

RESULTADOS y DISCUSIÓN

Estado de la atención médica de los enfermos fenilcetonúricos en Cuba

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 tratado con una concepción holística, mediante una intervención multidisciplinaria, y con una integralidad de los servicios médicos. De lo contrario, no será posible que se cumpla a cabalidad el tratamiento alimentario-nutricional en el lugar de residencia del enfermo. Por tal motivo, y para obtener mayores evidencias sobre la calidad de la atención que recibían los pacientes fenilcetonúricos en las comunidades de pertenencia, se realizaron visitas a las provincias a partir del año 2003. Se visitaron los domicilios de 40 fenilcetonúricos de diferentes sexos y edades, y después de inspección de las respectivas historias clínicas, se obtuvieron el número de asistencia a las consultas programadas en los centros de referencia nacional, y las concentraciones séricas de *Phe* (en mg.dL⁻¹) anotadas en el tiempo que llevaba el enfermo de diagnosticado y tratado. Con los datos recuperados se calculó el índice de asistencia (%) a las consultas programadas, como el cociente del número de consultas a las que asistió el enfermo respecto del total de consultas programadas. Las concentraciones séricas de *Phe* se ajustaron según la fecha de la determinación, a fin de comprobar tendencias temporales, y el impacto de los cambios introducidos en el Programa de Atención Integral al Paciente Fenilcetonúrico. Además, en cada visita se recogió el estado de opinión de los familiares del FCN sobre la calidad de la atención médica dispensada al enfermo mediante cuestionarios creados *ad hoc*.

El índice de asistencia a las consultas programadas, entre el momento del diagnóstico de la enfermedad hasta el mes de Enero de 2003 (fecha seleccionada para la realización del estudio diagnóstico), de los 40 pacientes (que representaron el 78.4% del universo de FCN del país), fue como sigue: *Bueno*: 2 pacientes (5.0%); *Regular*: 3 (7.5%); y *Malo*: (35) 87.5%; respectivamente.

La Tabla 7 muestra el estado de la asistencia del enfermo a las consultas especializadas según el lugar de residencia. Se hace notar que, de los 35 pacientes con un índice de asistencia menor del 80% de las consultas programadas, 25 de ellos residían en lugares alejados del Hospital Pediátrico de Centro Habana: centro asistencial especializado de referencia nacional donde el FCN era atendido regularmente.

La Tabla 8 presenta la asociación entre el índice de asistencia a la consulta especializada y el estado de los valores acumulados de las concentraciones séricas de *Phe*. El índice de asistencia del FCN a las consultas especializadas es un subrogado del número de chequeos de las cifras séricas de *Phe*, y por ende, del control metabólico de la enfermedad. Un índice mayor significa un mayor número de controles hechos, y un mejor control metabólico. Por el contrario, un bajo índice de asistencia significa un número menor de chequeos, y en consecuencia, un peor control metabólico.

En la misma medida en que disminuyó el índice de asistencia a las consultas, aumentó el número de enfermos cuyos valores séricos de *Phe* se encontraban por fuera del intervalo permisible de concentraciones del aminoácido. El 77.1% de los FCN con una asistencia < 80% a las consultas programadas tenía valores de *Phe* por fuera del intervalo permitido. Por el contrario, ninguno de aquellos con una asistencia ≥ 90%, tenía valores no deseados de *Phe*.

Tabla 7. Estado de la asistencia a las consultas especializadas. Se presenta la asistencia del paciente fenilcetonúrico a las consultas, de acuerdo con el lugar de residencia.

Asistencia a las consultas programadas	Pacientes No. [%]		
	Todos	Provincias habaneras	Otras provincias
Bueno	2	2	0
≥ 90%	[5.0]		
Regular	3	3	0
≥ 80% – 89%	[7.5]		
Malo	35	10	25
< 80%	[87.5]		
Totales	40	15	25
	[100.0]	[37.5]	[62.5]

Provincias habaneras: Ciudad Habana, Artemisa y Mayabeque.

Fuente: Registros del Programa de Atención al Fenilcetonúrico.

Fecha de cierre de los registros: Enero del 2003.

La serie de estudio fue estratificada según el estado del CI. La Figura 12 muestra la distribución de los pacientes estudiados según el CI. Predominaron los pacientes con un CI preservado (Normal + Normal bajo): el 55.0% de ellos.

El comportamiento del índice de asistencia a las consultas programadas pudiera ser dependiente del estado del CI del FCN. La Figura 12 muestra también la asociación entre la asistencia a las consultas programadas y el CI del enfermo FCN. Llama la atención que los pacientes con un índice > 80% de asistencia tenían un CI entre “Normal” y “Normal Bajo”; mientras que los pacientes con algún grado de RM mostraron un índice de asistencia < 80%. Este hallazgo pudiera interpretarse de 2 formas diferentes: una mayor asistencia a las consultas especializadas implica un mayor número de chequeos metabólicos, y ello, a su vez, un mejor control metabólico (dado por los valores de *Phe* dentro del intervalo permisible), y una menor afectación del desarrollo intelectual del FCN. Pero también un desarrollo intelectual más deteriorado (como podría inferirse del CI) implicaría mayores dificultades para la familia de movilizar al FCN para acudir a la consulta (sobre todo si reside alejado del centro de referencia para la atención y tratamiento de la enfermedad), y con ello, menores posibilidades de intervenir en la evolución de la misma.

En las visitas de control hechas a las diferentes provincias entre los años 2003 – 2006 se procuraron datos sobre la atención médica brindada a los enfermos FCN. Se recuperaron 112 respuestas de los padres y/o tutores del enfermo después de encuentros propiciados por diferentes líderes de salud y de la comunidad. La Tabla 9 muestra las opiniones vertidas por el padre/tutor del FCN durante estos encuentros sobre los diferentes aspectos de la atención médica del enfermo. Se pudo constatar la poca participación de las instancias provinciales de salud en el seguimiento de los enfermos. También se comprobó la pobre integración de los GBT de las áreas de salud en la atención médica del FCN, dado por la deficiente capacitación de sus miembros, y la falta de intercambio con los otros niveles de atención del sistema de salud.

Las opiniones vertidas por los familiares exhibieron una preocupante disociación entre la calidad de la atención médica que recibe el enfermo FCN y la prioridad que le concede el

gobierno del país y la dirección de salud a este programa, todo lo cual impide el logro de los objetivos propuestos.

Los datos recolectados durante las visitas a las provincias y comunidades de residencia de los enfermos FCN sirvieron como elemento de partida para la evaluación del impacto del Plan de Medidas expuesto en este trabajo.

Tabla 8. Asistencia a las consultas programadas y estado del control metabólico, dado por el número de valores de *Phe* dentro del intervalo permisible.

Asistencia a consultas programadas	Todos	Según valores de <i>Phe</i> en los controles	
		Dentro del intervalo permitido	Fuera del intervalo permitido
		Entre 2 – 8 mg.dL ⁻¹	< 2 mg.dL ⁻¹ o > 8 mg.dL ⁻¹
Bueno ≥ 90%	2	2	0
Regular ≥ 80% – 89%	3	1	2
Malo < 80%	35	8	27
Total de casos	40 [100.0]	11 [27.5]	29 [72.5]

Fuente: Registros del Programa de Atención al Fenilcetonúrico.

Fecha de cierre de los registros: Enero del 2003.

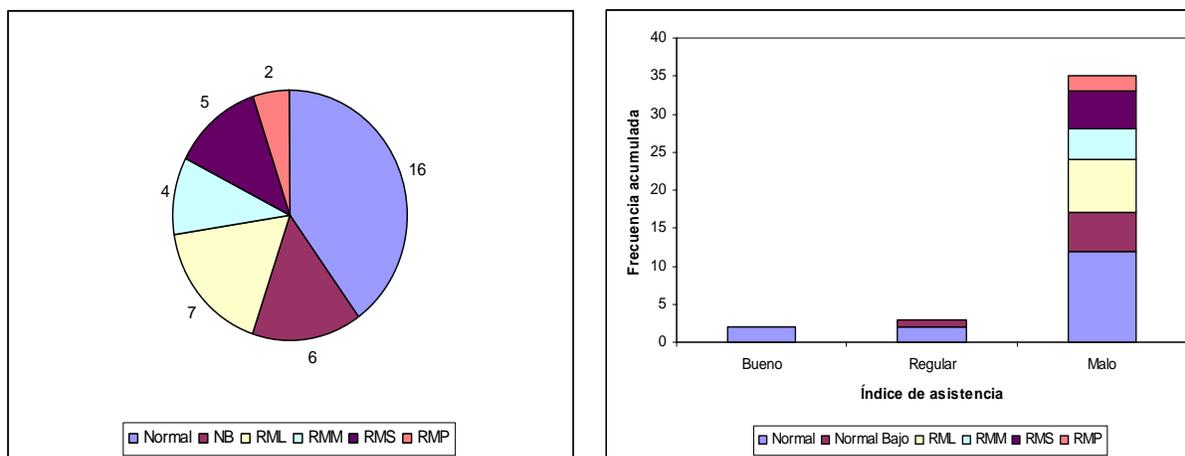
Concluida la etapa de diagnóstico e identificación de problemas, los investigadores se reunieron en cada provincia con los decisores y actores responsables del seguimiento del enfermo FCN, dentro de las organizaciones de Salud Pública como en los otros sectores de la comunidad, a fin de garantizar la necesaria intersectorialidad que asegure la disponibilidad de recursos locales, y la continuidad de las acciones, para el beneficio de los enfermos. En esas reuniones se informó que los pacientes FCN residentes en 13 de las 14 provincias del país, y el municipio especial de Isla de la Juventud, tenían que trasladarse hasta las ciudades de La Habana y Holguín para un tratamiento especializado, regular e integral, por ser éstas las únicas provincias que ofrecen tales servicios. Las largas distancias a recorrer, y la precariedad del sistema público/especializado de transportación, conspiran contra la familia en su deseo de ofrecerle la mejor atención médica posible al enfermo FCN. Como evidencia de lo anterior, el índice de asistencia a las consultas fue preponderantemente “Malo”, sobre todo en los pacientes de las provincias alejadas de los centros especializados.

Los pacientes con bajos índices de asistencia a las consultas especializadas también mostraron cifras sanguíneas de *Phe* fuera de los intervalos de control, lo que forzosamente repercute en el CI y la calidad de vida. Por consiguiente, se incumplen los indicadores esenciales de de calidad de la atención médica especializada e integral del enfermo FCN.

La etapa diagnóstica también reveló que existen deficiencias en la capacitación del personal responsable de esta tarea, lo que ciertamente afecta el logro de los objetivos del programa de atención integral al enfermo FCN, en particular en lo referido a los cuidados alimentarios y

nutricionales que se le deben brindar, y que son determinantes para la realización del potencial genético de crecimiento y desarrollo físico, motor e intelectual.

Figura 12. Estado del coeficiente de inteligencia del enfermo fenilcetonúrico y la asociación con el índice de asistencia. *Izquierda*: Distribución de los sujetos fenilcetonúricos según el coeficiente de inteligencia. *Derecha*: Asociación entre la asistencia a las consultas programadas y el CI del fenilcetonúrico.



Tamaño de la serie: 40.

Fuente: Registros del Programa de Atención al Fenilcetonúrico.

Fecha de cierre de los registros: Enero del 2003.

Redacción de las “Recomendaciones Alimentarias y Nutricionales para el Fenilcetonúrico cubano”

Como parte del ejercicio diagnóstico, se comprobó que no existían recomendaciones alimentarias y nutricionales para los fenilcetonúricos cubanos, y en su lugar, se usaban recomendaciones foráneas, con los consecuentes riesgos y desajustes. Luego, la primera tarea a cumplir fue crear las “Recomendaciones Alimentarias y Nutricionales para el Fenilcetonúrico cubano”, como la necesaria base documental sobre la cual descansa todo el Programa de Atención integral a estos enfermos. Para la redacción de estas recomendaciones se tomaron en consideración las emitidas previamente para sujetos cubanos sanos con edades entre 0 – 19 años.²⁵ Las recomendaciones se extendieron para incluir los objetivos de la intervención dietoterapéutica en el FCN, y que consisten en aportar cantidades suficientes de *Phe* (se debe recordar que es un aa esencial) para permitir un crecimiento y desarrollo normales; evitar niveles elevados en sangre de *Phe* que sean neurotóxicos y así prevenir el retraso mental; lograr y mantener un equilibrio bioquímico de la vía metabólica afectada; y proporcionar una alimentación lo más balanceada y agradable posible (dentro de las limitaciones válidas para la población cubana en su conjunto), con la satisfacción de los aspectos hedónicos de la dieta como forma de apoyo para el desarrollo psicoemocional y social del individuo, y una adecuada dinámica familiar.

Si el niño muestra un peso adecuado para la edad y la talla, las recomendaciones alimentarias y nutricionales estarán en concordancia con las expuestas previamente para el estrato demográfico

de pertenencia.²⁵ Pero si el caso fuera que el peso se correspondiera con estados de mala nutrición, no importa que ésta sea por defecto o exceso, se le indicarán al niño FCN las recomendaciones nutricionales acorde a su peso ideal, esto es: el peso propio del percentil 50 para la talla.¹¹¹ Se tratará de que el niño alcance el objetivo trazado de forma gradual.

Las “Recomendaciones Alimentarias y Nutricionales para el Fenilcetonúrico cubano” se han organizado en forma de tablas según el sexo y el peso del enfermo,⁹⁸ y exponen las cantidades a consumir diariamente de energía, proteínas, grasas, carbohidratos, y *Phe*. Las tablas brindan cálculos predeterminados para facilitar el trabajo del médico y el nutricionista/dietista en la consulta especializada y en ocasiones de ingresos hospitalarios, llegado el momento de la confección del “Patrón de dieta” requerido.

Tabla 9. Estado de opinión de los familiares de los enfermos fenilcetonúricos entrevistados durante la etapa diagnóstica del estudio.

-
1. No existen consultas provinciales de atención a fenilcetonúricos, a excepción de la provincia de Holguín. En las provincias orientales no se garantiza la asistencia mensual a las consultas especializadas que se realizan en Holguín: subcentro regional de referencia.
 2. No se controlan ni se supervisan en las áreas de salud aspectos de importancia en el seguimiento de estos casos para el logro de una buena evolución:
 - 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 Ministerio de Comercio Interior, que indica el Dietario Nacional del MINSAP Ministerio de Salud Pública.
 - 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 Dirección de Trabajo Social del MINSAP y el Departamento de Asistencia y Seguridad Social del Ministerio de Trabajo y Seguridad Social.
 - 2.8 Correcta vinculación de cada caso, según sus posibilidades intelectuales, al sistema de educación, ya sea en régimen regular o especial.
 - 2.9 Garantía del envío de las muestras de suero para la determinación de las concentraciones séricas 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.
-

Tamaño de la serie: 112.

Fuente: Registros del Programa de Atención al Fenilcetonúrico.

Fecha de cierre de los registros: Enero del 2003.

La estratificación de las recomendaciones en 3 categorías, a saber: A, B, C; obedece a los intervalos posibles de presentación de las concentraciones de *Phe* en el suero del enfermo [8,18-21]: *Categoría A*: Para niveles séricos $< 2 \text{ mg.dL}^{-1}$; *Categoría B*: Para niveles séricos de *Phe* entre $2 - < 8 \text{ mg.dL}^{-1}$; y *Categoría C*: Para niveles séricos de *Phe* $\geq 8 \text{ mg.dL}^{-1}$; respectivamente. Según la concentración sérica de *Phe*, así será la cantidad de proteína aportada entre el producto

industrial empleado como suplemento nutricional y los alimentos naturales para satisfacer los requerimientos de *Phe* en la dieta regular del enfermo FCN. La estratificación según categorías también sirve para regular la participación de las proteínas de origen natural dentro del aporte total de este nutriente: *Categoría A*: Proteína natural: Entre el 20 – 25 % de la proteína total; *Categoría B*: Proteína natural: Entre el 15 – 20% de la proteína total; y *Categoría C*: Proteína natural: Entre el 10 – 15% de la proteína total.

En cada tabla se presentan en gramos las cantidades de proteínas natural e industrial (aportada por el suplemento industrial). En el caso particular de la segunda, también se presentan las equivalencias en gramos de polvo a emplear en la dieta según el tipo de producto industrial y la firma comercial.

Tres de las corresponden a las recomendaciones para los pacientes del sexo masculino, y se identifican por el color azul. Asimismo, las otras 3 tablas (éstas de color rosado) corresponden al sexo femenino. A su vez, cada tabla tiene tres matices diferentes del color de identificación para indicar los diferentes grupos etarios que cubren las recomendaciones: *Lactantes*: Hasta el primer año de edad; *Prescolares y escolares*: Hasta los 10 años de edad; y *Adolescentes*: Entre 11 – 19 años de edad. Los colores y matices diferentes facilitan la selección de la tabla y la localización del renglón apropiado. Así, en primer lugar, el color rosado o azul se hace corresponder con el sexo; en segundo lugar, la categoría de estratificación con los niveles séricos de *Phe*, y en último lugar, el matiz del color permite ubicar al individuo en cuestión según la edad. Esto hace el uso de las tablas mucho más dinámico, y con un mayor grado de exactitud; al tiempo que reduce la posibilidad de cometer errores que (en caso de ocurrir) resultarían en la prescripción de un SANM inadecuado.

Tabla de composición aminoacídica de alimentos

Confeccionadas las “Recomendaciones Alimentarias y Nutricionales para el Fenilcetonúrico cubano”, se imponía la indagación sobre la composición aminoacídica de los alimentos que componen la dieta regular del cubano. La “Tabla de composición aminoacídica de alimentos”, elaborada para el programa de atención integral al enfermo FCN, muestra la composición aminoacídica de 508 alimentos (entre naturales y formulados), seleccionados y calculados como parte inicial del proyecto de mejoría de la calidad del Programa de Atención Integral al Fenilcetonúrico.¹⁰⁰ La tabla reúne datos sobre la presencia de los 11 aminoácidos esenciales en los alimentos evaluados, y las cantidades de los mismos se presentan en miligramos por cada 100 gramos de la porción comestible. La información contenida en la tabla se incorporó en la base de datos del programa automatizado *CERES*, y que aparece ahora como *CERES+*.

La tabla también incluyó la información de la composición aminoacídica de los productos dietéticos para regímenes especiales que diferentes productores elaboran para este tipo de ECM. El *CERES+* ofrece, de esta forma, la información nutricional requerida para evaluar las dietas de los fenilcetonúricos (así como de enfermos de otras aminoacidopatías), y estimar los ingresos de *Phe* con mayor exactitud.

FENILRAP. Creación de un software utilitario para la prescripción dietética en la Fenilcetonuria

Una vez caracterizado el estado metabólico del enfermo se está en condiciones de prescribir un “patrón de dieta” con un contenido conocido y limitado (según sea el caso) de *Phe*, de acuerdo con las particularidades de cada enfermo. Para facilitar el trabajo del GBT, y al mismo tiempo,

impedir la comisión de errores, se creó el software utilitario **FENILRAP**, que contiene todos los datos necesarios para la creación de un patrón de dieta según el sexo, la edad, el peso, y la concentración sérica de *Phe*; y emite un menú prototipo útil para la articulación del plan alimentario y nutricional del enfermo FCN. Con el patrón elaborado en el **FENILRAP** se está en condiciones de diseñar rápidamente un menú ejemplo para entregar a la madre/tutor del enfermo en el momento de la consulta, dinamizando la atención médica y dietética.

Flujograma de acciones para la atención integral de fenilcetonúricos

La atención integral del enfermo FCN debe verse como un proceso donde intervienen diferentes actores y se conducen disímiles acciones, todas ellas orientadas a un único: la preservación del capital intelectual del sujeto diagnosticado como FCN, o (si ello no fuera posible), la paliación de los síntomas (y de esta manera, la progresión de la enfermedad), el control metabólico, y la rehabilitación social y familiar del enfermo.

El flujograma incluido en el programa de atención integral al enfermo FCN relaciona las acciones a realizar en cada enfermo desde el mismo momento del diagnóstico, y refleja la participación de las diferentes disciplinas médicas en la atención médica del FCN en la consecución del carácter holístico de la misma. El flujograma contempla las acciones necesarias para la implementación del SANM, desde la evaluación del estado nutricional del paciente en los varios dominios conocidos (antropométrica/bioquímica/ dietética/funcional); hasta la prescripción dietética (hecha con alimentos naturales), la suplementación vitamino-mineral, y la nutrición enteral suplementaria con fórmulas especializadas. El flujograma refleja también la atención multidisciplinaria que incluye las competencias de las especialidades de Psicología, Neuroestimulación, Fisiatría y Trabajo social.

Redacción del Manual de Soporte Alimentario, Nutrimental y Metabólico del Fenilcetonúrico en Cuba

Los procedimientos dietoterapéuticos referentes a la confección del “Patrón de dieta” en la FCN y el diseño de diferentes menús alimentarios se describen en el “Manual de Soporte Alimentario, Nutrimental y Metabólico del Fenilcetonúrico en Cuba”.⁹⁸ Este Manual constituye uno de los elementos esenciales del programa de capacitación de todo el personal implicado en la atención del fenilcetonúrico en el país, y la guía más general para este propósito.

El Manual elaborado consta de tres capítulos: *Capítulo I*: Bases bioquímicas y fisiopatológicas del tratamiento dietético de la Fenilcetonuria; *Capítulo II*: Recomendaciones nutricionales y metodología para el control dietético; y *Capítulo III*: Control integral del enfermo fenilcetonúrico e impacto social; respectivamente. 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 dietoterapia de la FCN y la aplicación de los conceptos básicos de Alimentación y 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. Finalmente, 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 los equipos multidisciplinarios

de salud y la importancia de la intersectorialidad social en el logro de una asistencia médica integral, en camino a la excelencia, de la FCN.

El Manual se confeccionó con el objetivo de acopiar información suficiente para la atención integral de la FNC, y colocarla al alcance de aquellos profesionales responsabilizados de la atención de este tipo de enfermo en el país. Todas las investigaciones realizadas con motivo de 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 el soporte alimentario, nutrimental y metabólico, 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 las consecuencias adversas psico-neurológicas y somáticas de los enfermos con ECM del país. Con este Manual se espera contribuir a los esfuerzos en tal sentido del Estado (a través del MINSAP), y los profesionales de la biomedicina e investigadores del país, que en el área del diagnóstico y pesquisaje laboran intensamente.

Instrumentos auxiliares en la intervención alimentaria, nutrimental y metabólica del paciente fenilcetonúrico

A los fines del presente trabajo, se desarrollaron otros procedimientos e instrumentos auxiliares de trabajo, a fin de lograr un mejor control dietético y metabólico del enfermo FCN, así como facilitar los cálculos dietéticos durante la práctica asistencial.

Encuesta dietética para el Registro de 3 días de consumo: En la dinámica de la atención integral del FCN se introdujo el “Registro de consumo de tres días”, para aplicarlo mensualmente, con anterioridad a la determinación sérica de Phe como parte del chequeo metabólico regular del enfermo. Con esta herramienta de evaluación dietética se persigue evaluar cómo están los ingresos dietéticos del enfermo, y si se cumplen las recomendaciones establecidas para el consumo de Phe (entre otros aa esenciales); además de las pertinentes correlaciones con el estado metabólico del paciente. En el país no se realizaba tal procedimiento, a pesar de las recomendaciones hechas por prestigiosos servicios especializados en la atención a las dismetabolias en el mundo, como los existentes en EEUU, Canadá, Unión Europea, países nórdicos (Noruega, Suecia y Finlandia), Dinamarca y Japón, En estos países, es la madre quien rellena el cuestionario en el hogar, y lo remite al centro de asistencia junto con la muestra de sangre correspondiente.²¹

El análisis del registro de consumo de 3 días permite disponer de información exacta sobre las cantidades de *Phe* ingeridas en las condiciones alimentarias reales del enfermo, lo cual resulta de gran importancia 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 y/o psicológicos, e incluso para poner en evidencias la ingestión de productos alimenticios y/o farmacológicos con *Phe* encubierta.

En correspondencia con las normativas internacionales, el registro de consumo de 3 días fue relleno por la madre/tutor del paciente, o por el propio enfermo, si su edad y CI lo permiten. Los tutores y los enfermos capaces de ello fueron adiestrados en el relleno correcto de los registros.

Los datos recogidos en los registros fueron evaluados mediante el sistema CERES+, y se obtuvieron, entre otros aspectos, la cantidad de proteína natural ingerida (como gramos en 24

horas), y las correspondientes cantidades (en miligramos) de *Phe* y *Tyr* implícitas en tales ingresos. También se evaluó el grado de adecuación de los ingresos registrados a las necesidades del enfermo en cuanto a energía, proteínas, grasas, hidratos de carbono, y *Phe*.

Obtenida la información requerida, se analizó la correspondencia entre la *Phe* ingerida y la determinada en la muestra de sangre. Con este proceder se trató de conocer el cumplimiento (o no) de la prescripción dietética, así como la tolerancia individual al aa. Este último aspecto siempre ha de ser tomado en consideración: 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 dietoterapéutico.

Hoja de Dietoterapia: El sistema registral del programa de atención integral del enfermo FCN prescribe el uso de una hoja de dietoterapia para recoger los datos de identidad del paciente con los niveles actuales de *Phe* sérica (mg.dL^{-1}), las recomendaciones nutricionales junto con la distribución energética porcentual; las necesidades de *Phe* (mg.día^{-1}), las cantidades de proteínas (g) a suministrar en forma de alimento y del producto industrial hidrolizado de aa; 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.

Llegado este punto, es importante explicarle a la madre que el producto industrial 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 en ellas se encuentran algunos aa esenciales. Por ello, las proteínas de diverso origen deben complementarse en una misma comida para evitar la ausencia de determinados aa en las etapas de digestión y absorción del fenómeno alimentario, y facilitar así una adecuada biodisponibilidad aminoacídica a nivel celular.

Ejemplo de menú alimentario: Para facilitar la educación del familiar en la construcción del régimen alimentario del enfermo FCN se ha introducido un ejemplo de un menú alimentario para 24 horas, donde se desglosan las diferentes preparaciones culinarias a brindar en las distintas frecuencias de alimentación.

Tabla de intercambio de porciones de referencia: El menú alimentario expuesto previamente se acompaña de una “Tabla de Intercambio de porciones de referencia” con los alimentos permitidos para este régimen especial de alimentación.

Hoja de fórmula láctea: Junto con el menú alimentario y la tabla de intercambio de porciones de referencia se le entrega a la familia del FCN, 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: El uso de estas tablas permite la conversión a medidas caseras de los productos industriales a emplear; mediante la presentación de la conversión de gramos de proteínas del producto en gramos de polvo, y de éste a medidas caseras. Se presenta una tabla para cada producto.

Como resultados importantes de estos procedimientos se pueden mencionar la optimización del tiempo dedicado al diseño y la implementación del SANM requerido por cada enfermo, la exactitud en el aporte adecuado a las necesidades, y que los encargados de la dieta, como los familiares y el personal de salud, sepan exactamente cómo proceder en cada etapa de la evolución de la enfermedad, y por ende, se alcance un grado mayor de exactitud en el conocimiento de las indicaciones energéticas y nutrimentales del enfermo FCN.¹¹⁵

Sobre el uso de una emulsión de aceite de hígado de tiburón como suplemento dietético de ácidos grasos poliinsaturados, rico en ω 3, en el enfermo fenilcetonúrico

La dietoterapia en el enfermo FCN siempre se ha centrado en el logro del balance del aa *Phe*,¹⁹⁻²⁰ descuidándose el estado del metabolismo lipídico, que constituye un aspecto esencial del daño neurológico observado en este tipo de pacientes. En la presente serie de estudio se constataron signos de hiperactividad conductual que pudieran afectar la rehabilitación del enfermo FCN. Luego, se decidió evaluar el impacto de la suplementación del enfermo FCN con una fuente natural de ácidos grasos ω 3 para la mejoría de tales síntomas, y el logro de una mejor rehabilitación. Tal impacto tras suplementación con ácidos grasos ω 3 ha sido sugerido en ensayos completados con autistas.¹¹⁶⁻¹¹⁷

Los resultados de la suplementación del enfermo FCN con ácidos grasos ω 3 han sido descritos previamente.¹¹¹ Como fuente de ácidos grasos ω 3 se empleó una emulsión de aceite de hígado de tiburón saborizada, suministrada por el IIIA Instituto de Investigaciones de la Industria Alimentaria de La Habana (Cuba). La emulsión fue tolerada y aceptada por el enfermo FCN. No se reportó reacción indeseable alguna que fuera adjudicable al uso de la emulsión. El suplemento de ácidos grasos ω 3 se suministró de manera estable durante 2 años, y de forma gratuita, gracias a la cooperación de los sectores sociales involucrados, lo que constituye la expresión del logro de la intersectorialidad social en beneficio de los servicios médicos.

A la conclusión del ensayo, se observó una reducción significativa del 30.9% de las manifestaciones de hiperactividad en el enfermo FCN, sin modificación del CI.¹¹¹ En los casos de los FCN en edad escolar, se observó una mejoría del aprovechamiento escolar y el aprendizaje, tal y como lo refirieron los padres del paciente. Uno de los adolescentes FCN manifestó mejores resultados académicos tras el uso continuado, por más de 3 meses, del aceite. También la suplementación con el aceite de hígado de tiburón resultó en un reacomodo de las fracciones lipídicas del plasma, pero sin cambios en el Colesterol total; e incremento de las cifras de Hemoglobina, con reducción concomitante de la frecuencia de anemia. En vista de los resultados obtenidos, se puede afirmar que la suplementación con ácidos grasos ω 3 puede modificar los signos de hiperactividad conductual del enfermo FCN, y con ello, un mejor desenvolvimiento individual, familiar y social.

Los efectos de la suplementación con ácidos grasos ω 3 sobre aspectos selectos del metabolismo lipídico han sido explorados tanto en sujetos sanos como enfermos. Se debe recordar que el ser humano (al igual que otros animales terrestres) es incapaz de sintetizar ácido linoleico (18:2, ω 6) y ácido α -linolénico (18:3, ω 3) a partir de precursores; y por ello, resultan esenciales en la dieta. Los ácidos grasos esenciales (léase también poliinsaturados) son componentes fundamentales de las membranas biológicas, y se almacenan preferentemente en el SN, contribuyendo así al mejoramiento de la función sináptica neuronal, y, por ende, a la función del SNC.¹¹⁸ Los ácidos grasos esenciales también pueden favorecer los procesos de mielinización a nivel de las estructuras centrales, evento molecular imprescindible para la obtención de patrones funcionales psicomotores adecuados.¹¹⁸

La carencia de ácidos grasos esenciales se manifiesta por la detención del crecimiento, la aparición de lesiones cutáneas, una menor pigmentación de la piel, la pérdida del tono muscular, cambios degenerativos en el riñón, pulmón e hígado; aumento de la tasa del metabolismo basal, alteraciones en la permeabilidad de la célula, trastornos del balance hídrico, aumento de la susceptibilidad a la infección; y cambios en los trazados electrofisiológicos. Estas

manifestaciones desaparecen cuando el paciente se suplementa con una fuente de ácidos grasos esenciales, a razón de entre 2-5% de las necesidades energéticas diarias.¹⁰⁰

Los ácidos grasos $\omega 3$ son importantes en el patrón de organización del sueño en los niños. Un consumo insuficiente de DHA resulta en un número menor de ondas lentas de sueño y una menor capacidad para sincronizar una adecuada actividad eléctrica, signos éstos indicadores de la madurez estructural y funcional del cerebro.¹¹⁹ Se ha reportado que el consumo de aceite de pescado (una excelente fuente de ácidos grasos $\omega 3$) durante el embarazo es seguro tanto para el niño como para el feto, y puede tener efectos potencialmente beneficiosos en la coordinación entre la vista y el movimiento de la mano.¹²⁰⁻¹²¹

Los estados deficitarios de ácidos grasos $\omega 3$ pueden estar involucrados en la etiopatogenia de numerosos desórdenes psiquiátricos, como el síndrome del alcoholismo fetal, los trastornos por déficit de atención, la hiperactividad, la depresión bipolar, la hostilidad agresiva, y la adrenoleucodistrofia.¹²²⁻¹²⁵ La disminución de las concentraciones de DHA en el tejido encefálico se asocia con el declive cognoscitivo propio del envejecimiento y el observado en la enfermedad de Alzheimer.¹²⁶⁻¹²⁷ La deficiencia de ácidos grasos $\omega 3$ también se ha relacionado con estados de depresión, violencia y hostilidad.

El enfermo FCN se enfrenta a la circunstancia única de que los alimentos que debe restringir en la dieta regular en virtud del contenido de *Phe* son aquellos que también aportan colesterol y ácidos grasos esenciales, como el ácido araquidónico (20:4, $\omega 6$) y el DHA (22:6, $\omega 3$). La dieta del paciente FCN es, por lo tanto, no solo restringido en el contenido de *Phe*, sino también pobre en colesterol y ácidos grasos esenciales. En este aspecto, la dieta propia de un enfermo fenilcetonúrico es muy similar a la dieta vegetariana, en la que se consumen grandes cantidades de productos vegetales y grasas neutras de origen vegetal, todos ellos ricos en ácidos grasos de la serie $\omega 6$. Esto trae como consecuencia un desbalance en la proporción $\omega 6:\omega 3$ a favor de los primeros, a razón de 12:1. Con ello, se vulnera el requisito del equilibrio interno de la dieta balanceada.¹²⁸⁻¹²⁹ Esta desproporción entre las 2 familias de ácidos grasos esenciales puede ocasionar trastornos del perfil lipídico.¹³⁰ Por todo lo anterior, el enfermo FCN puede exhibir bajos niveles de colesterol junto con un patrón normal de lipoproteínas séricas (pues depende casi exclusivamente de la síntesis endógena de ácidos grasos poliinsaturados a partir de precursores de 18 carbonos como el ácido linoleico y el ácido α -linolénico); y concentraciones disminuidas de DHA en el plasma sanguíneo y la membrana de los glóbulos rojos. 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.

Cuando los niños FCN son suplementados con una mezcla balanceada de ácidos grasos esenciales, los niveles circulantes de DHA mejoran, sin modificaciones concomitantes de los de ácido araquidónico. En un estudio realizado en la ciudad de Milán, los enfermos FCN participantes fueron suplementados con una fuente de ácidos grasos esenciales durante 12 meses en cantidades equivalentes al 5% de la energía alimentaria total.¹³¹ A la conclusión de la suplementación se observó una elevación significativa de los valores (previamente disminuidos) de DHA, sin cambios en las fracciones lipídicas del plasma ni el colesterol total.¹³¹ Ello puede repercutir favorablemente sobre la función visual del niño.^{126,130} Se debe recordar que las $\frac{2}{3}$ partes de los ácidos grasos presentes en los fotorreceptores de la retina son de la serie $\omega 3$, en particular DHA; y se localizan en el tercio externo de los mismos.¹³²⁻¹³⁴

Una dieta que aporte cantidades adecuadas de ácidos grasos de ambas series $\omega 6$ y $\omega 3$ debe contribuir al equilibrio entre la síntesis endógena de colesterol y la absorción del ingerido con los

alimentos. También se ha comprobado que, si se eleva la ingestión del colesterol de origen dietético, disminuye la síntesis endógena del mismo, sin obviar que el control de los niveles de colesterol sérico total también depende de la síntesis hepática del mismo y su relación con los niveles de receptores LDL en los tejidos extrahepáticos.¹³⁵⁻¹³⁶ También se le reconoce al EPA ácido eicosapentaenoico (otro de los ácidos grasos $\omega 3$) un papel hipotriglicérimiante.¹³⁵

Resumiendo, la administración de una emulsión de aceite de hígado de tiburón como fuente de ácidos grasos de la serie $\omega 3$ produce una mejoría evidente del perfil lipídico, con elevación del HDL-c, y disminución del LDL-c y de los triglicéridos. También se demostró un incremento de las concentraciones de hemoglobina en los enfermos FCN suplementados. Asimismo, la suplementación con este aceite trajo consigo disminución de los signos de hiperactividad del paciente, lo que pudiera indicar la mejoría de las funciones neurológicas, expresada primeramente en el componente conductual de la personalidad del sujeto. Este resultado es novedoso en Cuba, y coincide con los pocos estudios pioneros de su tipo a nivel mundial, como ya fue discutido.

Sobre el Plan de medidas para la atención integral del fenilcetonúrico en Cuba

Interpretando los resultados obtenidos en la etapa exploratoria de la investigación, y utilizando los procedimientos e instrumentos desarrollados durante la etapa de innovación tecnológica, se elaboró un “Plan de medidas de intervención para la atención integral a los fenilcetonúricos”, con los siguientes objetivos:¹³⁷ Brindar un soporte alimentario, nutrimental y metabólico a cada enfermo FCN, así como un seguimiento integral e individualizado de cada uno de ellos; Integrar los tres niveles de asistencia en salud en la atención integral al enfermo FCN, y a la vez, descentralizar hasta nivel provincial las consultas especializadas; Capacitar a todos los involucrados en la atención integral al enfermo FCN; e Involucrar al médico del área de salud y el equipo de atención primaria en el tratamiento y seguimiento del enfermo FCN.

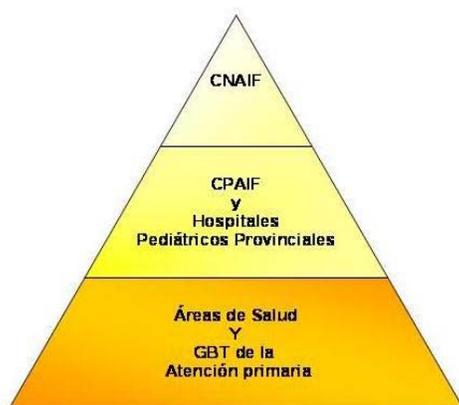
El Plan de medidas comprendió 3 grandes tareas:¹³⁷ la implementación de un programa de capacitación para profesionales y técnicos de la salud; así como las madres y/o tutores de los pacientes en las diferentes provincias del país; la reorganización de las CPAIF comisiones provinciales de atención integral al enfermo FCN, al igual que las consultas especializadas multidisciplinarias provinciales; y la incorporación del médico de familia y el equipo de atención primaria de salud a la identificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes FCN en su lugar de residencia, y en estrecha relación con los niveles secundarios y terciarios de atención de salud.

La Figura 13 muestra las interrelaciones que sostienen los distintos actores involucrados en la atención integral del enfermo FCN dentro del modelo descentralizado que se implementó. La CNAIF Comisión Nacional de Atención Integral al enfermo FCN se ocupa de la implementación del Plan de medidas, la capacitación de los recursos humanos, y el diseño y validación de las herramientas y procedimientos que la conducción del plan requiera; así como la asesoría a las CPAIF.

Las CPAIF, de conjunto con los servicios designados de los hospitales pediátricos provinciales, se encargan de la conducción del “Programa de soporte alimentario, nutrimental y metabólico de la Fenilcetonuria en Cuba”, tal y como se ha expuesto previamente. Así, las CPAIF se ocupan de la identificación y diagnóstico del enfermo FCN, la organización y conducción de las consultas especializadas; la apertura, mantenimiento y gestión de los registros clínicos de estos enfermos; y la supervisión del tratamiento alimentario, nutrimental y metabólico prescrito por el médico de asistencia.

Las CPAIF también trabajan, en estrecha relación con la Dirección Provincial del PAMI Programa de Asistencia Materno-Infantil del MINSAP Ministerio de Salud Pública, para incorporar a los grupos básicos de trabajo de la APS Atención Primaria de Salud, y en especial, el médico de familia, en la atención integral del enfermo FCN. Las CPAIF se ocupan asimismo de la capacitación local de los recursos humanos en el empleo de las herramientas incluidas dentro del Programa de Atención Integral al Enfermo Fenilcetonúrico en Cuba.

Figura 13. Representación gráfica de las interrelaciones entre los tres niveles de atención integral al enfermo fenilcetonúrico



Leyenda: GBT: Grupo Básico de Trabajo; CNAIF: Comisión Nacional de Atención Integral Al Fenilcetonúrico; CPAIF: Comisión Provincial de Atención Integral Al Fenilcetonúrico

Fuente: Marcos Plasencia LM. Plan de medidas de intervención para la atención integral a los fenilcetonúricos. INHA Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana: 2003. Disponible en:

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

Por su parte, los grupos básicos de trabajo de la APS, las direcciones sanitarias y administrativas en las áreas de salud, y el médico de familia deben realizar acciones de pesquiasje, identificación y diagnóstico de la FCN, a través del seguimiento y control de los chequeos metabólicos hechos al recién nacido durante la primera semana de nacido; junto con el seguimiento de los enfermos FCN que residen en el área de salud; el control de los recursos que el Estado y el Gobierno entregan para la mejoría de la calidad de vida del enfermo y los familiares, sobre todo (pero no limitado a) los hidrolizados de aminoácidos de origen industrial y los alimentos previstos como parte de la protección social de estos pacientes; todo ello de forma coordinada con la CPAIF y los otros actores responsables.

La Tabla 10 muestra el impacto del Plan de medidas adoptado sobre la estructura y los procesos del Programa de Atención Integral al Enfermo Fenilcetonúrico en Cuba. En lo que respecta al diagnóstico neonatal de la FCN, se logró que todos los niños recién nacidos en las distintas provincias del país fueran pesquisados para la enfermedad en el área de residencia mediante la punción del talón y la obtención de la muestra de sangre en papel de filtro, y la remisión de la muestra

obtenida de esta manera hacia el centro de diagnóstico especializado para la determinación de los niveles séricos de *Phe*. Ello fue posible mediante el involucramiento del médico y la enfermera de familia en el pesquiasje activo de casos de FCN entre los recién nacidos en la comunidad.

A este esfuerzo se le sumó la apertura de facilidades diagnósticas en todos los territorios del país mediante la tecnología SUMA, a cargo del CNGM Centro Nacional de Genética Médica y el CIM Centro de Inmunoensayo. Esto ha garantizado un impacto inmediato sobre las acciones de

atención primaria de salud orientadas a los enfermos fenilcetonúricos, con un cambio radical cuanti- y cuali-tativo en la calidad de las acciones.

Tabla 10. Impacto del Plan de medidas adoptado para la mejoría de la calidad del Programa de Atención Integral al Enfermo fenilcetonúrico.

Indicador	Consultas especializadas en el país, número	
	Pre-intervención Antes del 2003	Post-intervención Después del 2003
<i>Sobre el diagnóstico neonatal de la Fenilcetonuria en la comunidad:</i>		
• Cumplimiento del test de pesquisaje neonatal	0	15
• Remisión de las muestras de sangre del recién nacido recogidas en papel de filtro al centro especializado	0	15
<i>Sobre la estructura del Programa de Atención Integral al enfermo fenilcetonúrico</i>		
• Existencia de una consulta especializada	2	15
• Frecuencia mensual de consulta	2	15
• Presencia de un equipo multidisciplinario	1	15
• Apoyo institucional	2	15
• Intersectorialidad	0	15
• Existencia y disponibilidad de Manual/Guía de trabajo	0	15
• Existencia y disponibilidad de recursos informatizados de cálculo	0	15
• Existencia y disponibilidad de computadoras	0	15
<i>Sobre el tratamiento y seguimiento del enfermo fenilcetonúrico en la comunidad:</i>		
• Dispensarización	2	15
• Cumplimiento en el hogar del plan alimentario	2	15
• Extracción de sangre para la determinación de <i>Phe</i> previo a la consulta especializada	1	15
• Asistencia a la consulta especializada mensual	0	15
• Uso adecuado del hidrolizado de aminoácidos	1	15
• Vinculación del paciente al Programa de Estimulación Temprana del Neurodesarrollo	0	15
• Incorporación del paciente al Sistema Nacional de Educación	0	15
• Seguimiento de la dinámica familiar, e identificación y corrección de disturbios	0	15
• Asistencia y protección social	2	15
<i>Sobre los procesos de atención al enfermo fenilcetonúrico durante la consulta mensual:</i>		
• Determinación de la Talla y el Peso	2	15
• Evaluación del estado nutricional	2	15
• Completamiento del Registro de 3 días	2	15
• Corrección del plan dietético de forma automatizada y personalizada	0	15
• Indicación de suplementación vitamino-mineral	2	15
• Interconsulta con la especialidad de Ginecología infanto-juvenil (si es necesario)	2	3
• Apoyo de Asistencia social	1	15
• Expedición anual de la "Declaración Jurada de Dieta"	0	15

Tabla 10. Impacto del Plan de medidas adoptado para la mejoría de la calidad del Programa de Atención Integral al Enfermo fenilcetonúrico (Continuación).

Indicador	Consultas especializadas en el país, número	
	Pre-intervención Antes del 2003	Post-intervención Después del 2003
<i>Sobre los procesos de atención al enfermo fenilcetonúrico durante la consulta mensual (Continuación):</i>		
• Historia clínica, pediátrica (si fuera el caso) y nutricional exhaustiva	1	15
• Valoración de los niveles sanguíneos de <i>Phe</i>	0	15
• Entrega del “Patrón de Dieta” y “Ejemplo de Menú”	2	15
• Interconsulta con la Especialidad de Psicología	2	15
• Interconsulta con la Especialidad de Genética	2	15
• Entrega (descentralizada) del hidrolizado de aminoácidos	2	15
• Participación del enfermo fenilcetonúrico en actividades sociales programadas	1	15

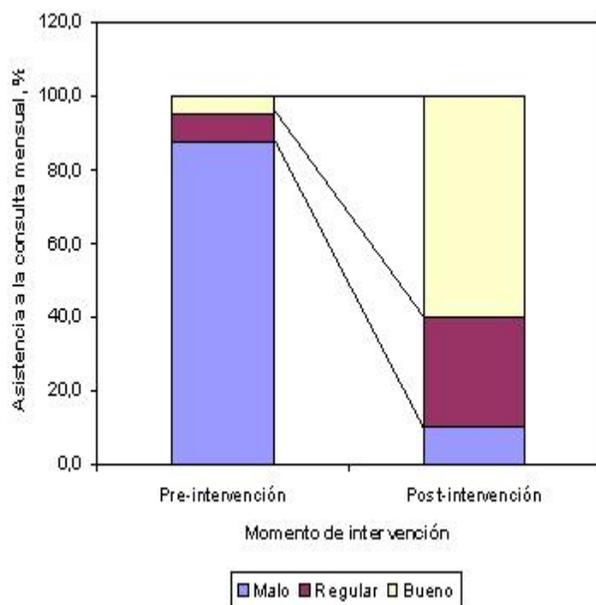
Fuente: Registros del Programa de Atención al Fenilcetonúrico.
Fecha de cierre de los registros: Diciembre del 2010.

Otro de los aspectos tenidos en cuenta para la evaluación del impacto del Plan de medidas adoptado fue la estructura propia del Programa de Atención integral al enfermo FCN. Siguiendo el principio expuesto de la descentralización de las acciones del Programa, se crearon consultas especializadas de atención y seguimiento al enfermo en instituciones del segundo nivel de atención de salud en las provincias del país (con la sola excepción de Santiago, donde no se han reportado enfermos FCN hasta la fecha). Cada una de las consultas creadas fue dotada de los procedimientos, herramientas y métodos desarrollados en la etapa innovadora de esta investigación para asegurar la atención integral al enfermo FCN. De esta manera, el enfermo FCN pudo contar, por primera vez, con asistencia médica mantenida y calificada en su propio lugar de residencia, lo que sin duda resultó en una mayor seguridad y confianza. Asimismo, se evitó el traslado de los pacientes (y sus familiares) desde las diferentes provincias de residencia hasta la ciudad de La Habana para recibir atención médica especializada (con todas las molestias que ello representaba, incluidos el estrés asociado a la duración del viaje interprovincial, y la necesidad de transportar consigo los alimentos específicos que debe consumir); lo que se tradujo en importantes ahorros de tiempo, energía, recursos e insumos por el Sistema nacional de Salud Pública. Luego, un impacto a destacar del Plan de medidas aplicado es la reducción de las complicaciones e insatisfacciones causadas por las dificultades de transporte y alojamiento interprovinciales para los enfermos y familiares, al radicar la atención de estos enfermos en las provincias respectivas. Ahora son atendidos, desde el mismo momento de la captación, en los centros de referencia provinciales designados según el modelo propuesto (y ejecutado) de descentralización.

El Plan de medidas también influyó sobre la calidad de los procesos que se conducen en las consultas mensuales especializadas a las que asiste el enfermo FCN. Así, se pudo garantizar que se condujeran las acciones prescritas en cada consulta mensual, como la evaluación nutricional del enfermo (incluyendo el componente dietético); la revisión de las cifras séricas corrientes de

Phe, la orientación dietética y alimentaria, la entrega de los hidrolizados de proteínas como suplemento dietético, la interconsulta con otras especialidades (como Genética, Psicología y Ginecología, ésta última determinante para la atención integral de las niñas diagnosticadas con la enfermedad); y la entrega de los documentos necesarios para el cumplimiento de las medidas alimentarias, nutrimentales y metabólicas.

Figura 14. Impacto del Plan de medidas adoptado sobre la asistencia del enfermo fenilcetonúrico a las consultas mensuales programadas.



Fuente: Registros del Programa de Atención al Enfermo Fenilcetonúrico.

Fecha de cierre de los registros: Diciembre del 2010.

El Plan de medidas adoptado también previó un mayor involucramiento de los GBT del área de salud para el seguimiento de las acciones alimentarias, nutrimentales y metabólicas en el hogar del enfermo FCN, como la única manera de alcanzar el éxito en el tratamiento de estos casos. Así, el GBT se ocupó de verificar el cumplimiento de la prescripción dietética, el uso adecuado de los hidrolizados de aminoácidos, la asistencia del paciente a la consulta programada, el completamiento de los procesos requeridos para la evaluación integral del enfermo, como la extracción de sangre y el rellenado del registro dietético; y otras de carácter social igualmente importantes para la rehabilitación del paciente, como la incorporación al Programa de Estimulación Temprana del Neurodesarrollo (para los lactantes) y el Sistema Nacional de Educación (como sería el caso de los escolares). EL GBT también juega un papel central en la protección social del enfermo FCN y los familiares, a fin de maximizar la socialización del paciente.

El impacto del Plan de medidas adoptado también se observó sobre el índice de asistencia del enfermo FCN a las consultas mensuales programadas, como se

muestra en la Figura 14. El porcentaje de enfermos FCN con una buena asistencia se incrementó en un 55.0%, mientras que se redujo concomitantemente aquellos con una baja asistencia. De esta manera, es posible un mejor control metabólico de los pacientes y, por lo tanto, una mejor evolución clínica, con una menor afectación del desarrollo neurológico y el CI. Aún así, todavía el número de enfermos FCN con una baja asistencia a la consulta mensual es alarmante, al estar correlacionada con los niveles séricos elevados de *Phe*, a la vez que una mayor variabilidad de consulta-a-consulta de las concentraciones de este aa; como este trabajo demostró durante la etapa indagatoria.

El Plan de medidas significó igualmente un mejor control de los niveles séricos de *Phe*, integrando de esta manera el impacto de las acciones alimentarias, metabólicas y nutricionales

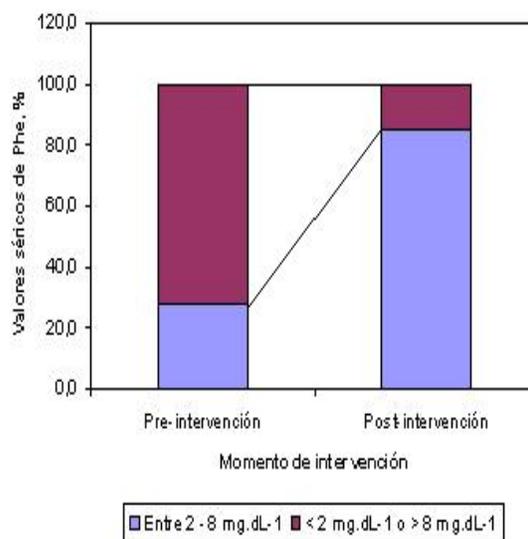
conducidas en el enfermo por el equipo multidisciplinario de atención en los diferentes ámbitos de actuación. La Figura 15 muestra la evolución del control metabólico del enfermo FCN durante la conducción de este trabajo. Es de destacar que el número de pacientes con valores séricos de *Phe* dentro del rango deseable se incrementó en un 58.0% como resultado de las intervenciones realizadas.

La Figura 16 muestra la evolución de las cifras séricas de *Phe* en 4 enfermos FCN en respuesta a las intervenciones alimentarias, metabólicas y nutricionales conducidas como parte del Plan de medidas descrito en este trabajo. Se puede apreciar que, tras la adopción de las medidas de intervención, las concentraciones en la sangre de este aa disminuyeron hasta caer por debajo de 8 mg.dL⁻¹. En los casos en que el enfermo FCN no respondió a las intervenciones conducidas, al menos se logró que los valores de *Phe* (en otro momento intolerablemente elevados) oscilaran alrededor del valor límite antes apuntado.

La variabilidad biológica inter-individual pudiera afectar la interpretación del impacto del Plan de medidas sobre la evolución del enfermo FCN y la respuesta al tratamiento administrado. En efecto, en la serie de estudio concurren pacientes que diferían entre sí por las características sociodemográficas y clínicas, la fecha de diagnóstico de la enfermedad, así como la constitución genómica y la expresión fenotípica de la mutación identificada.

Debido a la heterogeneidad genética, fenotípica y clínica de los enfermos FCN incluidos en la presente serie de estudio, se decidió apelar a análisis estadísticos más sofisticados para revelar el significado del impacto del Plan de medidas. A estos fines, para cada sujeto se calcularon las variables *Dif1* y *Dif2*, para los cambios en el índice de asistencia a la consulta mensual especializada y el porcentaje de valores séricos de *Phe* dentro del rango esperado de concentraciones; como se indicó en el acápite “Métodos, materiales, pacientes”, de este trabajo. Los constructos *Dif1*, *Dif2* y *razón* se trataron como variables distribuidas normalmente. No obstante, como el número de sujetos incluidos en la serie no fue elevado, los correspondientes intervalos de confianza de estos constructos se estimaron tanto mediante técnicas paramétricas como no paramétricas.

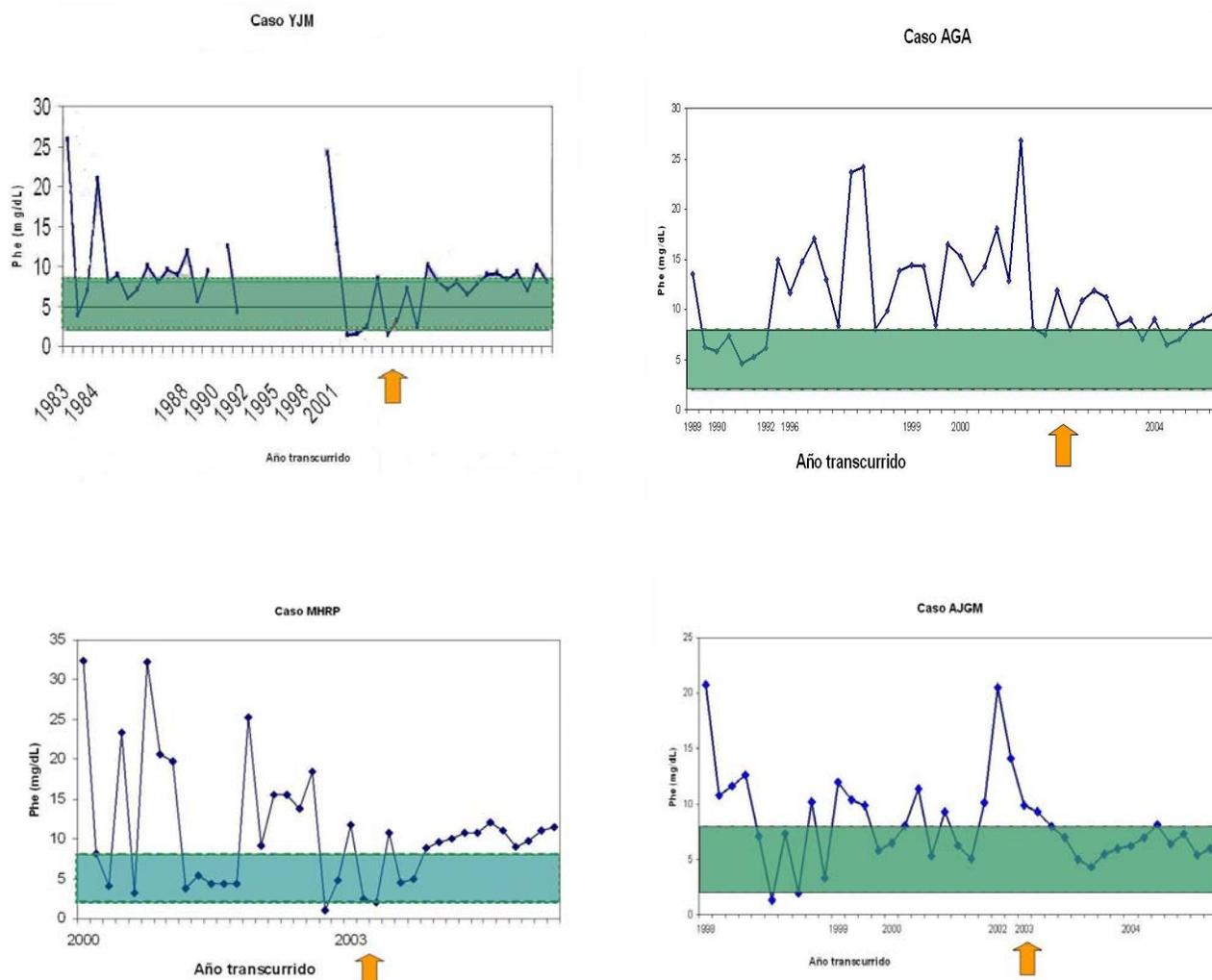
Figura 15. Impacto del Plan de medidas adoptado sobre el control metabólico del enfermo fenilcetonúrico, estimado de las cifras séricas de *Phe*.



Fuente: Registros del Programa de Atención al Enfermo Fenilcetonúrico.

Fecha de cierre de los registros: Diciembre del 2010.

Figura 16. Evolución de las cifras séricas de *Phe* en 4 enfermos fenilcetonúricos en respuesta a las intervenciones alimentarias, nutricionales y metabólicas. *Panel superior*: Izquierda: Caso YJM. Genotipo: V338M/E280K. Fenotipo clásico. Derecha: Caso AGA. R261Q/R261Q. Fenotipo atípico. *Panel inferior*: Izquierda: Caso MHRP. Fenotipo clásico. Derecha: Caso AJGM. Fenotipo clásico. Genotipo: R261Q/R68S.



Fuente: Registros del Programa de Atención al Enfermo Fenilcetonúrico.
Fecha de cierre de los registros: Diciembre del 2010.

La Tabla 11 muestra los resultados de los constructos antes mencionados. No importa el método de análisis estadístico, las conclusiones fueron similares. Los valores promedio de *Dif1* y *Dif2* fueron significativa-mente mayores que cero ($p \leq 0.05$). Como *Dif1* interpretaba los cambios ocurridos en el índice de asistencia a la consulta especializada, el comportamiento de este constructo se tuvo como un indicador de mejoría del acceso del paciente al Plan de Medidas.

En el caso de *Dif2*, se pudo afirmar que el control metabólico del enfermo FCN fue superior tras la adopción del Plan de medidas. Hablando conservadoramente, de la adopción del Plan de Medidas se debería esperar una mejoría en la asistencia a las consultas programadas entre el 10 – 26% por cada paciente, y una mejoría en el control metabólico entre el 5 – 28%, también por paciente. Como, en definitiva, todos los pacientes experimentaron mejorías en estos indicadores, se puede afirmar entonces que el Plan de medidas fue efectivo.

Los valores promedio del constructo *razón* resultaron significativamente mayores que la unidad, apuntando hacia una mayor variabilidad de los valores séricos de *Phe* antes de la adopción del Plan de medidas descrito en este trabajo. Dicho de otra manera, la variabilidad disminuyó entre un 26% (1/38) a un 38% (1/26) por cada paciente. Se puede hacer una traducción menos matemática, pero más literaria, de este análisis estadístico si se examinan los gráficos evolutivos de la *Phe* sérica. Remitiéndonos a la Figura 16, se puede apreciar que, en el caso del paciente MHRP, los valores séricos de *Phe* se distribuyeron estrechamente alrededor de los 10 mg.dL⁻¹; lo que pudiera redundar en un menor daño neurológico. También se debe hacer notar que los valores séricos de *Phe* registrados en el paciente AJGM no solo quedaron incluidos dentro del canal de control metabólico, sino que oscilaron estrechamente alrededor de 5 mg.dL⁻¹.

Tabla 6. Valores promedio e intervalos de confianza al 95% para los constructos *Dif1*, *Dif2* y *razón*; respectivamente. Para más detalles, consulte la Sección “Métodos, materiales, pacientes”, de este ensayo.

Variable	Valor promedio	Intervalo de confianza al 95%	
		Paramétrico	Bootstrap
<i>Dif1</i>	19.0	10.9 – 27.0	9.8 – 25.5
<i>Dif2</i>	18.6	7.0 – 30.2	4.6 – 27.8
<i>Razón</i>	3.1	2.6 – 3.8	2.6 – 3.9

En los pacientes de mayor edad, esto es: aquellos con una evolución más prolongada de la enfermedad FCN, se puede apreciar que han sufrido durante mucho más tiempo el efecto de cifras elevadas y variables de *Phe*. Llama la atención que este comportamiento de la *Phe* concurría con un mayor daño neurológico y un RM más profundo. Es probable que en pacientes como éstos el Plan de medidas no tenga todo el impacto esperado. Como corolario de esta observación, se pudiera aventurar que los pacientes recién captados pudieran beneficiarse máximamente del Plan que se adopte, y con ello, que se logre un rápido control metabólico, un menor daño neurológico, y niveles menos profundos de retraso mental, o incluso la ausencia de éste.

Aun así, el mejor control metabólico en un paciente crónicamente afectado por las secuelas de la FCN podría resultar en una atenuación de los síntomas neurológicos presentes. El SNC está dotado de una notable plasticidad, y su desarrollo está condicionado tanto por la existencia de un genofondo neuronal determinado, como por un conjunto de influencias externas de naturaleza física, química (nutrimentales, o las citoquímicas propias 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 estructuro-funcional del patrimonio

genético, producir de esta manera neuronas con características de diferenciación morfológica y propiedades funcionales específicas.

A pesar de los avances logrados en Cuba en la atención al enfermo FCN, sobre todo después de 1986, con la creación del Programa de Pesquisaje Neonatal de la enfermedad; además de toda la atención que se ha dispensado a estos enfermos, cuando se evalúan aspectos específicos de la misma, se detectó que el índice de Asistencia a las consultas mensuales especializadas programadas y el comportamiento de las concentraciones séricas de *Phe* en el tiempo fueron mayoritariamente deficientes en los enfermos estudiados. Asimismo, se detectaron fallas de calidad e integralidad en la conducción de dichas consultas, y por extensión, la atención médica de estos enfermos.

Lo anteriormente dicho no demerita los avances logrados y los avances del Programa cubano respecto de los existentes en otros países del mundo. Sin embargo, la centralización de la atención médica del enfermo FCN en solo dos provincias del país, unido a la carencia de instrumentos diseñados específicamente para la atención del mismo, motivaron la situación detectada. Contra este trasfondo es que se puede afirmar que el Plan de Medidas diseñado e implementado como parte de este trabajo ha tenido un notable impacto en la mejoría de la atención médica de estos enfermos, así como en su calidad de vida, con lo que se demuestra como correcta la hipótesis planteada.

Llegado el momento del análisis de los resultados alcanzados con el Plan de medidas diseñado e implementado como parte de esta investigación, no es posible sustraerse a la realización de un análisis comparativo con lo logrado en otros países en lo que se refiere a la atención y seguimiento de los enfermos fenilcetonúricos. Numerosos países del área, como Chile, Venezuela, Brasil, Uruguay, Argentina, Paraguay y Costa Rica; cuentan con programas de atención a estos enfermos, y pueden mostrar resultados modestos de los mismos. Pero otros países del área, cuyos sistemas de salud son más precarios, no cuentan con tales programas.

Cuando el diseño y la organización del “Programa de Atención Integral al Enfermo Fenilcetonúrico en Cuba” se comparan con los de los existentes en cualquiera de los países de América Latina, se puede constatar el soporte técnico material similar (y en algunos casos superior) del programa cubano, y la mayor cobertura del mismo, que alcanza a todos los ámbitos del país y los diferentes estratos socioeconómicos de la población. El programa cubano no se restringe solamente al aspecto del pesquisaje, sino que se extiende más allá de la identificación del enfermo para garantizar el seguimiento y la atención especializada e integral de todos y cada uno de los casos diagnosticados, independientemente del estrato socioeconómico de éstos y la ubicación en la geografía nacional. También el programa cubano se caracteriza por una creciente participación de las instituciones de la atención primaria de salud.

El presente trabajo ha servido para demostrar las bondades inherentes en la descentralización de la atención del enfermo FCN hasta el nivel provincial, junto con la elevación de la estandarización y la sistematicidad de las acciones a conducir en estos pacientes; ha brindado nuevos instrumentos, herramientas y recursos para la mejoría de la atención integral de los pacientes; ha hecho aportes novedosos, como la suplementación con una fuente de ácidos grasos $\omega 3$, que desbordan los límites (forzosamente estrechos en esta entidad) del tratamiento dieto-terapéutico de la FCN. Todo ello ha contribuido a perfeccionar nuestro programa, el cual se apoya y complementa con la actuación del CNGM en la creación de nuevas tecnologías para el diagnóstico de la enfermedad.

En todos estos aspectos, el programa cubano se coloca por derecho natural dentro de los más completos existentes en el mundo, e incluso comparable con los propios de países desarrollados como los EEUU, Canadá y Europa, los que, aunque pueden descansar sobre una tecnología altamente sofisticada para el pesquisaje diagnóstico, no rebasan lo programático, debido a las limitaciones que impone la medicina pagada; y el restringido alcance social de las intervenciones médicas, alimentarias y nutricionales.