

## **Caracterización clínica y epidemiológica de la fenilcetonuria en la provincia Holguín, Cuba**

Clinical and epidemiological characterization of phenylketonuria in Holguín  
province, Cuba

Katia Batista Jomarrón<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5857-5179>

Víctor Jesús Tamayo Chang <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9546-8348>

Ana María González Anta<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6297-6330>

Elayne Esther Santana Hernández <sup>2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0295-1390>

<sup>1</sup> Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción y de la Pedraja. Holguín, Cuba.

<sup>2</sup> Centro Provincial de Genética Médica de Holguín, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [elsantana@infomed.sld.cu](mailto:elsantana@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** La fenilcetonuria es un error innato del metabolismo caracterizada por despigmentación y trastornos neurológicos.

**Objetivo:** Caracterizar esta enfermedad desde el punto de vista genético y epidemiológico.

**Método:** Se realizó un estudio transversal retrospectivo, cuyo universo estuvo constituido por 485 634 nacidos vivos en Holguín entre enero de 1965 a diciembre del 2014, etapa que va desde el nacimiento del paciente de mayor edad hasta el de menor edad. La muestra estuvo formada por 14 pacientes a los cuales se les diagnosticó fenilcetonuria clásica tanto por tamizaje neonatal por los métodos de inhibición microbiológica de Guthrie, con el método ultramicroanalítico, así como los casos diagnosticados fuera de los tamizajes neonatales mediante cuantificación de fenilalanina en sangre por fluorimetría en el Centro Provincial de Genética Médica de Holguín, Cuba. La información se recolectó mediante entrevistas e historia clínica.

**Resultados:** Se encontró que el 64,3% de los fenilcetonúricos de la provincia son adultos nacidos antes de instauración del programa de pesquisa neonatal, en estos la discapacidad cognitiva se presentó en el 35,7% y el 78,6% no presentó consanguinidad, con una frecuencia génica de  $5,36 \times 10^{-3}$ .

**Conclusiones:** La mayoría de los fenilcetonúricos son adultos con discapacidad intelectual causada por la enfermedad, nacidos previos al programa. Los pacientes diagnosticados por pesquisa neonatal se mantienen compensados, con buen desarrollo psicomotor y coeficiente intelectual normal para sus edades. La frecuencia génica y de heterocigotos es alta en esta localidad. La provincia de Holguín exhibe la mayor prevalencia de Cuba, diagnosticándose un enfermo cada tres años.

**Palabras clave:** fenilcetonuria, frecuencia génica, frecuencia de heterocigotos

## ABSTRACT

**Introduction:** Phenylketonuria is an inborn error of metabolism, characterized by depigmentation and neurological alterations.

**Objective:** To characterize this disease from the genetic and epidemiological point of view.

**Method:** A cross-sectional descriptive study was carried out and the universe consisted of 485 634 live births in Holguín from January, 1965 to December 2014; stage that comprises from the birth of the oldest patient to the youngest. The sample was composed by 14 patients who were diagnosed with classic phenylketonuria by neonatal screening using Guthrie's microbiological inhibition methods, the ultra-microanalytical method, as well as cases diagnosed outside of neonatal screenings by quantification of phenylalanine in blood by fluorimetry at the Provincial Medical Genetic Center of Holguín. Information was collected through interviews and medical records.

**Results:** It was found that 64.3% of phenylketonuric patients in the province are adults who were born before the establishment of the neonatal screening program; in these cases the cognitive disability was present in 35.7%, and the 78.6% did not present consanguinity, with a gene frequency of  $5.36 \times 10^{-3}$ .

**Conclusions:** Most of the phenylketonuric patients are adults with intellectual disability caused by the disease, who were born before the program. The patients diagnosed by neonatal screening remain compensated, with good psychomotor development and normal intellectual coefficient for their ages. The gene and heterozygous frequency is high in this

locality. Holguín province shows the highest prevalence in Cuba, with one patient being diagnosed every three years.

**Key words:** phenylketonuria, gene frequency, frequency of heterozygous.

Recibido: 16/02/2021.

Aprobado: 07/04/2021.

## Introducción

La fenilcetonuria (PKU) clásica es un trastorno congénito del metabolismo, causado por la deficiencia en la síntesis de la enzima fenilalanina hidroxilasa, ocasionando pérdida de su función o disminución de la misma, lo que bloquea el metabolismo del aminoácido esencial fenilalanina.<sup>(1,2,3)</sup> Como resultado, el organismo tiene dificultades para convertir la fenilalanina en tirosina y la fenilalanina se acumula en sangre y se excreta por la orina.<sup>(4)</sup>

Esta enfermedad es la más paradigmática de los errores congénitos del metabolismo. Su descubrimiento en 1934 marcó el inicio de las neurociencias al explicar por primera vez un origen bioquímico de retraso mental.<sup>(5)</sup> Desde los años 70 se han realizado grandes avances en su conocimiento, entre ellos la caracterización y mapeo de su gen causal, caracterización de varias mutaciones, determinación de las estructuras de las enzimas involucradas y sus sitios de funcionamiento, identificación de características químicas y bioquímicas, correlación de genotipo y fenotipo, diagnóstico precoz mediante pesquisas; eficacia del tratamiento y prevención del retraso mental.<sup>(6,7)</sup>

La pesquisa en Cuba se inició en el año 1981, y se extendió a todo el país en el marco del Programa de Diagnóstico de Tecnología Avanzada que incluía el Subprograma de Genética en el año 1986. El mismo se realizó en una primera etapa mediante el test de inhibición microbiológico de Guthrie, y a partir del año 2005 mediante la técnica del sistema ultramicroanalítico (SUMA).<sup>(6,8)</sup> Estos antecedentes motivaron el presente estudio con el fin de identificar las características clínicas y epidemiológicas de la PKU en la provincia.

## **Método**

Se realizó un estudio descriptivo transversal retrospectivo de los pacientes diagnosticados con PKU en la provincia. El universo de estudio estuvo constituido por 485 634 recién nacidos vivos en la provincia Holguín, Cuba, en el período comprendido entre enero de 1965 a diciembre del 2014. La muestra estuvo formada por 14 pacientes a los cuales se les diagnosticó PKU tanto por tamizaje neonatal por el método de inhibición microbiológico de Guthrie, también por el método ultramicroanalítico y los casos identificados fuera de los tamizajes neonatales mediante cuantificación de fenilalanina en sangre por fluorimetría.

Este trabajo fue ejecutado por un especialista en neuropediatría que en conjunto con un genetista clínico ambos del Centro Provincial de Genética Médica del Hospital Pediátrico Provincial Universitario de Holguín, Cuba, realizaron estudios a todos los pacientes en edad pediátrica con discapacidad cognitiva severa internados en instituciones como el Centro de Impedidos Físicos y Mentales de Holguín.

Para la recolección de todos estos datos se revisaron las historias clínicas de los pacientes en sus ingresos en el hospital pediátrico, así como la historia clínica del Centro Provincial de Genética Médica de Holguín y la historia documental que aún conserva el neuropediatra líder de la investigación. Se revisó el registro genético y las bases de datos computarizados de la enfermedad. Esto permitió la recolección de la información necesaria utilizando el método empírico de la observación como herramienta fundamental.

Se les solicitó a los padres o tutores legales de los pacientes consentimiento informado previo a que se efectuara el examen físico.

## **Resultados**

En el Centro Provincial de Genética, a tiende actualmente a catorce pacientes con diagnóstico de PKU clásica procedentes de esta provincia.

La distribución por grupos de edades reveló tres pacientes menores de 18 años para un 21,4%, una fémina y dos masculinos; en el grupo de 19 a 28 años, se encontraron dos (14,3%), ambos masculinos y los mayores de 28 años representa el 64,3%, de estos cuatro féminas para el 28,6% y cinco masculinos 35,7% como muestra la tabla I.

**Tabla I.** Distribución de pacientes según edad y sexo

Grupo de edades (años)	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
0-18	1	7,1	2	14,3	3	21,4
19-28	0	0	2	14,3	2	14,3
> 28	4	28,6	5	35,7	9	64,3
Total	5	35,7	9	64,3	14	100

En los más de 30 años de instaurada esta consulta multidisciplinaria para la atención especializada de estos enfermos se mantienen vivos 13 para el 92,9% y solo ha ocurrido una defunción (7,14%) debido a complicaciones neurológicas, como es la epilepsia refractaria al tratamiento y finalmente termina en un status convulsivo irreversible; esto fue consecuencia del diagnóstico tardío en este enfermo diagnosticado fuera del programa de pesquiasaje neonatal.

En la distribución por municipio el mayor número de pacientes con PKU pertenecen a Mayarí con cinco para un 35,7%, seguida por Gibara, con cuatro con lazos parentales en el poblado de Velasco, para un 28,6% y Holguín, con tres casos (21,4%). De los restantes municipios solo se diagnosticaron dos pacientes de Moa (14,3%).

Si nos enmarcamos en la antigua Jurisdicción de Holguín en los tiempos de la colonia, incluía ésta el municipio del mismo nombre y áreas aledañas dentro de las que se incluye el poblado de Velasco, por tanto en esta área ubicamos siete pacientes, todos estos emparentados.

Por pesquiasaje neonatal se diagnosticaron cinco pacientes, coincidiendo con el grupo menor de 28 años de edad, esto favoreció el diagnóstico precoz y su mejor evolución. De los nueve pacientes diagnosticados fuera de programa, siete presentaron sintomatología predominantemente neurológica en el momento del diagnóstico y antecedentes de consanguinidad parental, que hicieron sospechar la enfermedad; en otros dos la sospecha se debió a parentesco con enfermos y a niveles elevados de fenilalanina a pesar de presentar pobre sintomatología, como se observa en la tabla II.

**Tabla II.** Pacientes fenilcetonúricos según diagnóstico

Diagnóstico	n	%
Sintomatología	7	50
Antecedentes patológicos familiares	2	14,3
Pesquisaje	5	35,7
Total	14	100

Al confeccionar las genealogías se indagó sobre los matrimonios entre parientes y según la historia familiar de la localidad se produjeron varios matrimonios consanguíneos, encontrándose tres enfermos producto de matrimonios entre parientes para el 21,4%.

Estos enfermos son evaluados por el Centro de Diagnóstico y Orientación a la familia en las edades pediátricas una vez al año como mínimo, efectuándose diferentes pruebas diagnósticas en cada valoración periódicamente hasta los identificados en edades adultas.

Estos resultados permitió clasificarlos según su coeficiente de inteligencia, en seis enfermos con inteligencia normal, tres con retraso mental ligero, que fueron los primeros diagnosticados por pesquisaje neonatal, de la misma forma que un paciente asintomático, hermano de un paciente identificado por este programa. Estos tres con retraso mental ligero tuvieron un diagnóstico precoz previo al programa de pesquisa neonatal. Los demás diagnosticados fuera de este programa presentaron diferentes grados de discapacidad intelectual, uno con retraso mental moderado, otro con retraso severo y tres con retraso profundo; todos diagnosticados tardíamente, como refleja la tabla III.

**Tabla III.** Distribución de pacientes con fenilcetonuria según coeficiente de inteligencia

Coficiente intelectual	n	%
Normal	6	43
Retraso mental ligero	3	21,4
Retraso mental moderado	1	7,1
Retraso mental severo	1	7,1
Retraso mental profundo	3	21,4
Total	14	100

Se realizó una comparación por período de tiempo, de los diagnosticados por tamizaje neonatal (TN) en la provincia desde el 1992 hasta que se realizó este estudio en el 2014 y los que fueron identificados antes de este importante programa neonatal como se representa en

la tabla IV.

**Tabla IV.** Epidemiología genética de la fenilcetonuria en la provincia Holguín

Indicadores	Holguín TN	Holguín	Cuba
Período	1992-2014	1965-2014	1986-2008
Total de años	22	49	22
Nacidos vivos	300 396	485 634	2 366 571
Número de enfermos	5	14	45
Prevalencia	1 x 60 240	1 x 34 722	1 x 52 590
Prevalencia x 100 000 nacidos vivos	1,66	2,88	1,9014
Frecuencia génica	$4,07 \times 10^{-3}$	$5,36 \times 10^{-3}$	$4,36 \times 10^{-3}$
Frecuencia portadores	$8,11 \times 10^{-3}$	$10,67 \times 10^{-3}$	$8,68 \times 10^{-3}$
Número de portadores en período	2436	5181	20 541
Número de portadores en 2014	8420	11 078	97 529
Estimados nacidos enfermos x período	1 cada 4 años (52 meses)	1 cada 3,5 años (42 meses)	1 cada 6 meses
Fuente: Anuarios Demográficos de Cuba y Holguín			

Como se aprecia cinco pacientes fueron diagnosticados por tamizaje neonatal en la provincia en el período del 1992-2014, esto representa una prevalencia de 1 x 60 240 recién nacidos y aplicando los preceptos de la Ley de Hardy-Weinberg del equilibrio génico de las poblaciones una frecuencia de heterocigotos de  $8,11 \times 10^{-3}$ , representa que alrededor de 2436 portadores nacieron en ese período. Si se incluyen los pacientes diagnosticados fuera de este programa en la provincia en 49 años, la prevalencia entonces es de 1 x 34 722 y la frecuencia de portadores es de  $10,67 \times 10^{-3}$ , por lo que se estima una probabilidad de portadores sanos entre 8420-11 078, en este territorio. Ajustado a esta frecuencia se espera que cada 3,5 a 4 años deba nacer un niño con PKU en la provincia Holguín.

Para el país la frecuencia de los casos calculados en el período de pesquisaje neonatal para la enfermedad es de 1 x 52 590, superior a los calculados para la provincia Holguín, al tener en cuenta solo los casos pesquisados neonatalmente. Sin embargo al calcular la prevalencia con el total de casos en el que se incluyen los casos diagnosticados fuera de programas, esta es mayor, como se puede apreciar en esta misma tabla IV.

La prevalencia de la enfermedad varía por países, resultando frecuente en países de Europa y

América de Sur y muy raro en países asiáticos, como China con una numerosa población no reportan casos y Japón presenta una prevalencia menor que Holguín.

La enfermedad es más habitual en indoeuropeos que en los afrodescendientes y judíos. Muchos países de América del Sur como Brasil, Perú, Argentina, mantienen vigilancia de esta enfermedad por pesquisa con un número importante de enfermos como muestra la tabla V.

**Tabla V.** Prevalencia de fenilcetonúricos diagnosticados por pesquisa neonatal en países de América, en relación con Holguín

Países	RN pesquisados	Fenilcetonuria
Argentina	5 337 232	1: 28 239
Brasil	14 375 995	1: 23 645
Chile	2 974 000	1: 19 566
Costa Rica	1 257 077	1: 49 176
México	1 617 482	1: 16 1748
Perú	97 857	1: 48 928
Cuba	2 366 571	1: 52 590
Holguín	300 396	1: 60 240

Fuente: Borrajo JG. Panorama epidemiológico de la Fenilcetonuria (PKU) en Latinoamérica. Acta de Pediatría Mex. 2012;33(6):279-287

## Discusión

La PKU es una enfermedad frecuente en Holguín, logrado el diagnóstico precoz a través de la pesquisa neonatal establecida hace más de 30 años, con una consulta provincial multidisciplinaria para todos los afectados y sus familias, en la que les suministra el tratamiento dietético individualizado según las cifras de fenilalanina de cada enfermo. La mayoría son adultos nacidos antes de este programa de pesquisa neonatal, que son los más afectados con múltiples síntomas y complicaciones propios de la evolución de su enfermedad. <sup>(2,4)</sup> Esto coincide con el estudio realizado en el país en el año 2002 donde encontraron que el 63,2% de los pacientes estudiados con PKU eran adolescentes y adultos.

Este trabajo permitió una proyección más amplia en el seguimiento clínico que contempla aspectos relacionados con la alimentación básica y complementaria, con la sexualidad, reproducción, autocuidado, autosustento e incluso en los casos más trágicos de custodia

permanente.<sup>(5,6,7)</sup>

Un estudio en el Estado de Alagoas, Brasil, donde su muestra el 90% corresponden al grupo de edad de menos de veinte años; predominando los niños y adolescentes. En Brasil el programa de tamizaje neonatal para PKU se implementó en el año 2001, quince años después que en Cuba, por lo que los enfermos diagnosticados por este programa son más jóvenes; pero con la cifra elevada que muestra el país después de tamizaje neonatal, debía de existir igual cantidad en mayores de 20 años, pero la pesquisa y búsqueda de enfermos en otras edades no se realiza.<sup>(8)</sup>

La frecuencia incrementada de esta enfermedad de origen europeo, se pudiera explicar en parte por lo que recoge la historia de la localidad del hato de Holguín fue fundada con la llegada de un grupo de familias españolas que se establecieron en esta región durante la conquista, ocupando la ciudad de ese nombre y zonas aledañas. Según lo relatan los registros documentales de la ciudad de Holguín, la actividad económica de esta comunidad no requería de mano de obra esclava, por tener una economía de auto consumo y creció desde adentro, ocurriendo emparejamiento entre individuos de la misma región y del mismo grupo social; siendo la endogamia una práctica frecuente.

En los libros bautismales del archivo parroquial de San Isidoro de Holguín se encontró que desde antes de 1734 las familias originales comenzaron a mezclarse entre sí; al mismo tiempo existió poco movimiento migratorio externo e interno a diferencia de lo observado en otras regiones del centro y occidente de la Isla. Por lo tanto al llegar nuevos grupos humanos a la región durante los siglos XIX no ocurrieron modificaciones en el sustrato genético endogámico consolidado ya por el tiempo. En esa fecha más del 75% de los matrimonios eran consanguíneos.<sup>(9)</sup>

Existe una diferencia notable en la frecuencia de esta enfermedad entre la provincia de Holguín y las demás regiones orientales. Una investigación anterior informó que la mayor concentración de pacientes está en la región Oriental, siendo la provincia Holguín la que presenta más casos, seguida por Granma, y luego Camagüey y Guantánamo con iguales cantidades de enfermos. Las Tunas poseen un solo paciente y Santiago de Cuba no tiene

reportes.<sup>(6,7)</sup> Santiago de Cuba en su origen y consolidación presentó gran afluencia de población de origen francés y haitiano, entre los que no es frecuente esta enfermedad.<sup>(10,11)</sup>

En México se reporta el caso de tres niños donde se realizó diagnóstico tardío, los cuales presentaron trastornos neurológicos graves como fueron retraso del desarrollo psicomotor, convulsiones, retardo mental en grado variable, alteraciones psicológicas y conductuales, entre las cuales se encontraban hiperactividad, irritabilidad, agitación psicomotriz, poca capacidad de atención. Estos síntomas clínicos propios de la enfermedad fueron las manifestaciones clínicas de casos con diagnóstico tardío de la serie estudiada; como se describe que se correlaciona el grado de afectación intelectual con el momento del diagnóstico, es decir, si fue temprana o tardía.<sup>(7, 12,13,14)</sup>

En genética poblacional se plantea que la frecuencia génica es inversamente proporcional a la existencia de consanguinidad parental, por lo que se infiere que el número de heterocigotos debe ser alto en nuestra población. Esto coincide con el estudio realizado para otro error innato del metabolismo por Tamayo y sus colaboradores en relación con la frecuencia y causas de la fucosidosis en la provincia de Holguín.<sup>(15)</sup>

Otro trabajo también señala que Holguín es la provincia donde se encuentra la mayor frecuencia de enfermos y los datos obtenidos demuestran que es la provincia con mayor prevalencia a nivel nacional. Analizando estos resultados se puede estimar que en la actualidad el 11,35% de los heterocigotos en Cuba proceden de Holguín.<sup>(16,17,18,19)</sup>

La realidad en Cuba es diferente al resto de América latina y esto se muestra con programas como este de acceso universal a todos los niños nacidos en el territorio nacional, el que identifica a Holguín como la provincia de mayor prevalencia de PKU en Cuba (1:52590), que comparándolo con México (1:161748), muestra mayor cantidad de enfermos por tamizaje, pero este sólo se realiza en algunas instituciones privadas o del gobierno que cuentan con la infraestructura para hacerlo, de tal manera que no existe una cobertura nacional, no resultando confiable este dato, pero además no se tienen en cuenta los enfermos fuera del tamizaje, esto explicaría un subregistro, pudiendo tener muchos más enfermos.<sup>(12,13,14,20)</sup>

Sin embargo los países de América del Norte desarrollados exhiben una cobertura más amplia entre otras cosas por los gastos económicos que resultaría para estos gobiernos si los recién nacidos desarrollan todas las complicaciones neurológicas.<sup>(21,22,23)</sup>

Estudios expone la frecuencia de los diagnosticados por tamizaje en Canadá y Estados Unidos que resulta elevada, unido a esto está el origen de sus poblaciones marcados por la inmigración de los europeos hacia el nuevo mundo.<sup>(24)</sup>

En Cuba el programa de pesquisa neonatal de PKU ha permitido sostener una vigilancia y seguimiento de cada enfermo en todo el territorio nacional, con resultados envidiables que ha elevado la calidad de vida de todo los afectados y de sus familias, permitiendo efectuar acciones durante las gestaciones de portadoras en riesgo logrando descendencia sana, además se le brinda a todas las parejas de alto riesgo la posibilidad de prevención secundaria por diagnósticos prenatal molecular para que ellas decidan sobre su futura descendencia.

## **Conclusiones**

La provincia Holguín tiene la mayor prevalencia de enfermos fenilcetonúricos de Cuba, en su mayoría adultos con discapacidad intelectual como consecuencia de la enfermedad diagnosticada antes del programa de tamizaje.

Los pacientes diagnosticados por pesquisa neonatal se mantienen compensados, con buen desarrollo psicomotor y coeficiente intelectual normal.

La frecuencia génica y de heterocigotos es alta en este territorio, explicado por la elevada frecuencia que tiene el alelo mutado en esta población, de ahí el considerable incremento de portadores sanos, acompañado por uniones matrimoniales emparentadas frecuentes.

## **Agradecimiento**

A los fundadores de esta consulta multidisciplinaria establecida en Holguín de forma regional para todos los enfermos de las provincias orientales, entre los que se encontraba el neuropediatra profesor Rafael Alfredo LLauradó Robles tutor de esta investigación, fallecido hace dos años y la neuróloga Joseja Mar, jubilada. El éxito y los resultados que se exhiben hoy se deben a profesores como ellos que se entregaron a la búsqueda activa de enfermos fuera del programa y mantuvieron el seguimiento de las familias.

## Referencias Bibliográficas

1. Walkowiak D, Kaluzny L, Bukowska Posadzy A, Oltarzewski M, Staszewski R, Moczko JA, *et al.* Overweight in classical phenylketonuria children: A retrospective cohort study. *Adv Med Sci.* 2019[citado 18/08/2021];64(2):409-414. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1896112618303869>
2. Levy H, Lamppu D, Anastosoie V, Baker JL, DiBona K, Hawthorne S, *et al.* 5-year retrospective analysis of patients with phenylketonuria (PKU) and hyperphenylalaninemia treated at two specialized clinics. *Mol Genet Metab.* 2020[citado 18/05/2021]129(3):177-185. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719219306821>
3. Dehghanian F, Silawi M, Tabei SM. Mutation Analysis in Classical Phenylketonuria Patients Followed by Detecting Haplotypes Linked to Some PAH Mutations. *Clin Lab.* 2017[citado 18/03/2021];63(2):295-300. Disponible en: <https://www.clin-lab-publications.com/article/2396>
4. Burlina AP, Cazzorla C, Massa P, Loro C, Gualdi D, Burlina AB. The Impact of a Slow-Release Large Neutral Amino Acids Supplement on Treatment Adherence in Adult Patients with Phenylketonuria. *Nutrients.* 2020[citado 07/04/2021];12(7):2078. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/2078>
5. Koppes EA, Redel BK, Johnson MA, Skvorak KJ, Ghaloul Gonzalez L, Yates ME, *et al.* A porcine model of phenylketonuria generated by CRISPR/Cas9 genome editing. *JCI Insight.* 2020. [citado 07/05/2021];5(20):e141523. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605535/>
6. Martínez Rey L, Robaina Jiménez Z, García Izquierdo S, Gutiérrez García E. Resultados Clínico-Sociales del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de Fenilcetonuria durante 20 años. *Rev cuba Genet Comunit.* 2008;2(1)

7. Marcos L, Pérez Torres A, González Cabreras B, Tamayo Chang V. Situación actual del seguimiento clínico de la Fenilcetonuria en Cuba. Rev Esp Nutr Comunitaria.2002;8(3-4):108-112.

8. de Santana Soto E, Almeida Rocha MA, Nunes da SilvaOliveira HM, Costa D, Amorim T, Acosta AX. Genetic and clinical characterization of patients with Phenilketonuria Alagoas state, Brazil. Sci Med 2012[citado 01/09/2021]; 22(2):64-70.Disponible en:

<https://revistaseletronicas.pucrs.br/index.php/scientiamedica/article/view/10423>

9. Guanache J. Componentes étnicos de la nación cubana. La Habana: Fundación Fernando Ortiz; 1997.

10. Gutiérrez García E, Barrios García B, Gutiérrez Gutiérrez R, Damiani Rossel A. Caracterización molecular de fenilcetonúricos cubanos. Rev Cubana Pediatr. 2002[citado 25/02/2020];74(2):101-105. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312002000200001&lng=esmolec](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312002000200001&lng=esmolec)

11. Álvarez Paneque O, Galcerán Chacón G, de Zayas Galcerán T, Velasco Peña DY, Martínez Ramírez R, Ochoa Rocal TZ. Evaluación del estado de salud en pacientes con fenilcetonuria. Rev Cubana de Pediatr. 2013[citado 17/05/2021];85(3):320-329.Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312013000300006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312013000300006)

12. Borrajo JG.Panorama epidemiológico de la Fenilcetonuria (PKU) en Latinoamérica. Acta Pediatr Mex.2012 [citado 02/07/2021];33(6): 279-287.Disponible en:

<https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/download/585/583>

13. Belmont Martínez L. Evaluación bioquímica de la fenilcetonuria (PKU): del diagnóstico al Tratamiento. Acta Pediatr Mex. 2012 [citado 04/07/2021];33(6):296-300.Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=37714>

14. Guillén López S, Vela Amieva M. Actualidades en el tratamiento nutricional de la Fenilcetonuria. *Acta Pediatr Mex.* 2011 [citado 04/05/2021]; 32(2):107-114. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2011/apm112e.pdf>
15. Tamayo Chang VJ, Llauradó Robles RA, Campos Hernández D, Monaga Castillo M, Santana Hernández EE. Fucosidosis en la Provincia Holguín. Causas y frecuencia. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2013 [citado 02/8/2021]; 7(2):33-37. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=53345>
16. González Muñoz Y, Palomino Camargo C, Pérez Sira E, Mahfoud Hamilou A. Terapias Nutricionales novedosas y otros enfoques utilizados en el tratamiento de pacientes con Fenilcetonuria. *Actual Nutr.* 2013 [citado 02/07/2021]; 14(3):211-227. Disponible en: [http://www.revistasan.org.ar/pdf\\_files/trabajos/vol\\_14/num\\_3/RSAN\\_14\\_3\\_211.pdf](http://www.revistasan.org.ar/pdf_files/trabajos/vol_14/num_3/RSAN_14_3_211.pdf)
17. Van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 [citado 02/07/2021]; 7(1): 36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8591558/pdf/nihms-1748181.pdf>
18. Chiesa A, Fraga C, Prieto L, Pardo ML. Modelo de atención de pacientes con Fenilcetonuria (PKU) en Argentina. *Acta Pediatr Mex.* 2012 [citado 02/08/2021]; 33(6):308-310. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=37722>
19. Walkowiak D, Bukowska Posadzy A, Kałużny Ł, Ołtarzewski M, Staszewski R, Musielak M, *et al.* Therapy compliance in children with phenylketonuria younger than 5 years: A cohort study. *Adv Clin Exp Med.* 2019 [citado 18/08/2021]; 28(10):1385-1391. Disponible en: <https://advances.umw.edu.pl/pdf/2019/28/10/1385.pdf>
20. Dobrowolski SF, Tourkova IL, Robinson LJ, Secunda C, Spridik K, Blair H, *et al.* A bone mineralization defect in the Pah(enu2) model of classical phenylketonuria involves compromised mesenchymal stem cell differentiation. *Mol Genet Metab.* 2018 [citado 18/03/2021]; 125(3):193-199. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719218304785>

21. Leuzzi V, Chiarotti F, Nardecchia F, van Vliet D, van Spronsen FJ. Predictability and inconsistencies of cognitive outcome in patients with phenylketonuria and personalised therapy: the challenge for the future guidelines. *J Med Genet.* 2020[citado 12/08/ 2021]; 57(3):145-150. Disponible en: <https://jmg.bmj.com/content/57/3/145>
  
22. van Vliet D, van Wegberg AMJ, Ahring K, Bik-Multanowski M, Casas K, Didycz B, *et al.* Untreated PKU Patients without Intellectual Disability: What Do They Teach Us?. *Nutrients.* 2019[citado 18/05/2021]11(11):2572. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/11/2572>
  
23. Burlina AP, Cazzorla C, Massa P, Polo G, Loro C, Gueraldi D, *et al.* Large Neutral Amino Acid Therapy Increases Tyrosine Levels in Adult Patients with Phenylketonuria: A Long-Term Study. *Nutrients.* 2019[citado 18/04/2021]; 11(10):2541. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2541>
  
24. Paul DB, Friedman Ross L. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Conference on Treatment of Phenylketonuria. *J Pediatr.* 2017[citado 18/02/2021]; 180:169. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347616305649>

### **Financiamiento**

Centro Provincial de Genética de Holguín, Cuba.

Hospital Pediátrico Universitario Octavio de la Concepción y de la Pedraja. Holguín, Cuba.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### **Contribución de autoría**

Investigación y metodología: Katia Batista Jomarrón

Revisión y edición: Katia Batista Jomarrón, Víctor Jesús Tamayo Chang, Ana María González Anta, Elayne Esther Santana Hernández

Correo Científico Médico (CCM) 2021; 25(4)

Análisis formal: Víctor Jesús Tamayo Chang, Ana María González Anta

Curación de datos: Víctor Jesús Tamayo Chang, Ana María González Anta

Conceptualización: Elayne Esther Santana Hernández.

Administración del proyecto: Elayne Esther Santana Hernández

Investigación: Elayne Esther Santana Hernández

Metodología: Elayne Esther Santana Hernández

Redacción del borrador original: Elayne Esther Santana Hernández



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

[No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)