

## Modelo de atención de pacientes con fenilcetonuria (PKU) en Argentina

Dra. Ana Chiesa, \* Lic. Claudia Fraga, \* Dra. Laura Prieto, \* Lic. María Laura Pardo \*

### RESUMEN

La pesquisa neonatal de hiperfenilalaninemias (HPA) realizada por la Fundación de Endocrinología Infantil en la Argentina se inició en 1985 y en la actualidad coexiste con diversos programas realizados desde el sector público. A la fecha con 1,300,000 niños estudiados, la fenilcetonuria (PKU) mostró una incidencia de 1:12,000 recién nacidos.

El tratamiento dietético consiste en una estricta dieta restringida en fenilalanina (Phe) y libre de productos de origen animal; se inicia en todos los pacientes con niveles de Phe sérica persistente mayores a 6mg/dL y tirosina (Tyr) baja con una relación Phe/Tyr >3. Los pacientes con niveles entre 2 y 6 mg/dL continúan en seguimiento. El tratamiento incluye controles frecuentes de Phe en sangre e indicaciones dietéticas para mantener la Phe en un margen seguro que preserve la maduración del sistema nervioso central y evite el retraso mental inherente a la enfermedad no tratada.

Las actividades educativas constituyen el eje del trabajo en equipo y se destinan a lograr la mejor inserción psicosocial de los pacientes. Las madres son entrenadas para calcular la Phe dietética, mediante una "Guía práctica para alimentación de pacientes fenilcetonúricos". La adherencia al tratamiento es un proceso complejo que debe ser evaluado en un contexto individual y grupal para detectar periodos críticos comunes a las familias y dificultades individuales en los que debe ofrecerse asesoramiento extra. La población adolescente es la más vulnerable.

Los pacientes diagnosticados tardíamente que recibieron un tratamiento adecuado, mejoraron en la sintomatología neurológica, la conducta y sus posibilidades de rehabilitación.

**Palabras clave:** Hiperfenilalaninemia, PKU, tratamiento dietético, tirosina, sintomatología neurológica.

### ABSTRACT

Argentinean hyperphenylalaninemia newborn screening program was initiated by the Infantile Endocrinology Foundation in 1985. At the present it coexists with other several public health programs. To date phenylketonuria (PKU) incidence is 1:12,000 living newborns out of 1,300,000 subjects tested.

Nutritional treatment consists of a diet restricted in phenylalanine (Phe) and free of animal food, it is started in all children whose serum Phe levels are above 6 mg/dL, low tyrosine (Tyr) concentration, and a Phe to Tyr ratio >3, although patients between 2 to 6 mg/dL are closely followed. Periodic blood Phe quantification and dietetic instructions to the patient are required in order to keep Phe levels in a safe range that preserves nervous system maturing, and prevention of mental retardation which is inherent to non-treated disease.

Educational activities constitute the core of the teamwork; they are destined to achieve the best psycho-social integration of the patient to society. Patients' mothers are trained to follow dietetic quantities of Phe following the "Practical guidance for phenylketonuric patients' nutrition". Diet compliance is a complex process which should be evaluated in individual and familiar context in order to identify the need for extra medical support; adolescents are the most vulnerable age population.

It has been noted that late diagnosed patients who were given the adequate proposed treatment improved in terms of neurological symptoms, behavioral issues as well as in their potential for rehabilitation.

**Key words:** Hyperphenylalaninemia, PKU, nutritional treatment, tyrosine, neurological symptoms.

\* Fundación de Endocrinología Infantil

\* División Endocrinología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dra. Ana Chiesa. División Endocrinología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Centro de Investigaciones Endocrinológicas, CEDIE-CONICET, Gallo 1330, 1425 Buenos Aires, Argentina. e-mail: achiesa@cedie.org.ar  
Recibido: julio, 2012. Aceptado: octubre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Chiesa A, Fraga C, Prieto L, Pardo ML. Modelo de atención de pacientes con fenilcetonuria (PKU) en Argentina. Acta Pediatr Mex 2012;33(6):308-310.

[www.nietoeditore.com.mx](http://www.nietoeditore.com.mx)

La pesquisa (tamiz) neonatal de hiperfenilalaninemias (HPA) realizada por la Fundación de Endocrinología Infantil (FEI) en la Argentina comenzó en 1985 y sigue coexistiendo en la actualidad con diversos programas realizados desde el sector público. Desde entonces y hasta la fecha, entre 1,300,000 niños estudiados, la fenilcetonuria (PKU) en todas sus formas clínicas mostró una incidencia de 1:12,000 recién nacidos (RN). Esto coincide con otros programas actualmente en marcha en nuestro país, aun cuando con ligeras

variantes posiblemente debidas a diferencias étnicas de los individuos rastreados.

Contar con un programa de tamiz neonatal permite realizar un diagnóstico oportuno y ofrecer seguimiento y tratamiento. La experiencia adquirida hasta la fecha ha permitido diagnosticar y tratar tanto a pacientes detectados tempranamente como a niños sin diagnóstico oportuno, debido a la falta de pesquisa neonatal y actualmente a errores en el diagnóstico y seguimiento.

### CARACTERÍSTICAS DEL PROGRAMA DE PESQUISA EN ARGENTINA

La Figura 1 muestra la estrategia diagnóstica de la enfermedad. Un niño es considerado positivo para la pesquisa neonatal cuando su nivel de fenilalanina (Phe) en sangre seca en papel es  $>2.5\text{mg/dL}$  realizado por el método fluorométrico. Se inicia tratamiento dietético en todos los pacientes con niveles de Phe sérica persistentes mayores a  $6\text{mg/dL}$  y tirosina (Tyr) baja con una relación Phe / Tyr  $>3$ .

Los pacientes con niveles entre 2 y 6  $\text{mg/dL}$  continúan en seguimiento, especialmente las niñas para la prevención del síndrome de PKU materna.

De acuerdo a la severidad estimada de la forma clínica, se instala un tratamiento (Figura 2) que consta de controles frecuentes de Phe en sangre e indicaciones dietéticas que tienden a mantener la Phe en un margen seguro que preserve la maduración del sistema nervioso central (SNC) y evite el retraso mental inherente a la enfermedad no tratada.

La dieta pretende aportar los nutrientes necesarios para el crecimiento y desarrollo adecuados, e incluye

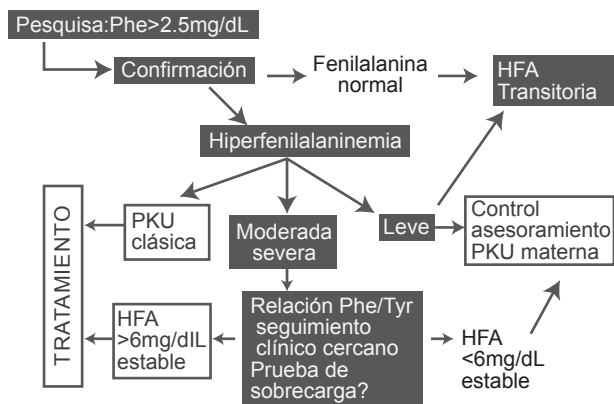


Figura 1. Pesquisa neonatal (Tamiz) de fenilcetonuria en Argentina. Diagnóstico.

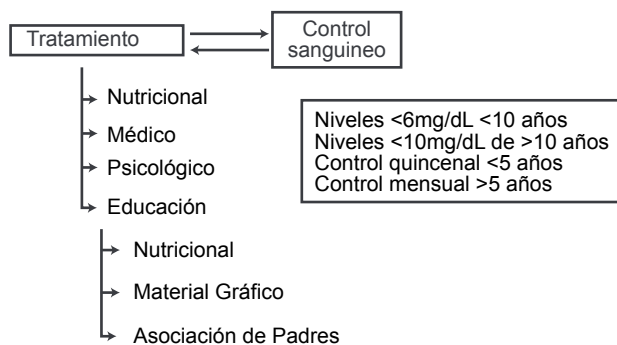


Figura 2. Tratamiento de pacientes con fenilcetonuria en Argentina (FEI).

desde el diagnóstico, preferentemente lactancia materna o en su defecto, fórmula láctea de inicio, además del sustituto proteico. Luego de la ablactación (alimentación complementaria), el sustituto proteico representa el 80% de las recomendaciones, y las indicaciones del aporte de Phe como proteína natural son individuales y dependen fundamentalmente de la tolerancia a la Phe estimada en cada paciente, definida como la cantidad necesaria de Phe en la dieta para mantener niveles de dicho aminoácido en el límite recomendado.

Las madres son entrenadas para calcular la Phe dietética; para ellas elaboramos una “Guía práctica para alimentación de pacientes fenilcetonúricos” que contiene, además de algunas recetas básicas, las tablas de contenidos acordados del aminoácido con información recabada de la industria local y consejos relacionados con las diferentes etapas del niño con PKU y las dificultades más comunes que pueden presentarse.

El registro alimentario de tres días previos al control de sangre se utiliza como herramienta educativa permanente con las familias, dado que la corrección de las indicaciones se basa en el análisis del mismo y los niveles de sangre acompañantes.

Las actividades educativas constituyen el eje del trabajo en equipo y se destinaron a lograr la mejor inserción psicosocial de los pacientes. Para ello se realizan talleres de pesos y medidas, reuniones de intercambio de recetas y educación, jornadas de juego. En los últimos años y con los niños mayores se ha implementado un sistema de intercambios de Phe (equivalentes a 50 mg) que ayuda a tener mejor control metabólico del niño mayor, da más independencia, mayor inserción social, mejora la autoes-

tima, induce autocuidado y responsabilidad, favoreciendo el desarrollo de hábitos alimenticios más vegetarianos.

La supervisión de los micronutrientes como el calcio, no deben ser descuidados, ya que después de los ocho años, hasta un 38% de las recomendaciones no son cubiertas con las formulas comerciales de los productos accesibles en nuestro país y esto puede influir en la salud ósea del paciente con PKU que de por sí puede tener desmineralización debida a la patología de base.

Todos los niños con PKU que son detectados en el periodo neonatal maduran normalmente si reciben tratamiento oportuno y tienen un coeficiente intelectual (CI) normal (evaluados con WIPSI y WISC III-R); con algunas excepciones, su escolaridad es acorde a la esperada para su edad cronológica. Sin embargo, en algunos de ellos los docentes observaron inestabilidad en sus rendimientos, imposibilidad de completar sus obligaciones en el tiempo estimado, leve desatención en las tareas, “olvidos”, errores de ortografía natural y arbitraria y pobre organización en su modalidad de trabajo.

Estos pacientes fueron examinados con una batería de estudios WISC III (global y subescalas), STROOP (atención selectiva y resistencia a la interferencia), TRAIL MAKING TEST (atención dividida), CPT (ejecución continua), TEST FLUIDEZ VERBAL (flexibilidad), TALE (escritura), TEST DE COMPRENSIÓN LECTORA, Controlled oral word association test; Test Caras y Test Rey (viso-espacial).

Los niños evaluados exhibieron constantemente déficit leve en la velocidad de procesamiento y en el control inhibitorio del impulso, así como en la flexibilidad cognitiva; lectoescritura con alteraciones leves (correspondencia grafema-fonema, sintaxis), sin compromiso de la estructura de la semántica del lenguaje escrito.

Los adolescentes de 14 a 19 años mostraron alta impulsividad y errores en la producción, estrategias de organización y planificación más simples de lo esperado para su edad en tareas de ejecución visoespacial. Este patrón neurocognitivo que se corresponde con la funcionalidad escolar debe ser tenido en cuenta en el asesoramiento de éstos pacientes.

La adherencia a los parámetros antropométricos y de maduración hacen pensar que el tratamiento fue exitoso proporcionando una nutrición adecuada y logrando cre-

cimiento y desarrollo normales. Sin embargo, al evaluar criterios como la frecuencia de controles, la concentración anual media de Phe y la cantidad de controles dentro de los límites recomendados se observa que la adherencia es un proceso complejo que debe ser evaluado en un contexto individual y grupal para detectar periodos críticos comunes a las familias y dificultades individuales en los que debe ofrecerse asesoramiento extra. La población adolescente parecería ser la más vulnerable con dificultades para adherirse a las recomendaciones.

Los pacientes diagnosticados tardíamente que realizaron adecuadamente el tratamiento propuesto, mejoraron notablemente la sintomatología neurológica y sobre todo, la conducta y sus posibilidades de rehabilitación, por lo que recomendamos de ser posible intentar una estrategia terapéutica acordada con los padres.

---

#### LECTURAS RECOMENDADAS

1. Chiesa A, Gruñeiro de Papendieck L, Prieto L, Valle G. Pesquisa neonatal de fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia: diagnóstico y seguimiento. Arch Argent Pediatr 1994;92:338-43.
2. Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A, Prieto L, Kesselman A, Ruarte G, Goso S, Nadal MA, Bergadá C. Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria: 10 años de experiencia de la Fundación de Endocrinología Infantil en la República Argentina. Bol Acad Nac Med B Aires 1996;(supl):283-9.
3. Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Prieto L. Prevención de la Discapacidad Mental y Física que originan Enfermedades Genéticas y Metabólicas inaparentes al nacimiento: Experiencia Argentina. Documentos/98. Madrid – España: Ed. Real Patronato de Prevención y de Atención de Personas con Minusvalía; 1998.
4. Recopilación de casos de pacientes con fenilcetonuria no tratada que han iniciado el tratamiento dietético. Ana Chiesa. Fundación de Endocrinología Infantil SHS International. Enero 2001.
5. Chiesa A, Keselman A, Fraga C, Pardo ML. Guía dietoterápica para la alimentación de niños fenilcetonúricos FEI 2007.
6. Scriver C, Levy H, Donlon J. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency 2008 [http://www.ommbid.com/OMMBID/theonline\\_metabolic\\_and\\_molecular\\_bases\\_of\\_inherited\\_disease/b/abstract/part8/ch77](http://www.ommbid.com/OMMBID/theonline_metabolic_and_molecular_bases_of_inherited_disease/b/abstract/part8/ch77).
7. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria Arch Dis Child 1993;68(3):426-7.
8. MacDonald A, Gokmen-Ozel H, van Rijn M, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. J Inherit Metab Dis 2010;33:665-70.