15 mL de la emulsión aportó 380 miligramos de ácidos grasos poliinsaturados, de ellos: EPA (20:5): 9.2 mg; y DHA (22:6): 33.6 mg; respectivamente.¹¹¹

Tercera etapa: Evaluación del impacto de las medidas de intervención adoptadas para la mejoría de la atención integral de los enfermos fenilcetonúricos en Cuba

Transcurridos tres años de la implementación del Plan de medidas para la mejoría de la atención integral del enfermo FCN en Cuba, se revisaron los procesos conducidos, y se evaluó el impacto inicial de las intervenciones. Para ello, se definieron los siguientes aspectos:

Aspecto	Indicadores de cumplimiento
Mejoramiento de la atención médica	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del índice de asistencia del enfermo a las consultas programadas • Mejoría de la calidad de la conducción de las mismas a través del cumplimiento de las pautas contempladas para las mismas • Incremento de la integralidad de la atención • Cumplimiento de la descentralización de la atención médica integral
Mejoramiento del control metabólico	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del número de pacientes cuyos valores séricos de <i>Phe</i> se encuentran dentro de los intervalos permisibles
Mejoramiento de la calidad de vida del enfermo fenilcetonúrico	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoramiento de los indicadores hemoquímicos (<i>Phe</i>, Lípidos séricos, Hemoglobina); y psicomotores, como la hiperactividad no estructurada • Disminución de la movilización de los enfermos fuera de provincia de residencia para la asistencia a las consultas periódicas

Para evaluar el efecto de la intervención específica dentro del Plan de Medidas se calcularon, para cada sujeto estudiado, las siguientes variables: ***Dif1***: Diferencia entre los porcentajes de asistencia a las consultas especializadas programadas después y antes de la intervención: ***Dif1*** = Asistencia_{Después} – Asistencia_{Antes}; y ***Dif2***: Diferencia entre los porcentajes de valores séricos de *Phe* dentro del rango propio del control metabólico después y antes de la intervención: ***Dif2*** = Valores_*Phe*_Aceptables_{Después} – Valores_*Phe*_Aceptables_{Antes}; respectivamente. Valores positivos de estas diferencias implican un efecto beneficioso de la intervención, y con ello, un mejor desempeño del Plan de Medidas.

También se calculó la **razón** de las desviaciones estándar de las determinaciones séricas de *Phe* antes y después de las intervenciones alimentarias, nutricionales y metabólicas conducidas en el enfermo FCN:

$$\text{Razón} = \frac{\text{Desviación estándar de Phe sérica antes de la intervención}}{\text{Desviación estándar de Phe sérica después de la intervención}}$$

Valores de la **razón** que fueran mayores de la unidad apuntarían a que los valores séricos de *Phe* después de la intervención alimentaria, nutricional y metabólica se dispersan menos alrededor del valor promedio; y con ello, que el comportamiento de este indicador metabólico es más estable en el tiempo.

La significación estadística de los resultados observados se evaluó mediante técnicas no paramétricas de análisis estadístico.¹¹²⁻¹¹⁴ Se tuvo un valor del 5% como estadísticamente significativo.

ASPECTOS BIOÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Toda investigación biomédica que involucre sujetos humanos debe ser conducida de acuerdo con los cuatro principios bioéticos generales, a saber: Autonomía, Beneficencia, No maleficencia, y Justicia. Para la realización de la presente investigación se tuvieron en cuenta las pautas anotadas en documentos relevantes como la Declaración de Helsinki de los Derechos Humanos, las Guías internacionales CIOMS de Ética para las investigaciones biomédicas que involucran sujetos humanos; y los pronunciamientos de la OMS Organización Mundial de la Salud y el CIA Comité Internacional de Armonización (del inglés ICH: *International Committee for Harmonization*) sobre las Guías para las Buenas Prácticas Clínicas y las Guías Operacionales para los Comités institucionales de Ética.

La inclusión del paciente en la presente investigación se hizo observando el principio del consentimiento informado, sobre todo en aquellos pacientes discapacitados mentales que no siempre muestran la autonomía requerida para decidir por ellos mismos, y en los que se recurre a la autorización de los padres y/o tutores. También se atendió de manera prioritaria la privacidad de la información de cada paciente y el uso correcto de los datos recogidos. Siempre se enfatizó que el presente trabajo tiene un 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.