

## Modelo de atención de la fenilcetonuria (PKU) en Uruguay

Dra. Aida Lemes, \* B.C. Cecilia Queijo, \* Dra. Cristina Zabala, \* Dra. Q. F. Graciela Queiruga \*

### RESUMEN

El programa de Pesquisa Neonatal (PN) en Uruguay se inició en 1990. En 2007 la PN en papel filtro fué obligatoria para Fenilcetonuria (PKU) y actualmente tiene una cobertura cercana al 100% y asegura la detección, confirmación, seguimiento y tratamiento de todos los pacientes. Diversas instituciones públicas se encuentran comprometidas con el Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal (SNPN) sin embargo el procesamiento de muestras está centralizado en el Laboratorio de PN de la Gerencia de Laboratorios del Banco de Previsión Social-Instituto de la Seguridad Social en Montevideo (BPS). A partir del 2008 se incorpora la cuantificación de fenilalanina (Phe) por espectrometría de masas en tandem (MS/MS). Con cifras entre 150 y 360 umol/L al paciente se le dosifica la Phe y arriba de 360 umol/L se inicia tratamiento por un equipo interdisciplinario.

La fórmula alimentaria sin Phe es comprada por el BPS y suministrada sin costo, independientemente del sistema de salud público o privado. El objetivo bioquímico es mantener niveles de Phe por debajo de 360 umol/L con ajustes en la dieta de acuerdo al registro de alimentos de tres días y el resultado de Phe. El control de Phe se realiza en forma semanal los primeros seis meses de vida, posteriormente cada 15 días hasta los cinco años. Del 2007 al 2011, se han detectado: siete pacientes con PKU, cinco hiperfenilalaninurias persistentes, tres hiperfenilalaninurias transitorias, una deficiencia del cofactor tetrahidrobiopterina, ocho pacientes han sido diagnosticados de forma tardía: mejoraron en comportamiento y atención al iniciar el tratamiento.

**Palabras clave:** Fenilcetonuria (PKU), modelo de atención, Uruguay

### ABSTRACT

The Newborn screening program (PN) in Uruguay began in 1990; in 2007 the PN on filter paper was mandatory for phenylketonuria (PKU) and currently has a near 100% coverage, which ensures the detection, validation, monitoring and treatment of all patients. Many public institutions are committed to the National Newborn Screening (SNPN) but sample processing is centralized at the PN Laboratory which belongs to the Management of Social Welfare Bank Laboratories for Social Security Institute in Montevideo (BPS). From 2008 phenylalanine (Phe) quantification is performed in tandem mass spectrometry (MS/MS). The amount of Phe tolerance is titrated in patients with levels between 150 and 360 umol/L; above 360 umol/L treatment is started by an interdisciplinary health professional team.

Phe-free formula is purchased by the BPS and provided to the patients at no cost, regardless if it is a public or private health system. The biochemical goal is to maintain Phe levels below 360 umol/L with frequent analysis of plasma Phe with a simultaneous 3 day diet diary. Phe control is performed weekly for the first six months and then every 15 days until the age of five. From 2007 to 2011, the PN has found: 7 patients with PKU, 5 persistent hyperphenylalaninurias, 3 patients with transient hyperphenylalaninurias, one patient with tetrahydropterin deficiency, 8 patients were diagnosed late but had an improved behavior and attention when they were treated.

**Key words:** Phenylketonuria (PKU), health care model, Uruguay

\* Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal. Banco de Previsión Social – Instituto de la Seguridad Social, Montevideo – Uruguay.

Correspondencia: Dra. Aída Lemes. Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal. Sanatorio Canzani. Avenida San Martín 2217. CP 11800, Montevideo, Uruguay. [alesmes@bps.gub.uy](mailto:alesmes@bps.gub.uy)  
Recibido: julio, 2012. Aceptado: octubre, 2012.

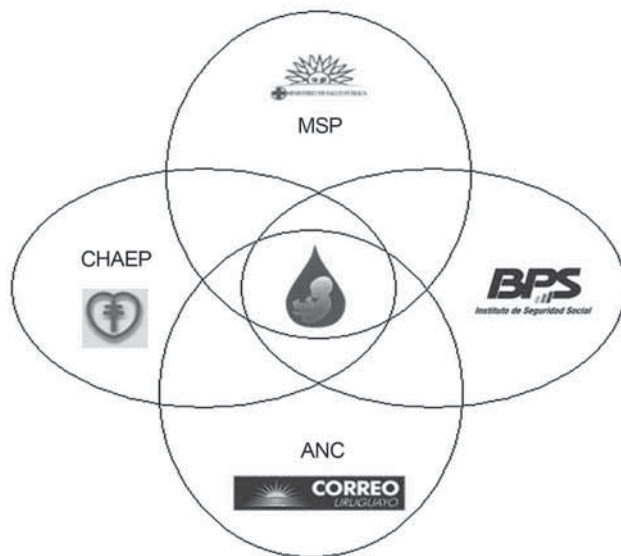
Este artículo debe citarse como: Lemes A, Queijo C, Zabala C, Queiruga G. Modelo de atención de la fenilcetonuria (PKU) en Uruguay. Acta Pediatr Mex 2012;33(6):311-314.

**E**n Uruguay, la Pesquisa Neonatal (PN) se inicia en agosto del año 1990 en la maternidad del Sector Salud del Banco de Previsión Social, segunda en el país por el número de nacimientos en aquel momento. Esto fue una iniciativa de la Dra Q.F. Graciela Queiruga, para la detección de hipotiroidismo congénito (HC) dosificando TSH en suero obtenido de sangre del cordón umbilical. Cuatro años después se hace obligatoria a través del decreto 183/94 del Ministerio de Salud Público (MSP). A un año del comienzo de la PN

obligatoria para HC, la cobertura llega a casi el 100% de los recién nacidos del país.

En noviembre del 2007, se hace obligatoria la PN para fenilcetonuria (PKU) y para hiperplasia suprarrenal congénita por el decreto del MSP número: 416/07. Se inicia entonces el uso de otro tipo de muestras: gotas de sangre entera tomada sobre papel de filtro por punción del talón. Se realiza en forma inmediata una campaña de educación a nivel nacional dirigida a los diferentes efectores de salud vinculados con la toma de muestra para lograr una buena calidad de la misma y número de gotas.

La Figura 1, muestra que actualmente las instituciones públicas comprometidas con el Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal (SNPN) son: MSP, que decretan la obligatoriedad de la detección, la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLAEP) que supervisa y controla que todos los recién nacidos sean incluidos en la pesquisa y recaptando a los pacientes que requieren repetición; la Administración Nacional de Correos (ANC) que transporta las muestras y el Banco de Previsión Social-Instituto de la Seguridad Social (BPS) que aporta además del Laboratorio de PN, todo lo detallado en el Cuadro 1.



**Figura 1.** Las cuatro instituciones públicas comprometidas con el funcionamiento de Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal. **MPS:** Ministerio de Salud Pública. **BPS:** Banco de Previsión social-Instituto de la Seguridad Social. **ANC:** Administración Nacional de Correo. **CHAEP:** Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (ver funciones en el texto).

#### Cuadro 1. Aportes del BPS al SNPN para PKU en Uruguay

Laboratorio de PN: equipamiento, reactivos y técnicos
Equipo técnico multidisciplinario de policlínica de seguimiento y tratamiento
Capacitación de los técnicos: laboratorio, clínicos.
Fórmula especial libre Phe
Fórmulas comunes
Harina hipoproteica
Pasaje para traslados de la familia para la consulta programada (uno o dos acompañantes por paciente), en ciudad de Montevideo y desde el interior del país.
Envío de fórmulas, medicación o ambas, a domicilio (todo el país excepto Montevideo)
Lancetas para toma de muestra
Tarjetas para toma de muestra
Secadores de muestras
Sobres especiales para traslado de las tarjetas con las muestras
Otras medicaciones que requiera el paciente para su tratamiento específico
Interacción hospitalaria

Los análisis para la PN se encuentran centralizados en el Laboratorio de PN de la Gerencia de Laboratorios del BPS en Montevideo, a donde llegan las muestras desde todas las maternidades del país, públicas y privadas.

La PN es universal, gratuita y obligatoria y al momento mantiene una cobertura de casi el 100% de los nacimientos.

#### CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE PESQUISA NEONATAL PARA PKU

En Uruguay, para la PKU, como para todas las enfermedades de detección obligatoria, existe un Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal el cual asegura además de la detección, la confirmación, el seguimiento y el tratamiento de todos los casos confirmados.

La PN para PKU, se realiza mediante la medición de fenilalanina (Phe) en la sangre. De acuerdo a la técnica usada para la dosificación Phe en gotas de sangre tomadas sobre papel de filtro, la PN para PKU, en nuestro país, se divide en dos períodos, un primer período de noviembre 2007 hasta noviembre de 2008, durante el cual la determinación de dicho aminoácido se realizó mediante el método colorimétrico (estuche comercial BIO-RAD). El segundo período se inicia en diciembre del 2008 cuando se incorpora la determinación de Phe y de tirosina (Tyr) por espectrometría de masa en tandem (MS/MS). Esta metodología continúa hasta el momento actual.

La Figura 2 muestra el algoritmo que se aplica: la primera muestra se toma a las 40 horas de vida siempre que el recién nacido haya recibido por lo menos 24 horas de alimento proteico. Si esa muestra tiene nivel de Phe menor a 150  $\mu\text{mol/L}$ , se considera normal; si es mayor a esta cifra, se solicita una segunda muestra. Si la segunda muestra es menor a 150  $\mu\text{mol/L}$ , se considera normal, pero si es mayor, pasa a al policlínica de seguimiento y tratamiento. Con cifras entre 150 y 360  $\mu\text{mol/L}$  el paciente tiene un seguimiento periódico clínico y dosificación de Phe para observar la evolución del aminoácido con la incorporación creciente de proteínas en la dieta y especialmente en niñas, a fin de evitar, durante un embarazo, el efecto de la Phe materna alta sobre el feto (síndrome de PKU materna). Por último, todos los pacientes con valor igual o mayor a 360  $\mu\text{mol/L}$  inician tratamiento.

La PN para PKU en Uruguay, se realiza por MS/MS, lo que tiene la gran ventaja de conocer al mismo tiempo el valor de Tyr y por tanto, la relación de Phe/Tyr que si es mayor a 3, indica disfuncionamiento de la enzima fenilalanina hidroxilasa. El monitoreo de Tyr es importante además para el seguimiento y posterior suplementación del mismo.

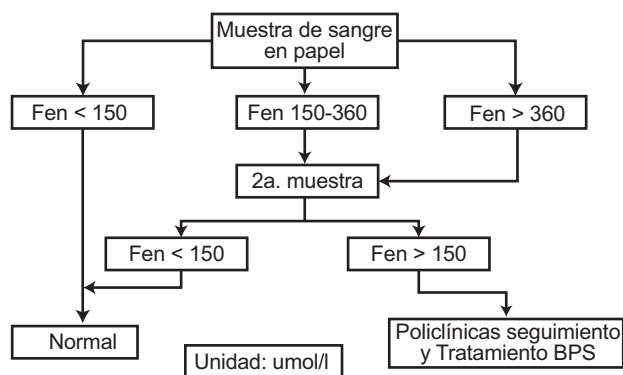
El equipo interdisciplinario de la policlínica de seguimiento y tratamiento está integrado por pediatra, nutricionista, psicóloga, neuropsiquiatra, asistente social, genetista; todos los técnicos dependen del BPS. A fin de contar con un protocolo uniforme, el equipo, en función de la bibliografía sobre el tema, desarrolla una planilla de seguimiento clínico-bioquímico para los pacientes de acuerdo a grupos de edad la cual es incorporada a la historia clínica y sirve de guía para el seguimiento de cada

paciente. Hay que destacar que el equipo no sustituye al pediatra de cada paciente, por el contrario, trabaja en relación estrecha con el mismo. En la primera entrevista con la familia, el equipo informa a los padres sobre las características clínicas de esta enfermedad genética (básicamente retraso mental), la forma de evitar el desarrollo de la enfermedad clínica y por tanto la importancia de la adherencia al tratamiento. Los padres son asesorados sobre el alto riesgo de recurrencia. Si hay hermanos, nacidos antes del 2007, se ofrece dosificación de Phe para ellos.

El tratamiento se inicia en la primera consulta y básicamente consiste en una dieta restringida en Phe pero con aporte de los nutrientes necesarios que aseguren el crecimiento y desarrollo adecuados. Se promueve la lactancia materna como aporte de Phe por ser éste un aminoácido esencial que no puede faltar en la dieta y se introduce una formula especial exenta de Phe. La formula especial contiene los restantes aminoácidos y micronutrientes. De acuerdo a los valores de Phe en sangre, se van ajustando los aportes de leche materna y de fórmula especial. Esta última, es comprada por el BPS y suministrada a las familias según necesidad, sin costo, independientemente de que el paciente proceda del sistema de salud público o privado. Luego de los seis meses de vida se inicia la incorporación de alimentación complementaria, especialmente los alimentos con menor contenido en Phe como verduras, hortalizas y frutas y se excluyen los alimentos con proteínas de alto valor biológico como carnes, huevos etc que son los que más Phe contienen. El aporte de Phe de la dieta, necesaria para mantenerla en nivel seguro, es individual.

El objetivo bioquímico del tratamiento, es lograr mantener los niveles en sangre de Phe por debajo de 360  $\mu\text{mol/L}$  o sea, en niveles de seguridad para prevenir compromiso del sistema nervioso. Los ajustes de la dieta se realizan de acuerdo al registro de alimentos que los padres hacen desde tres días antes de un control y del resultado de Phe en dicha muestra.

El éxito del tratamiento a largo plazo depende en parte del compromiso de la familia y la educación que se le ofrece, ya sea en las recetas que se les aporta, la indicación de que no se puede usar edulcorante artificiales con aspartamo (la hidrólisis del compuesto a nivel intestinal libera Phe), así como en la realización de reuniones anuales. En este sentido, en los dos últimos años, se han realizado reuniones de familias con pacientes con PKU. Ambas han sido calificadas como muy útiles por todos los participantes.



**Figura 2.** Algoritmo para PN de PKU en Uruguay. Unidades:  $\mu\text{mol/L}$

La realidad de nuestro país es que un alto porcentaje de nacimientos se dan en medios socioeconómicos y culturales bajos (vulnerabilidad social) lo cual hace que en estas circunstancias la intervención de la asistente social toma jerarquía a la hora de intentar solucionar algunas dificultades de la familia (muchas monoparentales) donde la madre no tiene referentes que colaboren en el cuidado del recién nacido o del niño con PKU, una enfermedad crónica que requiere atención estricta. Vemos como esta compleja situación familiar puede llevar a que no se logren niveles de Phe en cifras de seguridad, especialmente importante en los primeros años de vida.

El control de Phe en sangre se realiza en forma semanal los primeros seis meses de vida, posteriormente cada 15 días hasta los cinco años. Los controles programados pueden anticiparse ante cualquier duda por parte del equipo de seguimiento y tratamiento. Los padres son instruidos para la toma de muestra, tanto de talón como también, más adelante, por punción digital.

La prueba de evaluación del desarrollo que se aplica en forma protocolizada es el "test de Bayley", hasta los tres años de edad. Hasta el momento, sólo un paciente procedente de un medio socio-económico deficiente, tiene un índice de desarrollo mental en límite de riesgo a los 15 meses de edad, los restantes tienen resultados acordes para la edad.

## RESULTADOS

Desde enero del 2007 hasta agosto 2011, se han detectado: siete pacientes con PKU los cuales están en tratamiento y seguimiento, cinco hiperfenilalaninemias persistentes o sea, pacientes con cifras de Phe menores a 360  $\mu\text{mol/L}$  que están en seguimiento, tres hiperfenilalaninemias transitorias y una deficiencia del cofactor tetrahidrobiopterina. Los hermanos menores y mayores fueron estudiados y tienen cifras normales de Phe.

Nuestra primera paciente detectada tiene actualmente tres años de edad y el menor de un mes y medio de edad.

Por último, nuestro interés es incluir información sobre el efecto del tratamiento en pacientes con PKU de diagnóstico tardío, es decir, con retraso mental y trastornos del comportamiento. Un total de ocho pacientes entre los que hay tres hermanos, se encuentran en seguimiento y tratamiento en la policlínica de BPS donde se les da fórmula especial sin Phe de acuerdo a la edad, así como harina hipoproteica, sin costo. Al ir controlando los niveles de Phe en sangre, se ha evidenciado mejoría en el comportamiento y capacidad de atención en estos niños, que se vuelven más fáciles de manejar por parte de la familia; se logra una mejor inserción en el núcleo familiar, escuela especial, talleres y en la sociedad.

## LECTURAS RECOMENDADAS

1. Queiruga G. Detección sistemática de hipotiroidismo congénito a todos los recién nacidos de Uruguay. *Rev Asoc Quím Farm Uruguay* 1994;11:7-11.
2. Premio Reina Sofía. Prevención de la Discapacidad. Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal en Uruguay. Real Patronato sobre Discapacidad. Madrid. España, 2010.
3. Queiruga G, Lemes A, Ferolla C, Machado M, Queijo C, Garlo P, Parallada G. Pesquisa Neonatal: Lo que puede prevenir una gota de sangre. Primera edición. Montevideo: Ed Centro de Estudios en Seguridad Social. Banco de Previsión Social; 2010.
4. Donlon J, Levy H, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. Scriver's OMMBID. [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).
5. MacDonald A, Gokmen-Ozel H, van Rijn M, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2010;33:665-70.
6. Phenylketonuria and BH4 deficiencias. Ed. Blau N, Burton BK, Thöny B, van Spronsen FJ, Waisbren S. Bremen; 2010.
7. Blau N, van Spronsen F, Levy H. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376:1417-27.
8. Roselli MJ, Lemes A, Reyno S, Vaglio A, Quadrelli R. Experiencia metodológica en pesquisa neonatal de hiperfenilalaninemias. Instituto de Genética Médica. Hospital Italiano. *Rev Med Uruguay* 2004;20:72-8.