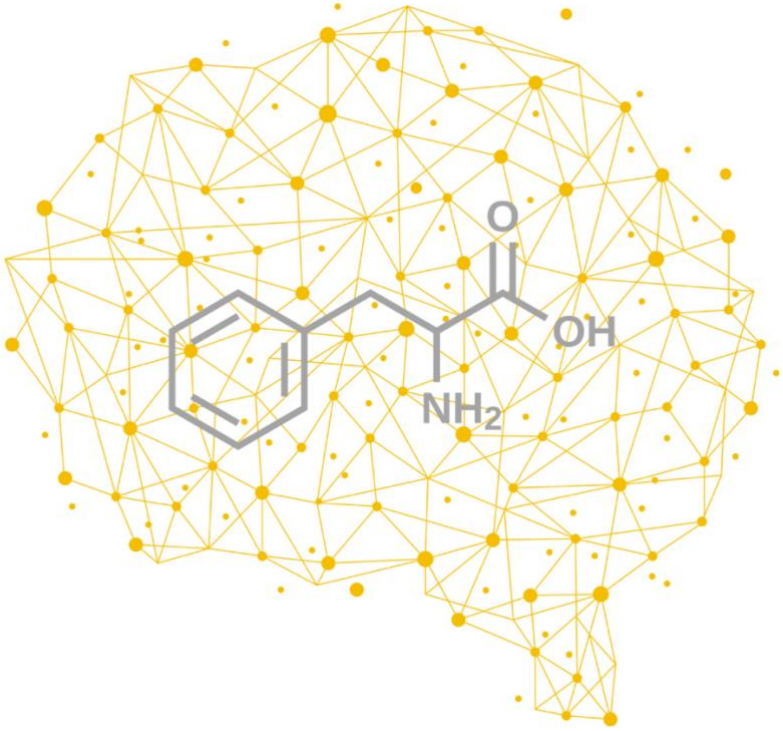
Aspectos Neuropsicológicos de personas afectadas por Fenilcetonuria

Paula Maria Luna Ovalle

Facultad de Ciencias de la Salud

Doctorado en Psicología



Neuro-e-Motion
Equipo de Investigación sobre aspectos Neuropsicológicos y Psicosociales de las Enfermedades Raras

Doctorado en Psicología
Departamento de Psicología
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Deusto

Deusto
Universidad de Deusto
Deustuko Unibertsitatea
University of Deusto

Universidad de Deusto
Deustuko Unibertsitatea
University of Deusto

Facultad de Ciencias de la Salud

Programa de Doctorado en Psicología

Aspectos Neuropsicológicos de personas afectadas por Fenilcetonuria

Tesis Doctoral presentada por Paula Luna Ovalle

Dirigida por Juan Francisco López-Paz y Maitane García Martín

Director | Directora | Doctoranda

Bilbao 2024

Esta tesis se ha desarrollado en el Equipo de Investigación Neuro-e-Motion (Equipo de Investigación de Enfermedades Neuromusculares, Neuromotoras y del Neurodesarrollo), perteneciente al Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Deusto. El Equipo Neuro-e-Motion ha sido reconocido por el Gobierno Vasco (Categoría B).

*Este proyecto ha recibido financiación por parte de la Universidad de Deusto dentro del ¨Programa de ayudas para formación de personal investigad*or¨ *[FPI UD_2018_04 a Paula María Luna Ovalle].*

El Dr. Juan Francisco López-Paz, profesor de la Universidad de Deusto, y la Dra. Maitane García Martín, profesora de la Universidad de Deusto, en calidad de directores de esta tesis, certifican que la tesis titulada **"Aspectos neuropsicológicos de personas afectadas por Fenilcetonuria"** representa un trabajo de investigación original, el cual es presentado por Paula Maria Luna Ovalle para obtener el título de Doctora.

Director

Dr. Juan Francisco López-Paz

Directora

Dra. Maitane García Martín

Bilbao, julio 2024

Agradecimientos,

Principalmente quiero agradecer a mi familia, que ha sido mi roca y mi mayor apoyo durante todos estos años, aunque estemos a 8.704km de distancia. A mis papás, gracias por su amor, paciencia y sacrificios. Han sido mi fuente de motivación y fortaleza, siempre creyendo en mí incluso cuando yo dudaba. A mi hermano, gracias por recordarme constantemente que estás, aunque sea lejos. Al resto de mi familia por su apoyo de alguna u otra forma.

También quiero agradecer a mis directores de tesis, a Juan Francisco por todas las sugerencias valiosas, por aportarme tu experiencia y crítica constructiva, y a Maitane, por aportarme tus conocimientos y rigor académico, los cuales han sido fundamentales para que este trabajo llegue a su fin. A Imanol, por abrirme las puertas del equipo, por tu apoyo, contribución y disponibilidad siempre. Y al resto de mis compañeros del equipo Neuro-e-Motion: Oscar, Sarah, Paula, Irune, Imanol y Jaume, por su apoyo y momentos de camaradería compartimos.

Un especial agradecimiento para Manuel, quien, desde un inicio con tu buen humor, bromas, disposición y amistad, hiciste que el camino fuese menos tedioso durante los primeros años. A Alicia, porque empezar contigo este camino lo voy a agradecer siempre, has sido y sigues siendo fuente de inspiración y un ejemplo a seguir. Y a Nicole, por las interminables clases de tecnología, soluciones de trámites, cafés y momentos de trabajo, y porque solo tú y yo sabemos lo que significa todo este proceso estando lejos de casa y de nuestros seres queridos, por todas esas dificultades más allá del proceso doctoral en si.

Es el turno de Esther, la culpable de querer hacer mi tesis sobre esta temática, gracias por tus ánimos siempre. Asimismo, a todo equipo de Suportias, especialmente a Cristina y Nuria, a quienes agradezco el apoyo y contacto con este mundo de afectados. Por otro lado, a otra gran

amiga y profesional, Nati, por tu sonrisa y positivismo en todo momento, por calmarme en momentos grises y no dejar de creer en mí. No menos importante al Dr. Hermida, por darme ánimos en cada congreso en el cual coincidíamos. Y a ti, Agatha, por tomarme en cuenta en esta familia PKU.

A mis amigos de la infancia: Nat, Jenny, Vitto, Ana, Jorge y Tato. Tenerlos lejos no es fácil, me hacen falta todos los días, pero sé que están a una llamada de distancia y siempre dispuestos a estar para mí. Sus palabras de ánimo y su disposición para distraerme en los momentos necesarios me ayudaron a mantener un equilibrio en mi vida. Son la descripción perfecta de amistad incondicional, no importando en qué parte del mundo estemos cada uno.

Agradezco también a las hermanas que la vida me ha regalado durante estos 6 años de recorrido y que hoy en día son hogar: Susy, por saber calmarme cuando más lo he necesitado, tus palabras curan. Jime, tu positivismo y manifestación por la vida hacen que vea las cosas de manera distinta y me recuerdan que siempre sale el sol. Xime, por ser un ejemplo para seguir y por tu carisma. Angie, porque tu convivencia, palabras y cariño me salvaron. Juli, por ser hogar y protección. A ti, Marce, por devolverme a mi centro siempre y recordarme que puedo, a Ana por las noches incansables de referencias, por tu disponibilidad y buen humor siempre, y a Fer, por tu compañía en nuestros días interminables de tesis y jornadas de estudio, dándonos apoyo en todo momento y haciéndonos la compañía que tanta falta hace en este recorrido, somos equipo. A todas, quienes comprendieron mis ausencias y me apoyaron en cada paso del camino, gracias por estar.

A otras cinco personas muy especiales: Retina, Jora, Andre y Pau. Retina, mi primera amiga al llegar a Bilbao, te volviste no solo compañera de piso, sino hermana, familia y confidente. Gracias por animarme a emprender este viaje, fue una verdadera felicidad el compartir vida contigo. A ti, Jora, por animarme en todo momento, por recordarme que los fallos no me definen

como persona, por siempre creer en mí y tener las palabras perfectas en todo momento. Y Andre, sos luz en mi vida, gracias por siempre estar presente. A mi Pau, por preocuparte por mí, por adoptarme en uno de los peores momentos y por tu sinceridad, gracias. A todas ustedes, por recordarme que mi autenticidad me caracteriza y me hace única, por recordarme que puedo.

Asimismo, y no menos importante, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas de las asociaciones, padres, madres y afectados, que han formado parte de este trabajo, quienes han aportado su granito de arena y experiencia de vida para que esto sea posible. Este trabajo es para ustedes.

Finalmente, quiero expresar mi gratitud a todas las personas que de alguna manera contribuyeron a este proyecto, ya sea con palabras de aliento, sugerencias o simplemente su presencia, que no figuran en estos párrafos. Este logro no habría sido posible sin la contribución de cada uno de ustedes. Gracias por ser parte de esta etapa importante en mi vida.

A mi mamá Roxy, a mi papá Óscar y a mi hermano Juan Arturo

"You cannot hope to build a better world without improving the individuals. To that end, each of us must work for our own improvement and, at the same time, share a general responsibility for all humanity, our particular duty being to aid those to whom we think we can be most useful."

Marie Curie

(This quote is widely attributed to Marie Curie, though the exact year and source are not clearly documented).

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Abstract…….31

Resumen……....33

Introducción……..35

Parte 1. Marco teórico

Capítulo 1: Contextualización de los errores innatos del metabolismo: PKU……..41

1.1 Introducción…….……...41

1.2 Clasificación de los Errores Innatos del Metabolismo (EIM)…….42

1.2.1 Primeras clasificaciones……43

1.2.2 Clasificación clínica general……43

1.2.2.1 Trastornos que dan lugar a la intoxicación……..….43

1.2.2.2 Trastornos que dan lugar a anomalías en el metabolismo energético…….……..44

1.2.3 Clasificación internacional de los EIM…….……45

1.3 Detección y diagnóstico……..50

1.4 Manifestaciones clínicas…….54

1.5 Prevalencia e incidencia……..56

1.6 Base patogénica y genética…….58

1.7 El manejo del paciente con EIM…….58

1.7.1 Período de recién nacidos y lactantes……58

1.7.2 Período de lactancia en adelante…….……..59

1.8 Conclusiones ….……60

Capítulo 2: Introducción a la Fenilcetonuria…….63

2.1 Introducción ……...……63

2.2.Primeras descripciones de la enfermedad……...……63

2.3.Epidemiologia de la fenilcetonuria……..……...65

2.4.Etiología de la fenilcetonuria……...…...67

2.5.Características generales de la fenilcetonuria…….....69

2.5.1. Proceso y criterio diagnóstico de la fenilcetonuria……...70

2.5.2. Signos y síntomas ……71

2.5.2.1.Físicos……...……71

2.5.2.2.Cognitivos…….....71

2.5.2.3.Psiquiátricos y psicológicos……..72

2.5.3. Tipologías de la fenilcetonuria……..73

2.5.4. Fenotipos y genotipos……...74

2.5.5. Dieta y restricción alimenticia en la fenilcetonuria……...75

2.6.Tratamientos para la fenilcetonuria……76

2.6.1. Tratamiento farmacológico……...77

2.6.1.1.Tetrahidrobiopterina BH4 (KUVAN)……...77

2.6.1.2.Pegvaliase……..77

2.6.2. Tratamiento no farmacológico……..78

2.7.Conclusiones……...79

Capítulo 3: Neuropatología de la fenilcetonuria……...81

3.1 Introducción……81

3.2 Sistema de hidroxilación de la fenilalanina……....83

3.3 Mecanismos de la neurotoxicidad……...…86

3.4 Hallazgos neuroanatómicos y funcionales en fenilcetonuria a través de neuroimagen…..…87

3.4.1 Déficit en la mielinización……89

3.4.2 Anomalías volumétricas del cerebro y cerebelo……...90

3.4.3 Anomalías microestructurales……...…91

3.4.3.1 Alteraciones en la sustancia blanca……...…92

3.4.3.2 Alteraciones en la sustancia gris……...….93

3.4.3.3 Alteraciones en los ganglios Basales……94

3.5 Estrés oxidativo en pacientes con fenilcetonuria……95

3.6 Comorbilidad con otros trastornos …….……97

3.6.1 Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y fenilcetonuria…….97

3.6.2 Trastorno del espectro autista y fenilcetonuria…….99

3.7 Conclusiones ……..……..100

Capitulo 4: Alteraciones Neuropsicológicas en la Fenilcetonuria……..103

4.1 Introducción……..……103

4.2 Patogénesis de la disfunción cognitiva en la fenilcetonuria…..……..……..103

4.3 Pacientes con fenilcetonuria sin tratamiento y sin déficit cognitivo…….106

4.4 Evaluación neuropsicológica en fenilcetonuria……108

4.5 Procesos cognitivos afectados en la fenilcetonuria……...……109

4.5.1 Cociente intelectual (CI)……..……...109

4.5.2 Atención……..……110

4.5.3 Velocidad de procesamiento…….……..111

4.5.4 Fluidez verbal……..……112

4.5.5 Lenguaje…….……113

4.5.6 Memoria…….……115

4.5.7 Funciones visuoespaciales……..116

4.5.8 Funciones ejecutivas……...……117

4.5.9 Cognición social……..118

4.6 Alteraciones del comportamiento y psicoemocionales…….118

4.7 Implicaciones en la calidad de vida……..120

4.8 Conclusiones ……121

Parte 2. Investigación Empírica

Capitulo 5: Justificación, objetivos e hipótesis……...127

5.1.Justificación ……..……127

5.2.Objetivos…….……..128

5.2.1. Objetivo general…….……129

5.2.2. Objetivos específicos……..129

5.3.Hipótesis……...……130

Capitulo 6: Metodología…….131

6.1.Diseño……..…….131

6.2.Participantes……..……131

6.3.Variables e instrumentos……..…….133

6.4.Procedimiento …….…….142

6.5.Análisis de datos……...143

Capitulo 7: Resultados……..……..145

7.1.Análisis descriptivos de variables sociodemográficas y clínicas …….145

7.1.1. Descripción sociodemográfica de la muestra……..145

7.1.2. Descripción de las variables clínicas en el grupo con fenilcetonuria……..146

7.2.Análisis descriptivos y comparativos de las variables cognitivas y psicológicas ……147

7.2.1. Descripción y comparación de las variables cognitivas entre el grupo clínico y el grupo control…….148

7.2.1.1.Descripción y comparación de variables cognitivas en el grupo clínico considerando los niveles de fenilalanina…….……150

7.2.2. Descripción y comparación de variables psicológicas entre el grupo clínico y el grupo control…….152

7.2.2.1.Descripción y comparación de variables psicológicas en el grupo clínico considerando los niveles de fenilalanina……...153

7.3.Análisis descriptivos y comparativos de la calidad de vida percibida….…….154

7.3.1. Descripción de la calidad de vida en el grupo clínico…….……154

7.3.1.1.Comparación de la calidad de vida percibida en el grupo clínico considerando los niveles de fenilalanina…….163

7.4.Análisis correlacionales……165

7.4.1. Correlaciones de las variables cognitivas……...165

7.4.2. Correlaciones de las variables psicológicas…….…...……165

7.4.3. Correlaciones de las variables relacionadas con la calidad de vida en el grupo con fenilcetonuria……...……167

7.5.Análisis de regresión ……..……..175

Capítulo 8: Discusión……...……177

8.1.Introducción……..177

8.2.Características de la muestra según variables sociodemográficas …….……..180

8.3.Análisis del rendimiento cognitivo entre los grupos clínico y control……..…….181

8.4.Análisis del rendimiento cognitivo entre los subgrupos clínicos …….……185

8.5.Alteraciones psicológicas y conductuales de los grupos clínico y control……...189

8.6.Alteraciones psicológicas y conductuales de los subgrupos clínicos y calidad de vida...…190

8.7.Relación entre el deterioro cognitivo y los niveles de fenilalanina……..192

8.8.Relación entre las variables psicológicas y conductuales…….194

8.9.Relación entre las variables psicológicas, conductuales y calidad de vida……...……194

8.10. Influencia de variables clínicas sobre el rendimiento cognitivo en el grupo con fenilcetonuria…….173

8.11. Limitaciones del estudio y perspectivas……..……199

Capítulo 9: ……..…….203

Conclusiones……...……203

Conclusions……..…207

Capitulo 10: Referencias bibliográficas.…….……211

Anexos…….……271

Anexo 1. Resolución Comité de Ética……...…….273

Anexo 2. Dossier informativo de la investigación para el reclutamiento ……..275

Anexo 3. Artículo publicado……...277

Índice de tablas

Tabla 1. Prevalencias de EIM por comunidad autónoma en España, en Europa y a nivel general

Tabla 2. Prevalencia de Fenilcetonuria en países del mundo

Tabla 3. Tipos de fenilcetonuria según la actividad enzimática de PAH

Tabla 4. Distribución sociodemográfica de la muestra

Tabla 5. Rendimiento cognitivo del grupo clínico y control

Tabla 6. Rendimiento cognitivo del grupo clínico según los niveles de fenilalanina

Tabla 7. Comparación del estatus psicológico y rendimiento comportamental del grupo clínico y grupo control

Tabla 8. Rendimiento comportamental del grupo clínico y grupo control

Tabla 9. Resultados sobre la calidad de vida del grupo clínico (PKU QoL)

Tabla 10. Escalas de calidad de vida y niveles de fenilalanina

Tabla 11. Variables psicológicas

Tabla 12. Variables psicológicas y calidad de vida

Tabla 13. Variables psicológicas y calidad de vida general

Tabla 14. Variables psicológicas y calidad de vida por suplementos

Tabla 15. Variables psicológicas y calidad de vida por dieta

Índice de figuras

Figura 1. Degradación normal de Phe

Figura 2. Proceso de aparición de la fenilcetonuria

Figura 3. Cromosoma 12 afectado en la fenilcetonuria

Figura 4. Fórmula de corrección PKU QoL

Figura 5. Muestra con condiciones terapéuticas combinadas: dieta, suplementos y medicamentos

Figura 6. Síntomas – PKU QoL

Figura 7. Calidad de vida general – PKU QoL

Figura 8. Administración de suplementos – PKU QoL

Figura 9. Restricción dieta proteica - PKU QoL

Listado de abreviaturas

AF	Anemia falciforme
AO	Acidemia Orgánica
ASR	Autoinforme del Comportamiento en Adultos
BDI-II	Inventario de depresión de Beck
BH4	Tetrahidrobiopterina
BH4	Tetrahidrobiopterina
CBS	Homocistinuria Clásica
CDG	Trastorno Congénito de la Glicosilación
CI	Coeficiente Intelectual
CIT-I	Citrulinemia Tipo I
CoA	Coenzima A
CoQ	Defectos Primarios de la Coenzima
CpG	Citosina-guanina
CTD	Deficiencia del Transporte de Carnitina
CUD	Deficiencia Primaria de Carnitina Libre
DHPR	Enzima Dihidropterina Reductasa
EEG	Electroencefalograma
EIM	Errores Innatos del Metabolismo
FAOD	Trastorno de Oxidación de Ácidos Grasos
FBP	Deficiencia de Athy y Fructosa 1,6 difosfatasa
FE	Funciones Ejecutivas
fMRI	Resonancia Magnética Funcional
FQ	Fibrosis Quística
FV	Fluidez Verbal
FVF	Fluidez verbal fonológica
FVS	Fluidez verbal semántica
GA-I	Acidemia Glutárica Tipo I
GAMT	Guanidinoacetato Metiltransferasa
GPI	GlicosilfosfatidilinositoI

GSD	Trastorno por Almacenamiento de Glucógeno
GTP	Guanosina Trifosfato
GTPCH	GTP-ciclohidrolasa
HC	Hipotiroidismo Congénito
HFA	Hiperfenilalaninemia
HMG	Deficiencia De 3-Oh-3metilglutaril-Coa Liasa
HMG	Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril
HSC	Hiperplasia Suprarrenal Congénita
IMD	Trastorno Metabólico Hereditario
ISOD	Deficiencia de Folato Cerebral, Deficiencia Aislada de Sulfitooxidasa
IVA	Acidemia Isovalérica
KTD	Deficiencia De B-Cetotiolasa
LCHADD	Deficiencia de 3 Hidroxi Acil-CoA Deshidrogenasa de Ácidos Grasos de Cadena Larga
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
MADD	Deficiencia Múltiple de Acil-Coa Deshidrogenasa
MCADD	Deficiencia de Acil-CoA Deshidrogenasa de Ácidos Grasos de Cadena Media
MMA	Acidemia Metilmalónica
MOCD	Deficiencia del Cofactor de Molibdeno
MS/MS	Espectrometría de Masas en Tándem
MSUD	Enfermedad de la Orina con Olor a Jarabe de Arce
mtDNA	Genoma Mitocondrial
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Acidemia Propiónica
PAH	Fenilalanina Hidroxilasa
PAL	Enzima Fenilalanina Amoníaco-liasa Recombinante Pegilada
PCD	Carbinolamina Deshidratasa
PCN	Pruebas de Cribado Neonatal
PDS	Piridoxina
PEG	Polietilenglicol
PHE	Fenilalanina
PKU	Fenilcetonuria

PKU QoL	Cuestionario de calidad de vida de fenilcetonuria
PNPO	Piridoxamina Fosfato Oxidasa
RDA	Recommended Dietary Allowances
RFLP	Polimorfismos de Longitud de Fragmentos de Restricción
rRNA	ARN ribosomal
SCADD	Deficiencia de Acil-Coa Deshidrogenasa de Ácidos Grasos de Cadena Corta
SDC	Síndrome de Deficiencia de Creatina
SDMT	Test de símbolos y dígitos
SNC	Sistema Nervioso Central
STROOP	Test de Colores y Palabras
TDAH	Déficit de Atención e Hiperactividad
TEA	Trastornos del Espectro Autista
TFP	Deficiencia de la Proteína Trifuncional Mitocondrial
TH	Tirosina hidroxilasa
THP	Triptófano hidroxilasa
tRNA	ARN de transferencia
TYR	Tirosina
TYR-I	Tirosinemia tipo I
UCD	Trastornos del Ciclo de la Urea
VLCADD	Deficiencia de Acil-Coa Deshidrogenasa de Ácidos Grasos de Cadena Muy Larga
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale

Abstract

Phenylketonuria (PKU) is an inherited metabolic disorder characterized by a deficiency in the enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH), which is necessary for the conversion of the amino acid phenylalanine (Phe) into tyrosine (Tyr). The accumulation of phenylalanine in the blood leads to a variety of neurological complications if left untreated. The main symptoms of phenylketonuria include intellectual disability, behavioral problems, seizures, and a distinct musty odor in the breath, skin, and urine due to the excess phenylalanine. Newborn screening programs have significantly improved the early detection of phenylketonuria, enabling timely dietary interventions that restrict phenylalanine intake, which are essential for preventing cognitive impairment and other severe outcomes. Phenylketonuria has a prevalence of approximately 1 in 10.000/15.000 live births worldwide, with variations depending on the population.

The main basis of this thesis explores the neuropsychological impact of phenylketonuria, highlighting the importance of continuous monitoring and support for individuals living with this metabolic disease throughout their lives, and how this can influence in the psychological and behavioral manifestations, and in the quality of life. To conduct this research a sample of 40 people was recruited, divided into an experimental group (n = 20) with classical phenylketonuria, and a control group (n = 20) matched by age, gender, and years of education. Cognitive variables such as executive functions, verbal fluency, visuospatial functioning, language, memory, speed processing and social cognition were evaluated, also the behavioral, psychological and quality of life aspects.

Results revealed that people with phenylketonuria have lower performance in cognition than people without this diagnose in areas such as executive functioning, visuospatial function, memory, processing speed and social cognition. Also, participants with <600 μmol/l had better

performance in general than those with >600 μmol/l. In quality of life, the results suggested that people with this diagnose get a significant impact, especially in anxiety due to phenylalanine levels in general and during pregnancy, feelings of guilt if poor adherence to supplements and the taste of them, and finally, guilt for now following a restricted low phenylalanine diet.

These outcomes offer support on the importance of an early diagnosis, to start as soon as possible a metabolic control, based especially in a low-protein diet and the intake of supplements throughout life. This will allow an adequate cognitive development and, therefore, people affected by Phenylketonuria will have a better quality of life.

Key words: phenylketonuria; cognition; quality of life; psychological aspects; behaviour; neuropsychological assessment.

Resumen

La fenilcetonuria (PKU, por sus siglas en inglés) es un trastorno metabólico hereditario caracterizado por una deficiencia en la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), la cual es necesaria para la conversión del aminoácido fenilalanina (Phe) en tirosina (Tyr, por sus siglas en inglés). La acumulación de fenilalanina en la sangre conduce a una variedad de complicaciones neurológicas si no se trata. Los principales síntomas de la fenilcetonuria incluyen discapacidad intelectual, problemas de comportamiento, convulsiones y un distintivo olor a humedad en el aliento, la piel y la orina debido al exceso de fenilalanina. Los programas de detección neonatal han mejorado significativamente la detección temprana de la fenilcetonuria, permitiendo intervenciones dietéticas oportunas que restringen la ingesta de fenilalanina, lo cual es esencial para prevenir el deterioro cognitivo y otros resultados graves. La fenilcetonuria tiene una prevalencia de aproximadamente 1 por cada 10.000/15.000 nacidos vivos en todo el mundo, con variaciones dependiendo de la población.

La base principal de esta tesis explora el impacto neuropsicológico de la fenilcetonuria, destacando la importancia de la monitorización y el apoyo continuos para las personas que viven con esta enfermedad metabólica a lo largo de sus vidas, y cómo esto puede influir en las manifestaciones psicológicas y conductuales, y en la calidad de vida.

Para realizar esta investigación, se reclutó una muestra de 40 personas, divididas en un grupo experimental (n = 20) con fenilcetonuria clásica, y un grupo de control (n = 20) emparejado por edad, género y años de educación. Se evaluaron variables cognitivas como funciones ejecutivas, fluidez verbal, funciones visoespaciales, lenguaje, memoria, velocidad de procesamiento y cognición social, además de los aspectos conductuales, psicológicos y de calidad de vida.

Los resultados revelaron que las personas con fenilcetonuria tienen un rendimiento cognitivo inferior en comparación con las personas sin este diagnóstico en áreas como el funcionamiento ejecutivo, las funciones visuoespaciales, la memoria, la velocidad de procesamiento y la cognición social. Además, los participantes con niveles de fenilalanina <600 μmol/l mostraron un mejor rendimiento en general que aquellos con niveles >600 μmol/l. En cuanto a la calidad de vida, los resultados sugirieron que las personas con este diagnóstico tienen un impacto significativo, especialmente en la ansiedad debido a los niveles de fenilalanina en general y durante el embarazo, sentimientos de culpa por una baja adherencia a los suplementos y su sabor, y finalmente, culpa por no seguir una dieta baja en fenilalanina.

Estos resultados apoyan la importancia de un diagnóstico temprano, para comenzar lo antes posible el control metabólico correspondiente, basado principalmente en una dieta baja en proteínas y la ingesta de suplementos a lo largo de la vida. Esto permitirá un adecuado desarrollo cognitivo y, por lo tanto, que las personas afectadas por fenilcetonuria puedan tener una mejor calidad de vida.

Palabras clave: fenilcetonuria; cognición; calidad de vida; aspectos psicológicos; comportamiento; evaluación neuropsicológica.

Introducción

Nuestro genoma contiene muchas enzimas metabólicas las cuales están codificadas, asimismo, existen mutaciones que son las que causan que las enzimas pierdan su correcta funcionalidad y resulten en Errores Innatos del Metabolismo (EIM) (Balakrishnan et al., 2021). Estos trastornos se caracterizan por la acumulación de sustancias tóxicas y defectos en la actividad de enzimas, cofactores o proteínas transportadoras, afectando a múltiples reacciones metabólicas (Driesen y Witters, 2022). Generalmente, estas enfermedades monogénicas autosómicas recesivas o ligadas al cromosoma X, y suelen variar en presentación clínica incluso entre individuos con el mismo tipo de trastorno (Cabello y Giugliani, 2015).

La falta de actividad enzimática en los EIM puede resultar en la incapacidad de metabolizar los aminoácidos, creando una acumulación del sustrato de la enzima, y produciendo muchas enfermedades; entre ellas, la fenilcetonuria, que es el EIM de intoxicación más común, con más de 1180 variantes del gen PAH identificadas en el cromosoma 12q22-24.1 (Hillert, 2020). Esta enfermedad autosómica recesiva se caracteriza por la incapacidad de metabolizar fenilalanina a tirosina debido a la deficiencia de la enzima Fenilalanina Hidroxilasa (PAH), lo que lleva a niveles tóxicos de fenilalanina en sangre, afectando el desarrollo cognitivo y neurológico si no se trata con una dieta adecuada (Feldmann et al., 2019). Las formas de la enfermedad varían desde la fenilcetonuria clásica, la más severa, hasta formas más leves de hiperfenilalaninemia (Elhawary et al., 2022).

Históricamente, se han identificado alteraciones neuropatológicas asociadas con la fenilcetonuria, como cambios en la mielina y lesiones en la sustancia blanca (Huttenlocher, 2000). La investigación ha demostrado desmielinización y vacuolización en el cerebro de pacientes con fenilcetonuria, sugiriendo una relación directa entre la acumulación de fenilalanina y estos

cambios (Malamud, 1966). Incluso con tratamiento temprano, algunos pacientes con fenilcetonuria presentan deterioro cognitivo y anomalías en la sustancia blanca (Abgottspon et al., 2022). Adultos que interrumpen la dieta pueden experimentar deterioro neurológico, pero mejoran al retomarla (Grosse, 2010). Las funciones cognitivas más afectadas incluyen las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo, el control inhibitorio, la velocidad de procesamiento y la atención (Romani et al., 2019). Aunque el rendimiento cognitivo de estos pacientes es generalmente menor en comparación con grupos de control, la calidad del control metabólico está correlacionada con el resultado cognitivo (Pinheiro de Oliveira et al., 2016).

En resumen, EIM representan un grupo complejo y heterogéneo de trastornos genéticos que afectan las rutas metabólicas cruciales para el desarrollo y funcionamiento del organismo. La fenilcetonuria, como uno de los ejemplos más estudiados, ilustra claramente cómo una mutación en una sola enzima puede tener efectos profundos en la salud neurológica y cognitiva. A pesar de los avances en la comprensión y tratamiento de estos trastornos, como las terapias dietéticas específicas, persisten desafíos significativos en el manejo y pronóstico de los pacientes. La investigación continua y la innovación en tratamientos terapéuticos son esenciales para mejorar la calidad de vida y los resultados clínicos de aquellos afectados por estos trastornos metabólicos.

Parte 1. Marco teórico

1. Contextualización de los Errores Innatos del Metabolismo

1.1. Introducción

En nuestro genoma tenemos aproximadamente 1653 enzimas metabólicas codificadas, las cuales están involucradas en la descomposición, producción e interconversión de diferentes moléculas pequeñas llamadas metabolitos (Lee y Kim., 2022). Estos incluyen aminoácidos y nucleótidos, también esfingolípidos y hormonas, y cuando ocurre una mutación de pérdida de la función de una enzima metabólica, resulta en un Error Innato del Metabolismo (EIM) o también llamado Trastorno Metabólico Hereditario (IMD, por sus siglas en inglés) (Balakrishnan et al., 2021).

Los EIM son un grupo de condiciones caracterizados por un acúmulo de sustancias que son tóxicas, así como también por una actividad defectuosa o deficiente de enzimas, de cofactores e incluso de proteínas que son transportadoras y que, relacionadas con distintas rutas bioquímicas, dan como resultado la afectación de una o más reacciones metabólicas (Driesen y Witters 2022). Son un grupo heterogéneo en cuanto a desórdenes genéticos, que llevan a disfunciones metabólicas y con efectos que se pueden observar desde la niñez (Escribá et al., 2021; Siegert, 2021; Deneault, 2024). Normalmente son enfermedades monogénicas, transmitidas como enfermedades autosómicas recesivas o bien, ligadas al cromosoma X, y pueden variar ampliamente de un paciente a otro para el mismo tipo de trastorno (Cabello y Giugliani, 2015; Lai et al., 2022).

El déficit existente en los EIM en la actividad enzimática puede tener dos consecuencias que son potencialmente dañinas: (1) que la enzima no sea capaz de producir su producto; y (2) que el sustrato de la enzima se acumule (Lee y Kim, 2022).

Si un EIM es resultado de la falta de producto, se sugiere complementarlo o compensar la pérdida de este intentando así obtener beneficios terapéuticos. Un ejemplo de esto sería el Síndrome de Deficiencia de Creatina (SDC), que es causado por un déficit en el Guanidinoacetato Metiltransferasa (GAMT) (enzima encargada de sintetizar la SDC), el cual se manifiesta con síntomas neurológicos como la discapacidad intelectual y las convulsiones. En esta ocasión lo correcto sería administrar una suplementación de creatina, debido a la depleción de esta. Un ejemplo de un EIM por acumulación excesiva de sustratos enzimáticos es la fenilcetonuria, la cual es causada por una pérdida de la actividad de la enzima Fenilalanina Hidroxilasa (PAH) dando como resultado una acumulación masiva de fenilalanina (Phe, por sus siglas en inglés) en sangre (Bösch et al., 2020; Bösch et al., 2022; Hoytema van Konijnenburg et al., 2021).

La mayoría de los síntomas que surgen relacionados con los EIM son inespecíficos durante el periodo neonatal y pueden simular otras condiciones como lo son la sepsis, la cardiopatía congénita y la encefalopatía hipóxica isquémica, además de la hipoglucemia (Lai et al., 2022). Ciertos escenarios clínicos pueden sugerir un diagnóstico de EIM, generalmente incluyendo antecedentes de nacimiento/parto normal y declives clínicos inexplicables. Otros indicios incluirían discapacidad intelectual, convulsiones antes de los seis meses, anomalías multisistémicas, una inestabilidad prologada o bien, progresión de síntomas (Cano et al., 2020; Kiess et al., 2020).

1.2. Clasificación de los Errores Innatos del Metabolismo (EIM)

Debido al amplio espectro de los EIM, existe una clasificación de estos ya que cada uno afecta a genes diferentes que codifican enzimas involucradas en las distintas rutas metabólicas. Dicha clasificación se basa en el tipo de metabolismo afectado, incluyendo metabolismos de

carbohidratos, aminoácidos, lípidos ó purinas, entre otros. Esta clasificación ayuda a diagnosticar, tratar y manejar estos trastornos de una manera más efectiva.

1.2.1. Primeras clasificaciones

El primer EIM fue descrito en 1902 por Sir Archibald Garrod (Ferreira et al., 2018). Posteriormente a esta fecha, la primera clasificación de los EIM la hizo Jhon Bruton Stanbury en 1960 (Cassis et al., 2015; Ferreira et al., 2021), dividiéndolos en 10 grupos que son los siguientes: metabolismo de los carbohidratos, lípidos, esteroides, aminoácidos, purinas y pirimidinas, pórfidos, sangre y tejidos formadores de sangre, metales, transporte tubular renal y proteínas plasmáticas. Tras esta primera taxonomía, Leonard Sinclair (1982) hizo otra clasificación basada en mecanismos patogénicos dividiéndola en cuatro grupos: los que afectan la síntesis, el transporte, la eliminación y el metabolismo intermediario. Finalmente, fue la Sociedad para el Estudio de los EIM quien estableció la clasificación jerárquica en base a la ruta bioquímica involucrada específicamente en cada uno (Zschocke et al., 2014).

1.2.2. Clasificación clínica general

Saudubray y García-Cazzorla (2018) y Solares (2021), dividen los trastornos involucrados en presentaciones multisistémicas y de sistemas de un solo órgano. Las clasificaciones multisistémicas son tres: trastornos que dan lugar a la intoxicación, trastornos relacionados con el metabolismo energético y trastornos que involucran moléculas complejas. A continución se describen cada uno de ellos.

1.2.2.1.Trastornos que dan lugar a la intoxicación

Este grupo incluye los EIM en los que se da una acumulación de compuestos tóxicos, como la fenilcetonuria, la enfermedad de la orina de jarabe de arce, la homocistinuria y la tirosinemia. También las acidurías orgánicas en su mayoría, siendo estas la metilmalónica, propiónica e

isovalérica. Por otro lado, los defectos congénitos del ciclo de la urea e intolerancias al azúcar. Esta intoxicación puede ser aguda, como la trombosis, coma o vómitos; o crónica, con signos de retraso en el desarrollo y crecimiento, cirrosis, ictiosis y miocardiopatía. Puede ser también progresiva, como lo es la neurodegeneración. Todas ellas se presentan con intervalo libre de síntomas que puede ser de días, meses o años. En los trastornos de este tipo, los recién nacidos a simple vista se muestran signos de afección, pues los metabolitos atraviesan la placenta y es la madre quien los metaboliza (Ferreira et al., 2018; Lai et al., 2022).

La forma de presentación es mediante ataques metabólicos agudos que son provocados por fiebre, ayuno o catabolismo e ingesta de alimentos. En su mayoría, estos trastornos son tratables, pero requieren de la eliminación inmediata de la toxina que lo provoca, debiendo administrarse así medicamentos, dieta especial y suplementos (Shchelochkov et al., 2021).

1.2.2.2.Trastornos que dan lugar a anomalías en el metabolismo energético

Estos trastornos consisten en una deficiencia en la producción o en la utilización de la energía en distintos órganos como el miocardio, cerebro, hígado, músculo y otros. En este grupo se incluyen los defectos energéticos mitocondriales que no se pueden tratar y que son los más graves, entre ellos se encuentran los defectos del transportador de piruvato, trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial y defectos de oxidación de ácidos grasos. También se incluyen los defectos citoplasmáticos, los cuales son menos severos e incluyen el metabolismo del glucógeno y gluconeogénesis, y trastornos del metabolismo de la creatina o trastornos de la glucólisis, entre otros. Algunos síntomas incluyen hepatomegalia, hipotonía severa generalizada, miopatía y muerte súbita (Bodamer, 2010).

En este subgrupo se incluyen las enfermedades que alteran la síntesis y catabolismo de las moléculas complejas. Los síntomas son progresivos y también son permanentes, y no relacionados

con la ingesta de alimentos. Muy pocos son tratados de forma aguda, pero se han desarrollado ya tratamientos por medio del reemplazo de enzimas (Yue et al., 2019). Entre ellos se incluyen los trastornos de almacenamiento lisosomal, los trastornos de tráfico y procesamiento intracelular, y errores congénitos de la síntesis de colesterol (Valéra et al., 2018).

1.2.3. Clasificación Internacional de los EIM

La clasificación internacional de los EIM ha propuesto una reciente división (Ferreira et al., 2021; Saudubray y Garcia-Cazorla, 2018) en donde se incluyen 1,450 desordenes, los cuales a su vez están divididos en 24 categorías que incluyen 125 grupos. Las categorías son las siguientes:

- Trastornos del metabolismo de los aminoácidos: esta categoría incluye trastornos que son detectados por medio de análisis de aminoácidos y ácidos orgánicos, como la fenilcetonuria o la tirosinemia, para los cuales es necesario un tratamiento dietético. Se da una deficiencia en las enzimas implicadas en el metabolismo de estos aminoácidos, dando lugar a la acumulación de sustancias (metabolitos) que intoxican el sistema nervioso central (SNC) y crean un daño orgánico (Lai et al., 2022). Esta categoría también incluye las acidurías orgánicas, las cuales tienen una deficiencia de las enzimas mitocondriales que son necesarias para la descomposición de los ácidos carboxílicos activados por la coenzima A (CoA) y los trastornos del transporte de aminoácidos (Ferreira et al., 2021).
- Trastornos del metabolismo de péptidos y aminas: se incluyen las deficiencias que se dan en las enzimas implicadas en la biosíntesis y regeneración del glutatión (antioxidante maestro), las deficiencias de dipeptidasa y los trastornos del metabolismo de las metilaminas y las poliaminas (Saudubray et al., 2016).

- Trastornos del metabolismo de los carbohidratos: se incluyen los trastornos del metabolismo de la galactosa y fructosa, gluconeogénesis, metabolismo del glucógeno y glucólisis, metabolismo de pentosas (polioles) y el transporte y absorción de la transmembrana de hexosa (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos: Esta categoría incluye los trastornos de oxidación de ácidos grasos mitocondriales, metabolismo de la carnitina y la síntesis, descomposición y transporte de cuerpos cetónicos (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos del metabolismo del sustrato energético: se incluyen los trastornos del metabolismo del piruvato y el ciclo de Krebs, y el metabolismo de la creatina (también llamado metabolismo del sustrato energético) (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos relacionados con el ADN mitocondrial: esta categoría incluye los 37 genes codificados por el genoma mitocondrial (mtDNA), en los cuales tres grupos abarcan los trastornos asociados con los 13 genes que codifican las proteínas, los genes que codifican el ARN de transferencia (tRNA), el ARN ribosomal (rRNA) y los trastornos asociados con deleciones únicas de mtDNA a gran escala (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos de la fosforilación oxidativa de codificación nuclear: se incluyen deficiencias de componentes de subunidades de codificación nuclear y factores de ensamblaje de los cinco complejos de fosforilación oxidativa (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos de la biosíntesis del cofactor mitocondrial: en esta categoría están incluidos los trastornos que afectan a la biosíntesis intramitocondrial de los siguientes cofactores a continuación, coenzima Q10, ácido alfa lipoico, clúster de hierro-azufre y citocromo c (Saudubray et al., 2016).

- Trastornos del mantenimiento y la replicación del ADN mitocondrial: se incluyen dos grupos, las proteínas necesarias para el mantenimiento del conjunto de nucleótidos mitocondriales y las esenciales para la replicación y el mantenimiento del ADN mitocondrial (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos de la expresión génica mitocondrial: se incluyen más de 60 afecciones, entre las cuales están los trastornos del procesamiento y modificación de la transcripción mitocondrial, aminoacil-tRNA sintetasas y el mito ribosoma (Saudubray et al., 2016).
- Otros trastornos de la función mitocondrial: esta categoría incluye los trastornos de transportadores de proteínas mitocondriales, trastornos del control de calidad de proteínas mitocondriales, y otros trastornos mitocondriales cuya función no se ha establecido de manera concluyente (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos de la reparación y corrección de metabolitos: las enzimas deficientes en estas condiciones no tienen una función en una ruta metabólica particular, pero eliminan los metabolitos perjudiciales que son generados como reacciones secundarias de otras enzimas (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos diversos del metabolismo intermediario: esta categoría incluye los trastornos del metabolismo del glioxilato y el oxalato, los cuales derivan de una variedad de metabolitos que incluyen aminoácidos como la hidroxiprolina, glicina y serina, también ácido ascórbico y otros (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos del metabolismo de los lípidos: incluyen trastornos del metabolismo de los acidos grasos, glicerolípidos, glicerofosfolípidos, esfingolípidos y lípidos de esteroles (esteroles y ácidos biliares) (Saudubray et al., 2016).

- Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas: se incluyen los hipercolesterolemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias mixtas, trastornos del metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad, trastornos con disminución de las lipoproteínas de baja densidad (triglicéridos) y otros trastornos del metabolismo de las lipoproteínas (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos del metabolismo de nucleobases, nucleótidos y ácidos nucleicos: se incluyen en esta categoría los trastornos del metabolismo de pirimidinas y purinas, los cuales a su vez incluyen trastornos en la síntesis de novo, recuperación y descomposición de bases nitrogenadas, nucleósidos y nucleótidos. Así mismo, los trastornos de ectonucleótidos y ácidos nucleicos (polímeros de nucleótidos), y del metabolismo de ARNt y ARNr no mitocondrial (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos del metabolismo del tetra pirrol: incluye las porfirinas, es decir, los trastornos biosintéticos del hemo, así como también los trastornos que involucran los productos de la degradación del hemo, la biliverdina y la bilirrubina (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos congénitos de la glicosilación: estos se dividen en trastornos que afectan la glicosilación de proteínas ligadas a N y ligadas a O, incluida la síntesis de glicosaminoglicanos GAGs, los trastornos de la glicosilación de lípidos, incluidos los trastornos de la biosíntesis de glicosilfosfatidilinositoI (GPI) y los trastornos que afectan la glicosilación múltiple, como lo son el metabolismo del dolicol, transporte y homeostasis del aparato de Golgi, metabolismo del ácido siálico y otros (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos de la biogénesis, la dinámica y las interacciones de los orgánulos: estos suelen ser difíciles de relacionar con vías metabólicas específicas, y en ocasiones provocan diversas manifestaciones clínicas (Saudubray et al., 2016).

- Trastornos de la degradación de moléculas complejas: esta categoría comprende lo que se conocen como trastornos lisosomales, trastornos de la degradación de esfingolípidos, glicosaminoglicanos o glicoproteínas y las lipofuscinosis ceroides neuronales, y trastornos de la autofagia (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos del metabolismo de las vitaminas y los cofactores: aquí se incluyen las vías metabólicas como la tetrahidrobiopterina, tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), niacina y nicotinamida (vitamina B3), pantotenato (vitamina B5) y coenzima A, piridoxina (vitamina B6), biotina (vitamina B7), folato (vitamina B9), cobalamina (vitamina B12), y cofactor de molibdeno (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos de oligoelementos y metales: incluyen los trastornos del metabolismo del hierro, cobre, manganeso y zinc (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos de los neurotransmisores: estos se reconocen mediante el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y afectan a las monoaminas y al ácido gamma-aminobutírico. También se incluyen los trastornos que afectan a la función neurotransmisora de aminoácidos específicos (glutamato y la glicina) y colina, y los trastornos del ciclo de vesículas sinápticas (Saudubray et al., 2016).
- Trastornos metabólicos endocrinos: en esta categoría se incluyen los trastornos que afectan al metabolismo de la insulina y trastornos de las hormonas esteroides (Saudubray et al., 2016).

Tras la exposición de la taxonomía internacional, es importante recordar que la manifestación de cada enfermedad puede depender de más de un gen en particular, es decir, que puede existir más de un gen causante de una enfermedad definida clínica y bioquímicamente o desarrollarse por mutaciones diferentes (Ferreira et al., 2021; Ismail et al., 2019).

Como se ha mencionado previamente, el EIM llamado fenilcetonuria se encuentra dentro de la categoría de trastornos del metabolismo de los aminoácidos, en concreto dentro del grupo de los trastornos por intoxicación (Bösch et al., 2022; Kiess et al., 2020; Lai et al., 2022). Las personas con este tipo de EIM tienen como característica principal el tener que mantener una dieta estricta, al mismo tiempo que deben de intentar afrontar diferentes estresores implicados como lo son la medicación, incertidumbres acerca del curso de su enfermedad y sus posibles consecuencias (Zeltner et al., 2014). Algunos pacientes también pueden presentar problemas psiquiátricos, del comportamiento e incluso cognitivos, debido a las alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) causados por la enfermedad (Walterfang et al., 2013). En posteriores apartados se hará una descripción más detallada de esta patología dado que es el objeto de estudio.

1.3. Detección y diagnóstico

La detección de los EIM se hace por medio de la prueba de cribado neonatal, también llamado tamizaje, detección precoz, screening o despistaje, la cual es una herramienta elaborada específicamente para diagnosticar de manera temprana estas enfermedades (Floyd-Browning et al., 2013).

La prueba de cribado neonatal se realiza en una única toma de sangre a las 48 horas de haber nacido (excepto en situaciones de riesgo como lo pueden ser la generalidad, niños con patología grave y prematuridad en donde se toma una segunda muestra para disminuir los posibles falsos negativos), y tras haber tenido ingesta de alimento de 24 horas (González-Lamuño, y Couce, 2019; Martín-Rivada et al., 2022).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define este término como: ¨la identificación presuntiva, con la ayuda de unas pruebas, exámenes, o de otras técnicas susceptibles de aplicación rápida, de los sujetos afectados por una enfermedad o por una anomalía que hasta entonces había

pasado desapercibida¨. Dicha muestra se debe realizar en el periodo de 24 a 48 horas después del nacimiento (Watson et al., 2006).

Para el uso de la prueba de cribado neonatal, algunos autores explican que esta técnica implica extraer una pequeña muestra de sangre de manera no invasiva mediante una lanceta estéril con punta superior a 2.4 milímetros, aplicada específicamente en la porción medial o lateral de la superficie plantar del talón. Antes de la extracción, se desinfecta la zona con alcohol y se masajea para aumentar el flujo sanguíneo. Después de la punción, se limpia y desecha la primera gota de sangre y se recolecta la segunda gota (aproximadamente de 13 milímetros de diámetro), la cual se deja caer sobre una tarjeta de Guthrie, siguiendo los estándares establecidos por Muk-tkell (2014/07, S&S y Whatman 903 ™ Ahlstrom). Finalmente, las gotas de sangre se dejan secar en una superficie limpia y seca, horizontalmente, durante al menos una hora a temperatura ambiente, evitando la exposición directa a la luz solar (la Marca et al., 2023).

Esta prueba fue inicialmente desarrollada y utilizada por primera vez en Estados Unidos en los años 60 por Robert Guthrie como una iniciativa para detectar fenilcetonuria, aunque no solamente sirve para detectar EIM, sino que también se incluyen condiciones no metabólicas como la perdida de la audición y enfermedad cardiaca congénita (Bellcross et al., 2015).

En Estados Unidos oficialmente se detectan 29 condiciones, pues son las que tienen alguna de las siguientes pautas: prueba de cribado, existe un conocimiento de la historia de la enfermedad y hay un tratamiento eficaz. Solamente tres condiciones son las que cumplen con todos los criterios establecidos: 1) fenilcetonuria; 2) acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; y 3) hipotiroidismo congénito. En relación con el panel central, se encuentran seis aminoacidurias, nueve acidurías orgánicas, cinco trastornos de oxidación de ácidos grasos, tres hemoglobinopatías que están asociadas con un alelo de hemoglobina S, y otras seis condiciones. Otras 25 condiciones

adicionales (secundarias) fueron identificadas ya que son parte del diagnóstico diferencial de una condición en el panel central, pero que carecen de un tratamiento eficaz, con lo cual se describe el proceso de identificación y posterior a ello se brindan recomendaciones. El objetivo es la evaluación del recién nacido en base a estas condiciones secundarias, y se hace si es clínicamente importante para la familia (Watson et al., 2006).

En España, se implementó en 1968 la primera prueba de cribado neonatal en Granada, gracias al profesor Federico Mayor Zaragoza (Martín-Rivada et al., 2022). Fue a principios de los años 90 cuando se implementó la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), el cual es un procedimiento analítico de la medición de numerosos aminoácidos y acilcarnitinas sobre una misma muestra de sangre en papel, cambiando el concepto de ¨un solo procedimiento analítico para una enfermedad y un solo marcador¨ (Dulín et al., 2021; González-Lamuño y Couce, 2019; Tangye et al., 2022).

En la Comunidad Autónoma de Madrid, el MS/MS dio inicio en el año 2011 en donde se incluían 11 EIM. Gracias a cribado neonatal tan extenso, se han alcanzado 222 EIM, de los cuales 203 en una fase pre asintomática (Martín-Rivada et al., 2022).

Desde el año 2013, el Ministerio de Sanidad de España establece que son las siguientes siete enfermedades las incluidas en las pruebas de cribado neonatal (PCN): 1) fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia (PKU, HFA); 2) Hipotiroidismo congénito (HC); 3) Fibrosis quística (FQ); 4) Anemia falciforme (AF); 5) Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (MCADD); 6) Deficiencia de 3 hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga (LCHADD); y 7) Acidemia glutárica tipo I (GA-I) (González-Lamuño y Couce, 2019; Martín-Rivada et al., 2022).

Además, ciertas comunidades autónomas, como mencionan González-Lamuño y Couce (2019), dan la posibilidad de complementar la prueba de cribado neonatal con otras enfermedades como la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), ó alteraciones del metabolismo de otros aminoácidos (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce - MSUD, tirosinemia tipo I - TYR-I, homocistinuria clásica - CBS, citrulinemia tipo I - CIT-I); la cistinuria, cistinuria-lisinuria, alteraciones del metabolismo de ácidos grasos (deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga - VLCADD, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta - SCADD, deficiencia primaria de carnitina libre - CUD, deficiencia del transporte de carnitina - CTD, deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa - MADD, deficiencia de la proteína trifuncional mitocondrial – TFP); las alteraciones del metabolismo de ácidos orgánicos (acidemia isovalérica - IVA, acidemia metilmalónica - MMA, acidemia propiónica - PA, deficiencia de 3-OH-3metilglutaril-CoA liasa - HMG, deficiencia de β-cetotiolasa – KTD); y/o otras enfermedades como la deficiencia de biotinidasa, galactosemia e inmunodeficiencias combinadas graves. Por otro lado, solamente en tres comunidades autónomas, Extremadura, Galicia y Murcia, se incluye además muestra de orina (Dulín et al., 2021).

El objetivo principal del cribado neonatal es entonces establecer un diagnóstico correcto para poder dar inicio al tratamiento correspondiente al trastorno. Según González-Lamuño y Couce (2019), los criterios para que una enfermedad se incluya dentro del tamizaje en España son: 1) que la gravedad de la enfermedad curse con morbilidad, es decir, discapacidad intelectual o mortalidad si no se diagnostica durante el periodo neonatal; 2) que la frecuencia de la enfermedad sea elevada, al menos 1 de cada 10.000-15.000 recién nacidos; 3) que exista un tratamiento que sea eficaz; y 4) que exista un método analítico de cribado que sea fiable, de bajo coste y rápido.

El diagnóstico temprano es importante para poder guiar las mejores medidas terapéuticas y reducir o prevenir la morbilidad y la muerte (van Wegberg et al., 2021). El no contar con un diagnóstico temprano puede producir secuelas como un déficit en las habilidades cognitivas, desnutrición y convulsiones (Cabello y Giugliani, 2015; Cano et al., 2020; Gramer et al., 2013).

Una vez que se obtienen los resultados, si estos se encuentran significativamente alterados, se deberá de contactar a la familia lo más rápido posible para explicar los pasos a seguir y que puedan conocer la evolución, el pronóstico y cuál es el mejor tratamiento para dicha enfermedad. Cuando los resultados se encuentran fuera del rango denominado como normal, pero no están tan alterados, normalmente se requiere de una repetición del cribado neonatal (Dulín et al., 2021; González-Lamuño y Couce, 2019; Martín-Rivada et al., 2022).

1.4. Manifestaciones clínicas

A continuación, se presentarán las distintas manifestaciones clínicas de los EIM pues estas son variadas y dependen del tipo específico del trastorno.

La severidad de los síntomas puede variar desde leves hasta potencialmente letales, y algunos trastornos pueden presentarse al nacer, mientras que otros se manifiestan más tarde en la vida (Ferreira y Gahl, 2017; Saudubray et al., 2016). Existen distintas formas clínicas de los EIM, agrupando los síntomas en cuatro (Cabello y Giugliani, 2015):

- Síntomas agudos en el periodo neonatal: letargo, somnolencia, incluso coma profundo, rechazo de la alimentación, apneas, vómitos, convulsiones, edema cerebral y hemorragia intracraneal.
- Síntomas agudos y recurrentes de inicio más tardío: se presentan normalmente después del período de recién nacido, cuando existen cambios a nivel nutricional o infecciones. En

jóvenes pueden aparecer con la ingesta excesiva de proteínas y eventos que provoquen estrés metabólico significativo.

- Síntomas crónicos y progresivos: son síntomas que han pasado inadvertidos durante un tiempo como los son los síntomas gastrointestinales, en específico, anorexia, vómitos y retraso en el crecimiento. Asimismo, pueden ser neurológicos como retraso en el desarrollo psicomotor, trastornos motores y cognitivos, y convulsiones.
- Síntomas específicos y permanentes: se incluyen la miocardiopatía dilatada o hipertrófica, alteraciones del cristalino, dismorfias y hepatoesplenomegalia.

Junto a esta clasificación previa, también existe una división sintomática más general propuesta por Balakrishnan (2021), la cual se expone a continuación:

- Deterioro neurológico predominantemente de encefalopatía: este deterioro puede darse en el grupo de trastornos por intoxicación o por defectos en la energía. Como se ha mencionado anteriormente, se da un periodo inicial sin síntomas y es después cuando empiezan a presentar letargo. En la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD, por sus siglas en inglés) se presentan movimientos anormales lentos e hipertonía, en la acidemia orgánica (OA) son movimientos anormales rápidos, y en los trastornos del ciclo de la urea (UCD) se da hipotonía y coma. En los trastornos por defecto de energía se da a menudo hipotonía generalizada.
- Deterioro neurológico predominantemente de convulsiones: algunas características son las convulsiones refractarias que no responden a los anticonvulsivos, aumento de movimientos fetales, ó patrones de supresión en ráfaga, en el electroencefalograma (EEG). Normalmente se dan convulsiones que dependen de la deficiencia de piridoxamina fosfato oxidasa

(PNPO), piridoxina (PDS), deficiencia del cofactor de molibdeno (MOCD), deficiencia de folato cerebral, deficiencia aislada de sulfitooxidasa (ISOD) y defecto de síntesis de serina.

- Hipotonía: aunque es un hallazgo común en los recién nacidos enfermos, una hipotonía global que se presenta de manera grave puede ser una característica de presentación de un EIM (potencialmente tratable), como el trastorno de oxidación de ácidos grasos (FAOD), trastornos de los neurotransmisores, defectos primarios de la coenzima Q (CoQ) y defectos de transporte de riboflavina.
- Insuficiencia hepática, colestasis y hepatomegalia: se incluyen la tirosinemia, trastorno por agotamiento del ADN mitocondrial, galactosemia y hemocromatosis neonatal. La ictericia colestásica, deficiencia de citrina y enfermedad de Niemann-Pick tipo C, entre otros.
- Hipoglucemia: incluyen el trastorno por almacenamiento de glucógeno (GSD) tipo 1, GSD tipo III e hiperinsulinismo congénito, deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG) CoA liasa, deficiencia de athy y fructosa 1,6 difosfatasa (FBP), entre otros.
- Miocardiopatía y arritmia cardiaca: esto ocurre en los trastornos de la cadena respiratoria, síndrome de Barth, enfermedad de Pompe y el trastorno congénito de la glicosilación (CDG).

1.5. Prevalencia e incidencia

Aunque los errores EIM son enfermedades poco frecuentes, la prevalencia e incidencia pueden variar ampliamente según el tipo de trastorno metabólico y la población estudiada. Según Solares (2021), los EIM afectan a 1 de cada 800 recién nacidos, mientras que Lai et al. (2022) estima que, a nivel global, la prevalencia de los EIM oscila entre 1/800 – 2500 nacidos. Respecto a su incidencia, los EIM superan los 1/1000 Lee y Kim (2022).

Los EIM más prevalentes incluyen aminoácidos, ácidos orgánicos, almacenamiento lisosomal, mitocondriales, ácidos grasos, metabolismo de hidratos, peroxisomales y trastornos del ciclo de la urea (Lai et al., 2022).

La prevalencia de algunos EIM en España son los siguientes: en fenilcetonuria oscila entre 1/12.000 a 1/18.000 en trastornos de beta oxidación mitocondrial (EIM de ácidos grasos o mutaciones en MCADD o en LCHADD) varía entre 1/9.000 y 1/100.000; la AG-1 (enfermedad del metabolismo de los ácidos orgánicos por defecto de la enzima GCDH) tiene una prevalencia de 1/85.000; el BTD, que es una forma de aparición tardía del déficit múltiple de carboxilasas tiene como prevalencia 1/61.000, en la anemia falciforme es de 1/6.000; y en hipoacusia congénita 1-3/1.000 (Dulín et al., 2021; Martín-Rivada et al., 2022).

Por otro lado, existen datos de la prevalencia de los EIM en algunas de las comunidades autónomas de España y de algunos países europeos, asi como también a nivel general mundial en la fenilcetonuria e hiperfenilalaninemias, y en las deficiencias de MCADD (Martín-Rivada et al., 2022) (Tabla 1).

Tabla 1

Prevalencias de EIM por comunidad autónoma en España, en Europa y a nivel general

Comunidades autónomas En España	
Madrid	1/2670
Galicia	1/2060
Aragón	1/2573
Murcia	1/1884
Europa	
Alemania	1/2712
Portugal	1/2396
Italia	1/2000
A nivel general mundial	
Hiperfenilalaninemias	1/6587
Deficiencias de MCADD	1/13787

Nota. En estos datos se ilustran la heterogeneidad de las cifras de prevalencia entre los EIM.

1.6. Base patogénica y genética

Clasificar las EIM dependiendo de su base genética y patogénica es difícil, ya que en la mayoría de sus casos solamente se logra de manera parcial. Esto quiere decir que la unidad central del EIM es el fenotipo clínico o bioquímico que está vinculado a un gen en particular, el cual va a definir la condición monogénica específica. Esta clasificación, además, es difícil de mantener ya que la enfermedad puede depender de más de un gen en particular, habiendo por tanto más de un gen causante de la enfermedad o bien compartir mutaciones diferentes (Ferreira et al., 2021).

En conclusión, la clasificación de las EIM en función de su base genética y patogénica sigue siendo un desafío debido a la complejidad y diversidad de los factores implicados. No obstante, la comunidad científica ha optado por una solución pragmática al definir subtipos de enfermedades basados en genes específicos, lo que permite un mejor manejo y comprensión de estas condiciones multifacéticas.

1.7. El manejo del paciente con EIM

El manejo de un paciente con un EIM implica varios aspectos clave para garantizar un adecuado control de la condición y prevenir complicaciones.

1.7.1. Período de recién nacidos y lactantes

El manejo en recién nacidos y lactantes implica varios aspectos fundamentales para garantizar su salud y bienestar, de los cuales se hablará a continuación.

a) Inmediato: se deben de realizar los exámenes generales, tomar muestra crítica, dar soporte vital, mantener un equilibrio de ácido base y mantención hidroeléctrica adecuada (Cabello y Giugliani, 2015; Kiess et al., 2020).

b) Evitar la producción endógena de metabolitos tóxicos y favorecer el anabolismo: este control requiere mantener un régimen cero en las primeras 24 horas, suero glucosado 10%

dependiendo de la hipoglicemia o ingesta calórica. Esto siempre considerando que el ayuno prolongado no es adecuado en los EIM, por lo que las indicaciones están dirigidas a mantenerlo el menor tiempo posible. El segundo día de vida, se recomienda aportar triglicéridos de cadena mediana para prevenir catabolismo proteico. Los carbohidratos se tienen que dar por vía endovenosa, usando vía enteral e iniciar formulas metabólicas especificas según el diagnóstico confirmado (Konijnenburg et al., 2021; Saudubray y García-Cazorla, 2018).

c) Suplemento de sustratos: implica suplementar L-carnitina a todos los pacientes por vía endovenosa u oral como manejo de urgencia, y clorhidrato de arginina específicamente en casos de hiperamonemia o vitaminas como la Biotina, Tiamina y Riboflavina. Oto ejemplo es la administración de vitamina B-12 en la acidemia metilmalónica. Una vez se obtiene diagnóstico definitivo, se deben de restringir los compuestos específicos que están involucrados en los defectos enzimáticos (Kiess et al., 2020; Konijnenburg et al., 2021; Saudubray y García-Cazorla, 2018).

d) Remoción de sustancias tóxicas: cuando no existe una mejora después del tratamiento nutricional intensivo y la suplementación antes mencionada, se deberá considerar la remoción de sustancias toxicas a través de diálisis. Cuando se da una amonemia >500ug/dl, puede derivar en el compromiso de conciencia progresivo, convulsiones, y coma. La mejora clínica con este procedimiento aparecerá de forma variada, entre las 24-48 horas en acidurías orgánicas y entre tres a siete días en alteraciones del ciclo de la urea o enfermedad orina olor a jarabe de arce (Cabello y Giugliani, 2015; Saudubray y García-Cazorla, 2018).

1.7.2. Período de lactancia en adelante

A lo largo de los años han aparecido alternativas terapéuticas que han ayudado a transformar los EIM en su mayoría tratables, como lo son las terapias de reemplazo enzimático

para las enfermedades de Gaucher, Fabry, Pompe, Mucopolisacaridosis I, II, IV y VI. También la terapia de inhibición de sustrato para la tirosinemia tipo I, y el trasplante de médula ósea, que es una alternativa para enfermedades como la adrenoleucodistrofia ligada al X o mucopoliscaridosis I (Cabello y Giugliani, 2015; Kiess et al., 2020; Konijnenburg et al., 2021; Rutten et al., 2020; Veiga-da-Cunha et al., 2019).

Por otro lado, las pruebas metabólicas en ocasiones no detectan algunas de estas enfermedades, es decir, que se pueden dar resultados de falsos negativos e incluso de falsos positivos. Es por eso por lo que complementar estas técnicas con otras pruebas genéticas de neuroimagen es importante, para diagnosticar y dar un seguimiento del mejor tratamiento posible (Fukao y Nakamura, 2019). Además, en ciertas ocasiones, esta dará pie a la oportunidad de una intervención temprana y a que se pueda obtener un diagnóstico más certero (Lai et al., 2022).

Algunos autores plantean la terapia génica, la cual ha funcionado exitosamente en fases preclínicas de estudios en personas con ciertos EIMs, como lo son la enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo 1, hemofilia B, deficiencia de ornitina transcarbamilasa, hipercolesterolemia familiar, tirosinemia hereditaria tipo 1 y deficiencia de alfa 1 antitripsina (Kiess et al., 2020; Konijnenburg et al., 2021; Rutten et al., 2020).

1.8. Conclusiones

Tomando en cuenta la cantidad de enzimas metabólicas en nuestro genoma, existen mutaciones en dichas enzimas que son las responsables de que aparezca un EIM. La falta de producto enzimático o la acumulación de sustratos son dos consecuencias dañinas de los EIM. Los síntomas de EIM son inespecíficos y pueden parecerse a otras condiciones, sugiriendo diagnóstico a través de antecedentes de nacimiento y síntomas inexplicables.

A pesar de que el diagnóstico de los EIM ha mejorado a través de los años y es cada vez más certero, existen diagnósticos erróneos y tardíos, y esto se debe a la falta de especificidad y heterogeneidad de signos y síntomas, al acceso limitado del conocimiento de ciertas patologías y a la rareza de estas, lo cual conlleva a que no todas tengan tratamiento. Sin embargo, se sabe que algunos de los EIM existentes, especialmente del grupo de trastornos por intoxicación, son tratables mediante suplementos y vitaminas, dietas especiales y/o tratamiento farmacológico, lo cual es un punto importante para evitar situaciones urgentes, declives cognitivos, síndromes neurológicos, y descompensaciones hormonales.

La detección temprana de los EIM se logra a través de la prueba de cribado neonatal, que se realiza entre las primeras 24/48 horas después del nacimiento y se ha convertido en una herramienta fundamental para diagnosticar enfermedades de manera precoz. En España, el cribado neonatal se ha implementado extensamente y con el avance de la tecnología, especialmente la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), se ha logrado detectar un mayor número de EIM en una fase pre-sintomática, permitiendo así un inicio temprano de tratamiento para mejorar el pronóstico de los pacientes. Los criterios para incluir una enfermedad en el cribado neonatal en España son su gravedad, frecuencia, disponibilidad de tratamiento y viabilidad de un método de cribado eficaz y económico.

Asimismo, en los últimos años han surgido terapias adicionales que prometen un mejor futuro para el paciente afectado y un mejor pronóstico de la enfermedad como lo son la terapia génica, el reemplazo enzimático y el soporte al diagnóstico temprano mediante resonancia magnética (Martinez et al., 2023).

Finalmente, no hay que dejar de lado el impacto a nivel psicológico que tiene el padecer un EIM, especialmente en relación con el aspecto psicosocial de la enfermedad, es decir, cuál es

la gravedad, cuál será el curso, cómo es el pronóstico y cuál será el nivel de incapacidad. También en relación con la fase, es decir, si existe un tratamiento o no para ese EIM y las fases de crisis. Y, por otro lado, las variables de la dinámica familiar debido a la enfermedad, que incluyen la comunicación, el entendimiento y la adaptabilidad que tanto el paciente como la familia tienen que confrontar e integrar.

En los siguientes capítulos se abordarán estos últimos aspectos y con mayor especificidad la fenilcetonuria, la cual es objeto de estudio en este proyecto.

2. Introducción a la Fenilcetonuria

2.1. Introducción

La fenilcetonuria es conocida como el EIM más frecuente del grupo de intoxicación. Más de 1.180 variantes bialélicas localizadas en el gen PAH han sido identificadas según Hillert (2020) en el cromosoma 12q22-24.1.

Es una enfermedad que está caracterizada por una deficiencia en la enzima PAH, la cual no es capaz de metabolizar y convertir el aminoácido fenilalanina en tirosina con la ayuda del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4). Es de herencia autosómica recesiva y estas variantes son las que conducen a una deficiencia en la enzima PAH (Abgottspon et al., 2022). En aquellos pacientes sin tratamiento, la concentración de fenilalanina se incrementa de forma significativa creando posibles afectaciones a nivel cognitivo, epilepsia, convulsiones, y microcefalia, entre otros.

Existen diversos fenotipos de la enfermedad, siendo la fenilcetonuria clásica la forma más severa. En comparación, aquellos con una fenilcetonuria moderada o leve y con hiperfenilalaninemia moderada presentan una menor deficiencia en la enzima PAH, mientras que la forma más benigna es la hiperfenilalaninemia leve (Elhawary et al., 2022). Según Elhawary (2022), a nivel mundial aproximadamente 1 de cada 24.000 personas padecen de fenilcetonuria, siendo la estimación global de 450.000 afectados.

2.2. Primeras descripciones de la enfermedad

La fenilcetonuria fue descrita por primera vez por el médico noruego Ivar Asbjörn Fölling en 1934 cuando detectó la enfermedad en dos hermanos con retraso en la adquisición motora y déficit mental, quienes excretaban por medio de la orina cantidades elevadas de ácido fenilpirúvico. Esto lo descubrió a través del empleo de cloruro férrico, dándole el nombre de Idiocia Fenilpirúvica (Elhawary et al., 2022). Además de este análisis químico, Fölling también

determinó que existía un patrón de transmisión de herencia autosómico recesivo (Hillert et al., 2020; Shoraka et al, 2020).

En 1939 en Inglaterra, fue Lionel Penrose quien le puso por nombre fenilcetonuria y George A. Jervis, dio a conocer en 1947 en Estados Unidos que el defecto metabólico de la fenilcetonuria estaba en la imposibilidad de convertir la fenilcetonuria en tirosina, localizando el bloqueo metabólico que se da en el proceso de la hidroxilación de la fenilalanina. En 1951 los bioquímicos ingleses Louis Woolf y David Vulliamy, consiguieron realizar un hidrolizado de proteínas bajo en fenilalanina y se pudo tratar a varios pacientes con una dieta que redujo los niveles de fenilalanina en sangre (Belanger et al., 2018).

Más adelante, en 1958 Robert Guthrie, un pediatra canadiense, continuó la investigación que ya había iniciado relacionada con pruebas para trastornos metabólicos que causaban daño cerebral. En 1961, se interesó específicamente en la fenilcetonuria dado que una familiar había recibido este diagnóstico a los 15 meses de edad a través de una prueba de orina que se utilizaba en ese entonces, y a partir de ese momento, introdujo el tamizaje neonatal utilizando muestras de sangre (Elhawary et al., 2022). En 1966, en Estados Unidos realizar el tamizaje neonatal era mandatorio en la mayoría de los estados y para ese entonces, el equipo de investigación de Guthrie había desarrollado pruebas para más de 30 condiciones diferentes que causaban discapacidad intelectual (Belanger, 2018; Woolf, 2020).

En España, en el año 1968 da inicio el programa de cribado neonatal, el cual se desarrolló gracias al profesor Federico Mayor Zaragoza y a la profesora Magdalena Ugarte de la Universidad de Granada, pero no fue hasta el año 1978 cuando el Ministerio de Sanidad formalizó el programa. Al inicio de los años 90, la técnica de espectroscopia de masas en tándem fue desarrollada por el David Milllington, Charles Roe y Donald Chance, el cual era considerado el mayor avance en el

tamizaje neonatal (Garg y Dasouki, 2006), el cual fue utilizado posteriormente en España hasta la fecha, permitiendo un inicio temprano de tratamiento para mejorar el pronóstico de los pacientes.

En el momento en el cual la prueba de Guthrie para la fenilcetonuria se hizo famosa, los profesionales y especialistas tenían dudas acerca de la duración del tratamiento, llegando a la conclusión de que el tratamiento podría interrumpirse alrededor de los cinco o seis años, cuando el cerebro completara su desarrollo. Más adelante, concluyeron que esta idea era errónea, ya que actualmente se sugiere que el tratamiento sea de por vida, porque, aunque una dieta baja en proteína evita en muchos casos una grave afectación a nivel intelectual, existen otros en los que se siguen dando deficiencias en funciones cognitivas, afectación emocional y otros problemas psicológicos, motivo por el cual desde el cribado se comienza el manejo de la enfermedad (Smith et al., 1991).

2.3. Epidemiologia de la fenilcetonuria

La prevalencia de la fenilcetonuria varía según la etnicidad y las regiones geográficas a nivel mundial, pero es uno de los EIM más frecuentes a nivel europeo cuya incidencia se sitúa alrededor de 1 de cada 850 recién nacidos. En términos de etnicidad concretamente, la prevalencia más alta generalmente se asocia al este de Asia, afectando a 1 de cada 10.000 – 15.000 recién nacidos (Elhawary et al., 2022).

Por otro lado, las prevalencias altas en algunas regiones se atribuyen a matrimonios por consanguinidad, los cuales generalmente derivan en problemas genéticos. Esto se da principalmente en países del oriente medio (Elhawary et al., 2022).

En su estudio, Shoraka (2020) estimó que la prevalencia a nivel mundial era de 6.002 por cada 100.000 recién nacidos, siendo Turquía el país con mayor prevalencia con un 38.13%, y

Tailandia el país con la prevalencia más baja con un 0,3%. Según datos recientes, a nivel mundial 2/3 recién nacidos con fenilcetonuria son quienes requieren de tratamiento (Elhawary et al., 2022).

En un estudio reciente, Hillert (2020) estimo la prevalencia de la fenilcetonuria en 64 países, excluyendo partes de África, Asia, América del Sur y el Caribe pues no contaba con información disponible. El total de los sujetos con fenilcetonuria incluyendo todos los fenotipos en 2018 en esos 64 países fue de 360.466, y la prevalencia global se estimó en 1/23.930 recién nacidos. (Tabla 2).

Tabla 2

Prevalencia de Fenilcetonuria a nivel mundial

País	*Prevalencia*
Arabia Saudita	1 /14.245
Argentina	1 / 15.715
Austria	1 / 5.764
Bélgica	1 / 11.000
Bielorrusia	1 / 7.692
Brasil	1 / 25.000
Canadá	1 / 5.000
Chile	1 / 19.231
China	1 / 15.924
Croacia	1 / 8.333
Dinamarca	1 / 13.434
Emiratos Árabes Unidos	1 / 14.493
Eslovaquia	1 / 5.753
Eslovenia	1 / 7.143
España	1 / 10.115
Estados Unidos de América	1 / 25.000
Estonia	1 / 7.143
Filipinas	1 / 116.006
Finlandia	1 / 112.000
Francia	1 / 9.091
Irak	1 /14.286
Irán y Jordania	1 / 5.000
Irlanda	1 / 4.545
Italia	1 / 4.000
Japón	1 / 125.000
México	1 / 27.778
Noruega	1 / 11.457

Países Bajos	1 / 11.546
Perú	1 / 46.970
Polonia	1 / 8.309
Portugal	1 / 12.500
Reino Unido	1 / 10.000
República Checa	1 / 5.521
Rusia	1 / 7.714
Singapur	1 / 83.333
Suecia	1 / 12.681
Tailandia	1 / 227.273
Turquía	1 /6.667

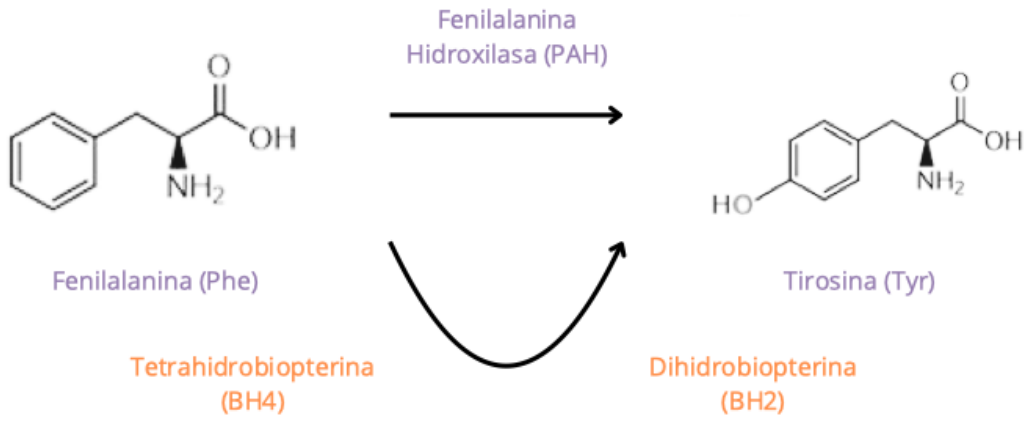
Nota. Fuente: Hillert et al. (2020) y Elhawary et al. (2022).

2.4. Etiología de la fenilcetonuria

Como se ha mencionado con anterioridad, la fenilalanina es un aminoácido esencial que está estrechamente relacionado con la tirosina, siendo la enzima PAH la responsable y la principal implicada en regular los niveles de fenilalanina, como se muestra en la figura 1.

Figura 1

Degradación normal de Phe

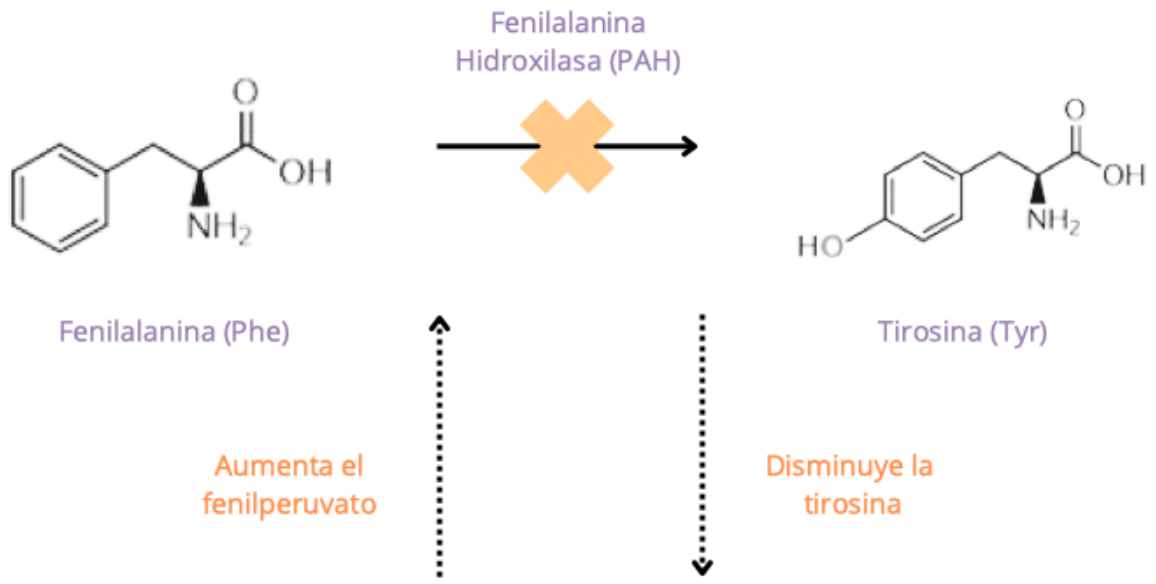


Nota. Adaptado de Muñóz y Hernández (2016).

La fenilcetonuria resulta por una deficiencia en la enzima PAH, la cual necesita del funcionamiento normal de la tetrahidrobiopterina (BH4) como cofactor para funcionar (Figura 2), existiendo una anomalía. Por ende, existe una deficiencia en la metabolización de fenilalanina a tirosina, produciéndose un aumento en los niveles plasmáticos de fenilalanina, el cual puede llegar a ser excesivo en caso de no ser tratado (Erlandsen y Stevens, 1999; Ferrier, 2014).

Figura 2

Proceso de aparición de la fenilcetonuria



Nota. Adaptado de Muñóz y Hernández (2016).

En cuanto a su patrón hereditario, la fenilcetonuria tiene una herencia genética autosómica recesiva, esto quiere decir que, para desarrollarla, ambos progenitores son portadores de los genes defectuosos, con lo cual, la herencia genética provoca una mutación que deriva en fenilcetonuria, pudiendo ser leve, moderada o grave (Elhawary et al., 2022).

En cuanto a la fenilalanina, es uno de los aminoácidos esenciales para el correcto desarrollo en los seres humanos, lo que significa que es necesario ingerirlo mediante alimentos, ya que el cuerpo no es capaz de producirlo por sí solo. La cantidad de este aminoácido en sangre dependerá del origen étnico de la población y de la etapa evolutiva en la que el sujeto se encuentre (Daly et al., 2021).

La etiología de la fenilcetonuria está profundamente ligada a mutaciones en el gen PAH, que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa. Existen más de 500 mutaciones diferentes identificadas en el gen PAH, lo cual contribuye a la variabilidad en la presentación clínica de la fenilcetonuria, desde formas leves hasta severas (Scriver y Kaufman, 2002). La comprensión de estas mutaciones ha permitido avances significativos en el diagnóstico y el manejo de la enfermedad, destacando la importancia del cribado neonatal y el inicio temprano de una dieta controlada en niveles de fenilalanina, lo cual ha mejorado notablemente el pronóstico de los individuos con esta afectación, subrayando la relación crítica existente entre la genética y las estrategias terapéuticas en la fenilcetonuria (Blau et al., 2010).

2.5. Características generales de la fenilcetonuria

La enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) es esencial para la conversión de la fenilalanina en tirosina, un proceso crucial para el metabolismo normal de los aminoácidos. Una deficiencia en este proceso lleva a su acumulación tóxica en sangre y en el cerebro, causando así daño neurológico (Blau et al., 2010). Un diagnóstico temprano a través de pruebas de cribado neonatal permite la implementación de una dieta estricta baja en fenilalanina, la cual es fundamental para prevenir daños y promover un desarrollo normal (Scriver y Kaufman, 2002; Trvedi et al., 2024).

2.5.1. Proceso y criterio diagnóstico de la fenilcetonuria

Para tener una funcionalidad y desarrollo óptimo, el ser humano necesita de nueve aminoácidos esenciales y la fenilalanina es uno de ellos. Este se obtiene por medio de la dieta ya que no se puede obtener por síntesis del organismo (Ubaldi et al., 2023; Zuñiga, 2023).

El cuadro metabólico de la fenilcetonuria resulta muy heterogéneo, ya que el sistema nervioso central se ve afectado de manera variable, pues depende de las concentraciones de fenilalanina que la persona afectada tenga en sangre, así como también del grado de actividad residual de PAH, del tipo de dieta que tenga el paciente, ó la capacidad de absorción de fenilalanina, entre otros (Hillert et al., 2020; Weglage et al., 2002); es decir, que si existe una actividad enzimática menor, se generarán concentraciones más altas de fenilalanina lo que equivale a un fenotipo más grave, especialmente si no se trata (Weglage et al., 2002).

Respecto al curso de la enfermedad, es importante saber cuándo consultar con el médico, por ejemplo, las mujeres en edad fértil que tengan antecedentes de fenilcetonuria deben seguir una dieta idealmente controlada, antes de quedar embarazadas y durante el embarazo, porque esto va a disminuir el riesgo de que los niveles altos de fenilalanina dañen al feto. También para que los recién nacidos que obtengan un resultado positivo en el cribado neonatal al nacer, se debe de iniciar un tratamiento alimentario inmediatamente para de esta forma prevenir problemas cognitivos y del desarrollo (Rohde et al., 2021). En adultos diagnosticados con fenilcetonuria, el tratamiento y atención medica será de por vida. Aunque hay personas que suspenden o dejan por completo la dieta, se sugiere que se retome pues mejorarán su funcionamiento mental, comportamiento, y estarán evitando daños futuros al sistema nervioso central (Robertson et al., 2022; Tankeu et al., 2023).

2.5.2. Signos y síntomas

Los recién nacidos con esta enfermedad no presentan síntoma alguno, sin embargo, la fenilcetonuria debe de ser tratada de manera temprana para evitar la acumulación de fenilalanina en la sangre y evitar de esta manera un daño neurológico, ya que los signos empiezan a manifestarse a los pocos meses de vida (Rohde et al., 2021). Algunos de los síntomas más importantes se presentan a continuación.

2.5.2.1. Físicos

Uno de los síntomas más característicos cuando se da una acumulación de fenilalanina es el olor a humedad tanto en la piel, como en la orina y el aliento. Por otro lado, este aminoácido juega un papel crucial en la producción de melanina, el pigmento responsable de dar color al cabello y a la piel, con lo cual las personas con esta enfermedad suelen tener cabello y ojos más claros. Algunos otros síntomas posibles son las convulsiones, temblores, náuseas, vómitos, movimientos espasmódicos de las extremidades, erupciones cutáneas, eczema y microcefalia (Olofsson et al., 2022).

2.5.2.2. Cognitivos

Una de las manifestaciones clínicas más importantes en la fenilcetonuria es la alteración cognitiva que la persona puede padecer, la cual puede llegar a ser muy elevada, y puede estar acompañada de trastornos psiquiátricos que llegan a ser similares a la esquizofrenia, aunque es cierto que se da esto en casos extremos (Estrov et al., 1974; Meinster, 1958; Thiele et al., 2021).

No se conoce con exactitud cuáles son los mecanismos a través de los cuales un nivel alto de fenilalanina causa muerte neuronal, pero estudios como los de Huttenlocher (2000), Ormazábal (2004) y Scriver y Kaufman (2002), pusieron en evidencia que en animales sí se puede producir una alteración en la mielinización y en la diferenciación celular, así como también una inhibición

en el transporte de proteína a través de la barrera hematoencefálica que hace que la síntesis de proteínas y de neurotransmisores a nivel del sistema nervioso central sea más lenta (Koch, 2002; Ormazábal, 2004; Seashore, 1985).

En términos generales, a nivel cognitivo, se puede manifestar una discapacidad intelectual, alteración en las habilidades mentales, y síntomas propios del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Ashe et al., 2019; Mainka et al., 2021). Los dominios más afectados son la memoria de trabajo (Aitkenhead et al., 2021; Hofman et al., 2018), velocidad de procesamiento (Palermo et al., 2017), atención (Bilder et al., 2021; Hofman et al., 2018; Jahja et al., 2017), y control inhibitorio (Sundermann et al., 2020).

Este subapartado quedará más extendido en el capítulo 4 de la presente tesis.

2.5.2.3. Psiquiátricos y psicológicos

Se ha demostrado que aún adultos con fenilcetonuria, pese a ser tempranamente tratados, manifiestan síntomas emocionales como depresión y ansiedad. Asimismo, se han identificado síntomas obsesivo-compulsivos, sensibilidad interpersonal y psicoticismo (Altman et al., 2021; Bilder et al., 2022; Burton et al., 2022).

Según Brumm et al. (2010), se presentan principalmente síntomas de ansiedad, irritabilidad, catatonia y poca sociabilidad. Aquellos pacientes adultos que no reciben tratamiento y que no han sido tratados muestran trastornos más graves relacionados con el comportamiento como psicosis, conductas autistas y agresividad. Pueden mostrar también agresiones graves, impulsividad y automutilación. Por otro lado, en niños que han sido tratados tempranamente, pero que interrumpen la dieta, algunos síntomas manifestados son fobias, encopresis, trastorno de oposición desafiante y/o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Homaei, 2021).

2.5.3. Tipologías de fenilcetonuria

Existen varias clasificaciones de la fenilcetonuria dependiendo de las concentraciones de fenilalanina en sangre antes del tratamiento, las cuales se detallan a continuación (van Spronsen et al., 2017; van Wegberg et al., 2017):

- Fenilcetonuria clásica: se caracteriza por tener concentraciones de fenilalanina sobre 20mg/dl con tolerancia de ingestas de fenilalanina entre 250 y 350 mg/día. Este tipo de fenilcetonuria requiere de un tratamiento nutricional estricto.
- Fenilcetonuria moderada: implica concentraciones de fenilalanina entre 4 y 19 mg/dl, tolerando una ingesta de fenilalanina entre 350 y 400 mg/día, y también requiere que el tratamiento nutricional sea escrupuloso.
- Fenilcetonuria leve: conlleva concentraciones plasmáticas de fenilalanina de entre 4 y 10 mg/dl, tolerando ingestas de fenilalanina >600 mg/día y se requiere un tratamiento nutricional moderado.
- Hiperfenilalaninemia leve (HFA): se caracteriza por concentraciones de fenilalanina entre 4 mg/dl y 10 mg/dl, con una actividad de PAH de un 50%, pudiéndose normalizar a los 6 meses y no se requiere de un tratamiento nutricional.
- Fenilcetonuria materna: requiere iniciar el tratamiento restringido de fenilalanina preferiblemente 2 meses antes de la concepción, manteniendo niveles de fenilalanina entre 2 y 5 mg/dl durante todo el embarazo y de esta forma prevenir malformaciones en el feto.

Por otro lado, la actividad enzimática de PAH es diferente en cada uno de los tipos de fenilcetonuria, y dependiendo de ello, la persona requerirá tratamiento o no (Tabla 3).

Tabla 3

Tipos de fenilcetonuria (según la actividad enzimática de PAH (adaptado de Campistol et al., 2013).

Tipo	Actividad de la enzima PAH	Concentración Phe en sangre antes del tratamiento	Tratamiento
PKU clásica	<1%	>1200 µmol/L	Sí
PKU moderada	<10%	600-1200 µmol/L	Sí
PKU leve	<10%	360-600 µmol/L	Sí
HPA leve	10-35%	<360 µmol/L	No

2.5.4. Fenotipos y genotipos

Se han identificado múltiples mutaciones asociadas con la deficiencia de la enzima PAH. De acuerdo con Vela-Amieva et al. (2011), se han descubierto más de 80 haplotipos de polimorfismos de longitud de fragmento en las proximidades del gen de esta enzima. Estos hallazgos sugieren que ciertos haplotipos están frecuentemente vinculados a mutaciones específicas de la fenilcetonuria, ofreciendo así una base para la investigación genética de la enfermedad.

En relación con los fenotipos y genotipos expuestos en diferentes estudios (Garbade et al., 2019~~)~~ existen distintos tipos de fenilcetonuria a nivel clínico, los cuales han sido descritos en el apartado anterior. Haciendo referencia a los fenotipos, se han encontrado un total de 758 variantes de PAH entre los pacientes, siendo las tres más prevalentes: c.1222C>T (p.Arg408Trp), c.1066-11G>A (IVS10-11G>A) y c.782G>A (p.Arg261G1n). En relación con los genotipos más prevalentes, está el genotipo [Arg408Trp] con una frecuencia de 11.4%, seguido del genotipo [106611G>A] con una frecuencia de 2.6%, y el genotipo [1222C>T] con una frecuencia de 1.6%.

La información correspondiente a respondedores de BH4 se obtuvo de 5.597 pacientes, de los cuales alrededor de la mitad fueron clasificados como respondedores (43%; 2.316), teniendo en su mayoría un diagnóstico de fenilcetonuria moderada; sin embargo, aquellos con

fenilcetonuria clásica fueron en su mayoría no respondedores, lo cual significa que el medicamento no logró reducir de manera significativa los niveles elevados de fenilalanina en la sangre (Hillert et al., 2020).

2.5.5. Dieta y restricción alimenticia en la fenilcetonuria

Como se ha señalado en apartados previos, la fenilalanina forma parte de las proteínas de origen natural. Estudios como el de Jameson y Remmington (2020) recomiendan restringir todas las proteínas naturales en mayor o menor grado, según la tolerancia que tenga cada paciente. Estudios como el de MacDonald (2003), han demostrado que la liberalización en la dieta de verduras y frutas no modifica los valores de fenilalanina plasmáticos. Por ejemplo, las proteínas de bajo valor biológico (contenido en metionina inferior al 7%) como las frutas, verduras, patatas y condimentos, sufren menor grado de absorción a nivel intestinal (Jameson y Remmington., 2020). En cambio, las proteínas de mayor valor biológico (mayor proporción de metionina) son las carnes, pescados, huevos, leche y productos lácteos, cereales y legumbres (Kumar Dalei y Adlakha, 2022).

Es de gran importancia evitar la aparición de patología carencial secundaria a la falta de ingesta de alimentos proteicos con suplementos y productos industriales que contengan estos nutrientes. Por esta razón, se han desarrollado múltiples fórmulas de aminoácidos exentas de fenilalanina y enriquecidas en tirosina. La cantidad que se debe de consumir depende de los requerimientos de cada afectado, según factores como la edad, velocidad de crecimiento, y procesos intercurrentes, entre otros (Kumar Dalei y Adlakha, 2022; Mezzomo et al., 2024).

Las recomendaciones RDA (por sus siglas en inglés Recommended Dietary Allowances) para los distintos nutrientes, especialmente para aminoácidos, está establecida en un mínimo de 3g de aminoácidos (2.8g de proteínas) por kilogramo y día en niños menores de 2 años, y 2g de

aminoácidos (1.7g de proteínas) por kilogramo y día a partir de esa edad (Böhles et al., 1991; Darling et al., 1992; Moseley et al., 2002; Vilaseca et al., 1993; Vlaardingerbroek et al., 2006).

En relación con la fenilcetonuria durante la maternidad, existe un problema mayor en este sentido, ya que se sugiere que antes de la concepción, se reanude el régimen alimenticio bajo en fenilalanina si no hay uno o bien que se siga llevando a cabo con los reajustes debidos, y que el mismo se siga durante todo el embarazo (Unger et al., 2009). Debido a que la fenilalanina circula por la sangre de la madre y a su vez, atraviesa la barrera de la placenta, si la madre no sigue un régimen alimenticio estricto, el bebé puede sufrir trastornos del desarrollo intelectual, microcefalia, problemas del corazón y/o bajo peso al nacer (Ugalde-Abiega et al., 2023). Asimismo, se pueden dar malformaciones en el sistema nervioso central, defectos faciales, convulsiones, un crecimiento fetal intrauterino retardado y cardiopatías congénitas (Scriver, 2007).

2.6. Tratamientos para la fenilcetonuria

El objetivo principal del tratamiento de la fenilcetonuria consiste en mantener los niveles de fenilalanina por debajo de unos rangos considerados peligrosos para el desarrollo y función cognitiva del paciente. En España, los pacientes con niveles que se mantienen entre 120 y 360 μmol/l se considera que tienen un fenotipo benigno y que no requieren un tratamiento, sin embargo, deben ser monitorizados para valorar manifestaciones clínicas de tipo neurológicas. El tratamiento habitual consiste en una limitación de la ingesta de fenilalanina, pues esta reduce la cantidad que llega al sistema catabólico donde actúa la PAH, pero es indispensable abastecer adecuadamente al organismo para la biosíntesis de proteínas endógenas. Para obtener mayor éxito, el tratamiento debe de iniciarse en los primeros meses de vida hasta la madurez, pero será óptimo si se mantiene durante toda la vida (Pérez-Dueñas et al., 2006; Smith, 1991).

A continuación, se describen brevemente las alternativas terapéuticas principales.

2.6.1. Tratamiento Farmacológico

El tratamiento farmacológico para la fenilcetonuria se centra en la reducción de los niveles de fenilalanina en sangre para prevenir el daño neurológico. Uno de los medicamentos más utilizados es la sapropterina, seguido del tratamiento más innovador, pegavaliase. A continuación, se explicará más en detalle cómo funciona cada uno de ellos.

2.6.1.1. Tetrahidrobiopterina BH4 (KUVAN)

Es una terapia farmacológica llamada dihidrocloruro de sapropterina, la cual es una forma sintética de tetrahidrobiopterina (BH4) que actúa como cofactor de PAH, y es necesaria en el organismo para transformar la fenilalanina en tirosina. El tratamiento reduce los niveles elevados de fenilalanina en el plasma sanguíneo, previniendo así daño neurológico (Blau et al., 2010). Es solamente eficaz en pacientes con una actividad residual de PAH y lo pueden utilizar pacientes de cualquier edad. En ensayos clínicos llevados a cabo, solamente entre el 20% y el 56% de los participantes con fenilcetonuria respondieron a la sapropterina, obteniendo reducciones de la concentración de fenilalanina en sangre (Harding et al., 2018).

2.6.1.2. Pegvaliase

Según Harding et al. (2018) y Longo et al. (2018), el Pegvaliase es la enzima fenilalanina amoníaco-liasa recombinante pegilada (PAL). Esta es otra opción de tratamiento específico para pacientes con niveles de fenilalanina en sangre >600μmol/l de una edad superior a los 16 años en Europa, y para mayores de 18 años en Estados Unidos. Esta es una terapia de sustitución enzimática diseñada para reducir la concentración de fenilalanina en sangre en adultos con fenilcetonuria. Dicha enzima convierte la fenilalanina en amoníaco y ácido transcinámico, los cuales son metabolizados por el hígado y excretados mediante la orina. Adicionalmente tiene

polietilenglicol (PEG), que disminuye la inmunogenicidad y mejora la estabilidad del fármaco (McWhorter et al., 2022).

2.6.2. Tratamiento no farmacológico

Las situaciones características de los afectados, especialmente en niños, como lo son las visitas médicas, los análisis periódicos en sangre, y el debido control en la dieta, pueden afectar a su estatus psicológico (Thiele et al., 2021). Debido a esta presión, pueden tener conductas negativas y/o rechazo al protocolo a seguir, con lo cual un acompañamiento emocional sería recomendado. Se debe de dar especial apoyo durante la adolescencia, ya que la persona afectada empieza a cambiar su rutina, y a socializar en mayor medida. Debido a esto, puede darse una modificación y afectación en la dieta consumiendo alimentos que no son aptos, así como también el rechazo a los suplementos dietéticos. Es por ello, que esta etapa requiere de mayor apoyo (Ashe et al., 2019; Burton et al., 2022).

Asimismo, es necesaria la atención psicosocial, estando especialmente orientado a brindar atención y ayuda en las dinámicas y planificaciones familiares para que se vean lo menos afectadas posibles. Es importante establecer tratos igualitarios, por ejemplo, entre hermanos, para que no se vea al afectado como una víctima o bien, se le dé un trato diferente (Jahja et al., 2013).

Algunos de los objetivos diana de este tipo de recursos son el planificar y organizar con el debido tiempo los viajes, las vacaciones e incluso las celebraciones, ya que la alimentación debe de ser debidamente planificada, así como también llevar suficiente cantidad de suplementos. Finalmente, informar acerca de una adecuada alimentación y la importancia de la toma de suplementos tanto a familiares, como amigos y centros escolares, es una estrategia necesaria a nivel social para evitar mayores perjuicios a las personas afectadas (Andrews y McMinimee, 2024; Jahja et al., 2013).

2.7. Conclusiones

Gracias al descubrimiento de la fenilcetonuria por Fölling en 1934, hoy en día se conoce que esta enfermedad deriva de un patrón de transmisión hereditario autosómico recesivo, y se conocen los déficits que conlleva el no seguir una dieta adecuada y baja en proteína (Elhawary et al., 2022). Asimismo, gracias a la creación del cribado neonatal por Guthrie, hoy en día es muy fácil diagnosticar dicha enfermedad para darle un seguimiento adecuado desde el nacimiento y de esta manera evitar déficits de tipo cognitivo, problemas en el área social, psicológica, psiquiátrica y emocional para mejorar la calidad de vida de estos pacientes (Elhawary et al., 2022; Hillert et al., 2020),

Aunque se han realizado varios estudios de la fenilcetonuria durante las últimas décadas, y se han logrado identificar qué genes son los involucrados, cuál es el cromosoma afectado, en qué posición está codificado el gen de la PAH, los tipos de fenilcetonuria existentes según la cantidad de fenilalanina detectada en la sangre de la persona, cuáles son las afectaciones a nivel cognitivo y cuáles son las variables cognitivas más comúnmente afectadas en estos individuos, quedan aún retos pendientes para la investigación. Asimismo, pese a que existen tratamientos que hacen que la calidad de vida de estas personas sea cada día mejor, el porcentaje de los pacientes que se benefician de dichos tratamientos es baja.

No obstante, está claro que estos avances relacionados con la fenilcetonuria tienen un gran peso en la vida de los afectados, pues esto ayuda a delimitar cuál es la mejor manera de manejar la enfermedad. Esto hace referencia a conocer cuáles son los niveles adecuados de fenilalanina en cada individuo para no tener problemática asociadas, cuál es el mejor tipo de alimentación a seguir y el mejor tratamiento según la clasificación planteada por los expertos.

3. Neuropatología de la Fenilcetonuria

3.1. Introducción

La neuropatología de la fenilcetonuria comenzó a ser conocida a raíz del descubrimiento de fenilcetonas en la orina de individuos examinados por Folling, en la que, para ese entonces, la única anormalidad consistente era la reducción del cerebro de los individuos afectados. Años más tarde, en 1950, otros aspectos neuropatológicos fueron descubiertos, entre ellos alteraciones en la mielina, lesiones en la sustancia blanca y un defecto en el desarrollo de la corteza cerebral (Huttenlocher, 2000).

Malamud (1966) identificó a varios autores con importantes aportaciones. Por ejemplo, Ellsworth Alvord en 1950 fue el primero en resaltar la existencia de una alteración en la mielina en el cerebro de tres pacientes, encontrando áreas dispersas en el cerebro en las cuales la mielina mostraba palidez y estaba acompañada por astrogliosis. Sin embargo, en otros dos pacientes no se mostraron cambios en la mielina, por lo que los hallazgos no eran consistentes (Malamud, 1966).

Por otro lado, se destaca a Carl Benda, quien en 1952 demostró una desmielinización en el sistema nervioso central de dos adultos con fenilcetonuria. Dichas lesiones involucraban altos fragmentos de sustancia blanca del cerebro, cerebelo y médula espinal, los mismos que se caracterizaron por una vacuolización de tejido, así como también por sustancias macromoleculares de naturaleza tanto proteica como lipídica. Debido a esto, dicho autor interpretó los cambios que se presentaban en la mielina como de naturaleza degenerativa y también propios del desarrollo, aludiendo a que probablemente estaban directamente relacionados con el diagnóstico de fenilcetonuria (Borges et al., 2022).

Asimismo, se alude a Jervis, quien en 1954 observó a seis pacientes. En el primero, un niño de tres años, encontró hallazgos de palidez en la mielina, pero no así en la mielina de cuatro adultos. Sin embargo, en el último paciente, un adulto de 25 años, halló lesiones desmielinizantes difusas, interpretando este último resultado como una combinación de dos condiciones o bien, como evidencia que sugiere la existencia de una tendencia a la degeneración de la mielina en pacientes con fenilcetonuria (Malamud, 1966).

En su estudio, Malamud (1966) también menciona a Fritz Scholz, quien en 1957 informó sobre una palidez difusa en la mielina asociada con una gliosis muy intensa en un niño de dos años, considerando que el proceso patológico de ello era la desmielinización debida a una mala función de la glía. Dicha conclusión fue también apoyada por Charles Poser y van Bogaert en 1959, cuando hallaron en un paciente de 18 años una mezcla de palidez de mielina y focos desmielinizantes asociados a gliosis, e interpretaron dicha condición como una alteración en el anabolismo de la mielina.

Otro autor destacado fue Crome quien, en 1962, al observar a un menor de 16 años, identificó una desmielinización bastante extensa y difusa en las partes lateral y central de la sustancia blanca, la que a su vez estaba acompañada de una intensa gliosis y una descomposición de sudanófilos. Y finalmente, destaca a Bechar, quien en 1965 al observar a un paciente de 23 años encontró hallazgos anómalos en la sustancia blanca, específicamente en las tinciones de mielina, las cuales se mostraban como focos pálidos y esponjosos, atribuyéndolos a la fenilcetonuria.

A modo de resumen, Malamud (1966) alude a alteraciones significativas en la mielinización de todos los casos estudiados hasta ese momento, difiriendo solamente en el grado de dicha alteración y en el tipo de lesión. Asimismo, la tendencia a que las lesiones fueran

aumentando en el grado de severidad, lo atribuyó al avance de la edad, exponiendo que mientras las lesiones esponjosas eran cambios presentados en pacientes jóvenes, las lesiones desmielinizantes se manifestaron solamente en pacientes con una edad más avanzada.

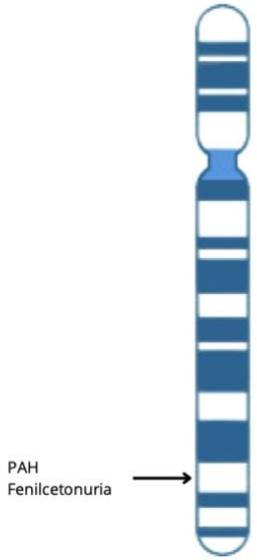
Estas observaciones pioneras sentaron las bases para comprender la relación entre la acumulación de fenilalanina y los efectos adversos en el sistema nervioso central, posteriormente el aislamiento del gen de la PAH proporcionó un avance crucial en la comprensión molecular de la fenilcetonuria, el cual se describe más en detalle a continuación.

3.2. Sistema de Hidroxilación de la Fenilalanina

El gen de la PAH (figura 3) fue aislado en 1986, y se demostró que esta codificado en la posición q22-24.1 del cromosoma 12 (Hillert et al., 2020). Dicho gen tiene 90Kb de longitud y contiene 13 exones, sobre los que se distribuyen más de 400 mutaciones y hasta la fecha, 1564 variantes (Garbade et al., 2019; Regier y Greene, 2017; Zhang et al., 2023).

Figura 3

Cromosoma 12 afectado en la fenilcetonuria



Nota. Adaptado de National Center for Biotechnology Information (US), 1998.

La región que codifica tiene 22 pares citosina-guanina (CpG), de los cuales cinco están ubicados en el exón número siete de dicho gen, y es en este exón en donde se encuentran la mayoría de las mutaciones (Scriver, 2003). Por otro lado, más de 80 haplotipos de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, por sus siglas en inglés) se han encontrado alrededor del gen de esta enzima, lo cual garantiza que un haplotipo determinado esté normalmente asociado con una mutación particular en la población con fenilcetonuria (Cannet et al., 2023).

El sistema de hidroxilación de la fenilalanina consta de la enzima PAH, responsable de catalizar el aminoácido fenilalanina en tirosina, en presencia del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4). Son las mutaciones en la enzima PAH lo que da lugar a una actividad enzimática alterada, siendo esta menor, y causando entonces la fenilcetonuria, ya que es la principal implicada en la regulación de los niveles de fenilalanina (Erlandsen y Stevens, 1999).

Por otro lado, la actividad de PAH, al requerir de la adecuada concentración de BH4 depende del funcionamiento de dos enzimas que regeneran el cofactor, la carbinolamina deshidratasa (PCD) y la dihidropterina reductasa (DHPR), al mismo tiempo que la actividad de otras enzimas que forman parte de la biosíntesis intracelular de la BH4, como por ejemplo la GTP-ciclohidrolasa (GTPCH), activada por fenilalanina e inhibida por BH4 (Scriver y Kaufman, 2002), la 6-piruvoil-tetrahidropterina sintetasa y la sepiapterina reductasa (Wilcox y Cederbaum, 2002).

De este modo, y, en síntesis, en el sistema enzimático implicado en la hidroxilación de la fenilalanina, se han identificado los siguientes roles (Kim et al., 2022; Kylies et al., 2022; Martínez et al., 2023; Pilotto et al., 2021; Vockley et al., 2014; Wilcox y Cederbaum, 2002):

- Enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH): ésta es una enzima mono-oxigenasa que cataliza la hidroxilación de fenilalanina a tirosina. Se han detectado dos isoenzimas de la PAH en el

hígado humano y necesita del cofactor L-tetrahidrobiopterina (BH4) para un funcionamiento adecuado.

- Tirosina hidroxilasa (TH): se encuentra implicada en la síntesis de la L-Dopa, y a partir del defecto genético de la tirosina, se da una deficiencia de esta.
- Triptófano hidroxilasa (TPH): está relacionada con la síntesis de serotonina a partir del triptófano.
- Enzima dihidropterina reductasa (DHPR): es la responsable de la reducción de dihidropterina a tetrahidropterina en el hígado. El gen que codifica esta enzima está ubicado en el cromosoma 4, específicamente en la posición 4p15.31.
- Enzima carbinolamina dehidratasa: tiene como función catalizar la deshidratación de la carbinolamina a dihidropterina quinoide. En esta enzima, el gen se sitúa en 10q22.
- Enzimas relacionadas con la síntesis de la biopterina, que participan en la formación de la tetrahidrobiopterina a partir de la guanosina trifosfato (GTP):
- GTP ciclohidrolasa: el gen de esta enzima está localizado en el cromosoma 14, específicamente en la región q22.1-q22.2.
- 6-Piruvoil-tetrahidropterina sintetasa: es codificada por el gen PTS, el cual es localizado en la posición 11q22.3-q23.3.
- Sepiapterina reductasa.

En relación con la regulación y la función de PAH, existen tres dominios funcionales según Erlandsen y Stevens (1999) y Pey (2004):

1. Dominio catalítico: se encuentra el centro activo de la enzima, con los puntos de unión del sustrato, átomos de hierro y cofactor.

2. Dominio regulador: la enzima está fuertemente regulada y tiene como activador alostérico los niveles de fenilalanina y como inhibidor los niveles de BH4.
3. Dominio de oligomerización: dicha enzima tiene que adherirse en forma de dímero y de tetrámero. La formación de los tetrámeros se ve favorecida por la presencia de BH4.

En conclusión, en la fenilcetonuria las mutaciones en el exón siete del gen PAH son particularmente comunes. Estas mutaciones resultan en una actividad reducida o ausente de la enzima PAH, la cual es esencial para la conversión del aminoácido fenilalanina en tirosina. La deficiencia de PAH causa la acumulación de niveles tóxicos de fenilalanina en el organismo, además de que el funcionamiento óptimo de la PAH depende del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4), y de la actividad de otras enzimas que regeneran este cofactor, como la carbinolamina deshidratasa y la dihidropterina reductasa. Por lo tanto, el principal factor dañado en la fenilcetonuria es el gen PAH y las mutaciones que afectan su función, responsables de la incapacidad para regular los niveles de fenilalanina.

3.3. Mecanismos de la neurotoxicidad

Como se ha mencionado con anterioridad, la enzima PAH es esencial para la metabolización de la fenilalanina en tirosina. Al resultar una deficiencia en este mecanismo, se dan niveles altos de fenilalanina y, por lo tanto, niveles reducidos tanto de tirosina como de sus metabolitos, por ejemplo, la dopamina. La fenilalanina compite con otros aminoácidos para cruzar la barrera hematoencefálica y, cuando ocurre una concentración elevada de fenilalanina, ésta logra pasar en mayor cantidad. Dicha situación afecta de forma negativa a niveles de distintos aminoácidos como lo son la tirosina, el triptófano, la serotonina y la dopamina. Además, altos niveles de fenilalanina también interfieren con otros procesos centrales como lo son la sintetización de proteínas y el proceso de mielinización (Brown et al., 2022).

Una de las problemáticas principales asociadas es que, al haber una disminución de tirosina, se da un agotamiento de la síntesis de dopamina. Como se sabe, este uno de los neurotransmisores indispensables para el correcto funcionamiento de distintas áreas cerebrales, como lo es el cuerpo estriado dorsal (putamen y el núcleo caudado), donde suele estar la concentración más alta de dopamina (Brown et al., 2022). Además, el cuerpo estriado dorsal recibe proyecciones aferentes de la corteza prefrontal, regiones corticales y proyecciones dopaminérgicas de la sustancia negra compacta, enviando estas proyecciones dopaminérgicas al globo pálido y a la sustancia negra (Bodner et al., 2012; Kim et al., 2022). El resultado de alteraciones en estas conexiones puede provocar desequilibrios, ya que son cruciales para regular la actividad neuronal y mantener de esta manera, las funciones cognitivas y motoras adecuadas (Bodner et al., 2012). Por lo tanto, en individuos con fenilcetonuria, las alteraciones en la síntesis de dopamina pueden contribuir a una variedad de déficits neurológicos y cognitivos, destacando la importancia de un manejo terapéutico integral de esta condición.

3.4. Hallazgos neuroanatómicos y funcionales en fenilcetonuria a través de neuroimagen

La resonancia magnética funcional (fMRI) ha dado información acerca de la organización funcional en la fenilcetonuria, encontrando una activación neuronal alterada de la red de la memoria de trabajo principalmente (Christ et al., 2013), específicamente en la circunvolución frontal media izquierda y derecha, y la circunvolución frontal superior derecha (Abgottspon et al., 2022; Christ et al., 2010). Esta red frontoparietal incluye a un conjunto de regiones cerebrales que se activan al realizar una tarea de memoria de trabajo (Lamichhane et al., 2020; Mencarelli et al., 2019). Cabe mencionar que las regiones involucradas no son específicas de la memoria de trabajo, sino que existe una superposición neuronal de las regiones frontoparietales con otros dominios cognitivos como lo son la flexibilidad cognitiva, la planificación, la inhibición y el control

cognitivo (Niendam et al., 2012). En la base neural del control inhibitorio, no se encontró prácticamente ninguna diferencia en cuanto a la activación neural entre personas con fenilcetonuria y controles sanos (Sundermann et al., 2020).

Por otro lado, las concentraciones de fenilalanina, tirosina y triptófano están fuertemente asociadas a la activación neural. En la fenilcetonuria se observó una asociación negativa entre la activación neural en la circunvolución frontal media derecha y las concentraciones de fenilalanina. En relación con la tirosina, las concentraciones altas se relacionaron con una actividad reducida en el área motora suplementaria izquierda y el opérculo rolándico derecho. Y en cuanto al triptófano, altas concentraciones se asociaron con mayor actividad en las circunvoluciones temporales medias izquierda y derecha, y la circunvolución cingulada media derecha. Esta circunvolución temporal media es un componente cerebral central de la red del lenguaje, y el área motora suplementaria está involucrada en varios procesos de movimiento y el control cognitivo (Abgottspon et al., 2022; Acheson y Hagoort, 2013; Nachev et al., 2008). Las funciones motoras y cognitivas dependen de la integración estructural de distintas regiones cerebrales y, también, de tractos que conectan dichas estructuras. Que exista una fluidez de los impulsos neuronales es necesario para que el cerebro funcione de forma correcta y eficiente, para que la información pueda transmitirse e integrarse en múltiples regiones. Asimismo, la velocidad de la transmisión a nivel neuronal dependerá de las propiedades estructurales de los tractos de las fibras de conexión, implicando a la mielina y su correcta integración y el diámetro axonal (Anderson y Leuzzi, 2010).

Respecto a la funcionalidad de la sustancia blanca, Anderson et al. (2004, 2007) revelaron que las anomalías estructurales de la materia blanca observadas en la resonancia magnética en niños con fenilcetonuria tratados tempranamente estaban relacionadas con una velocidad de

procesamiento deficiente en las pruebas de búsqueda de símbolos, codificación, denominación continua y recuperación rápida de nombres.

Por otro lado, la hipótesis del déficit ejecutivo de la fenilcetonuria sugiere que se asocia con un deterioro selectivo de las funciones ejecutivas como resultado de anomalías de los neurotransmisores (Channon et al., 2005; Welsh, 1996). Los hallazgos de los estudios de neuroimagen en adultos neurológicamente intactos indican que las funciones ejecutivas están asociadas con la actividad en la corteza prefrontal y las regiones cerebrales relacionadas (Christ et al., 2010).

Asimismo, se argumenta que las neuronas de dopamina en el área tegmental ventral que se proyectan a la corteza prefrontal son diferencialmente sensibles en relación con otras neuronas de dopamina en el cerebro (Padmanabhan et al., 2014). Esto a su vez conduce a niveles de dopamina dorsolaterales en la corteza prefrontal selectivamente reducidos. Tanto la disfunción de corteza prefrontal como las anomalías de la sustancia blanca pueden coexistir en la fenilcetonuria (Channon et al., 2005; White et al., 2001).

A continuación, se desarrollarán brevemente cada una de las principales anomalías anatómicas y funcionales que se han identificado en pacientes con fenilcetonuria.

3.4.1. Déficit en la mielinización

La mielinización deficiente en fenilcetonuria se ha asociado con la vacuolización del tejido y la presencia de sustancias macromoleculares de naturaleza proteica y lipídica, lo que sugiere un proceso degenerativo y de desarrollo anormal (Bilder et al., 2017; Hörster et al., 2007). Por lo tanto, la evolución posterior del proceso de la enfermedad consiste en la desmielinización activa dada por una respuesta astroglial intensa y en la acumulación de productos grasos sudanófilos (Specola, 2012). El hecho de que existan excepciones en cuanto a las alteraciones progresivas de

la mielina con el avance de la edad, indica variaciones en el proceso de la enfermedad en diferentes individuos. Esto evidencia que la condición no permanece estacionaria después de haber pasado los primeros años de vida, sino que la fenilcetonuria presenta un curso clínico progresivo (Malamud, 1966). Así mismo, la disminución relacionada con la fenilcetonuria en la síntesis de proteínas cerebrales puede afectar a las enzimas involucradas en la formación de la mielina (Bodner et al., 2012).

Por otro lado, Anderson y Leuzzi (2010) indican que las personas con fenilcetonuria tienen altas tasas de patología de sustancia blanca como resultado de la desmielinización que se da, y, por ende, se pueden asociar a deficiencias de las funciones motoras y cognitivas. Asimismo, investigaciones como la de Taylor y Hommes (1983) y algunos modelos experimentales preclínicos de la hiperfenilalaninemia (Deon et al., 2015), sugieren una alteración de la mielina como un factor destacado en la fenilcetonuria. Además, Levy et al. (1996) en su estudio reportaron cambios significativos en el cuerpo calloso, pese a no haber encontrado anomalías de mielinización en descendientes sin fenilcetonuria.

3.4.2. Anomalías volumétricas del cerebro y cerebelo

Estudios como el de Pérez-Dueñas et al. (2006) y Pfaender et al. (2005), sugieren que el tamaño volumétrico cerebral es significativamente más pequeño en aquellas personas con fenilcetonuria tratadas de manera temprana comparado con personas sin esta. Por otro lado, Aldridge et al. (2020) no encontraron diferencias significativas en individuos con fenilcetonuria tratada de manera temprana y personas sin fenilcetonuria, pero sí una asociación significativa entre el tamaño volumétrico del cerebro y la adherencia al tratamiento dietético, lo cual se vió reflejado en los niveles de fenilalanina en sangre en el grupo con fenilcetonuria tratados tempranamente.

En cuanto al cerebelo, estudios como el de Alvord et al. (1957) y Kornguth et al. (1992) refirieron que la reducción del recuento de neuronas de Purkinje del cerebelo, que son una clase de neurona GABAérgica localizada en la corteza cerebelosa, se daba en casos tempranos de fenilcetonuria no tratada. Por otro lado, estudios anteriores han reportado también alteraciones en el número, densidad y arborización dendrítica de células afectando así varias capas de sustancia gris en el cerebelo (Adelman et al., 1973; Robain et al., 1981; Robain et al., 1983).

Estudios más recientes como el de Aldridge et al. (2020) encontraron que el volumen general de la sustancia blanca en el cerebelo sí disminuye con la edad en el grupo de personas con fenilcetonuria tratados tempranamente, pero se mantienen estables en el grupo sin fenilcetonuria. Aun así, no lograron encontrar una asociación significativa entre la medición del volumen cerebeloso y la adherencia al tratamiento dietético reflejados en niveles de fenilalanina en sangre. No obstante, sí encontraron que individuos con fenilcetonuria tienen un volumen de materia gris cerebelar reducida, comparada con controles sanos.

3.4.3. Anomalías microestructurales

A lo largo de los años, la investigación ha revelado no solamente los efectos negativos de los niveles elevados de fenilalanina en el sistema nervioso central, sino también las anomalías microestructurales asociadas con esta condición. Estudios de neuroimagen han proporcionado evidencia de alteraciones en la estructura y conectividad cerebral en individuos con fenilcetonuria, lo que sugiere un impacto significativo en el desarrollo y la función del cerebro (Brown et al., 2022). Comprender estas anomalías microestructurales es crucial para mejorar el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la fenilcetonuria, así como para desarrollar intervenciones terapéuticas más efectivas que mitiguen los efectos adversos en el sistema nervioso central

(Hellewell et al., 2021). A continuación, se expondrán algunas de las alteraciones microestructurales más significativas en personas con esta patología.

3.4.3.1. Alteraciones en la sustancia blanca

Uno de los hallazgos neurológicos más frecuentes en la fenilcetonuria tratada de forma temprana son las alteraciones que se dan en las conexiones de la sustancia blanca cerebral, las cuales normalmente suelen estar caracterizadas por anormalidades en el área periventricular posterior, siendo éste el lugar con la mayor extensión de esta sustancia (Anderson y Leuzzi, 2010; Brown et al., 2022). Además, se presenta un aspecto pálido en las tinciones de mielina, asociado frecuentemente a gliosis. Dichos cambios de tipo patológico predominan en las regiones de la sustancia blanca que se mielinizan postnatalmente, apoyando la hipótesis de que estas lesiones son debidas a los efectos tóxicos de la fenilalanina (Huttenlocher, 2000).

En la misma línea, algunos de los hallazgos en estudios de neuroimagen estructural como el de Bodner et al. (2012) y Christ et al. (2016), sugieren que aquellas áreas que rodean a los ventrículos laterales suelen ser más susceptibles a alteraciones de este tipo, en donde dicha alteración se amplía a la sustancia blanca frontal y subcortical severamente.

Otros estudios apoyan los resultados de que las anomalías en la sustancia blanca del cerebelo son menos comunes (Steiner et al., 2024; Pietz et al., 1996). Sin embargo, Anderson y Leuzzi (2010) estimaron que la prevalencia de las alteraciones en la sustancia blanca del cerebelo de personas con fenilcetonuria tratados de forma temprana se sitúa en el 90% de los casos. Por otro lado, Christ et al. (2016) hacen alusión a que la gravedad y la extensión en las alteraciones de la sustancia blanca están moderadas por la edad de la persona con fenilcetonuria y por el cumplimiento o no de la dieta baja en proteínas.

Pese a la detección precoz, hay estudios que apuntan a que la fenilcetonuria provoca alteraciones progresivas y anatómicamente específicas de la sustancia blanca, siendo estas observables a través de técnicas de neuroimagen. Asimismo, aluden a que un mantenimiento moderado de la dieta es insuficiente para prevenir dicha patología en la sustancia blanca, y que un incumplimiento de esta también genera anomalías (Ding et al., 2008; Hellewell et al., 2021). Además, cuando los niños con fenilcetonuria van progresando hacia la adolescencia y se hacen más independientes, la dieta adecuada se ve comprometida y esto puede contribuir a la patología expuesta de la sustancia blanca (Hawks et al., 2018).

3.4.3.2. Alteraciones en la sustancia gris

De acuerdo con Huttenlocher (2000), el impacto nocivo de la fenilcetonuria ocurre durante el período de crecimiento neuronal, la arborización de las dendritas de las neuronas corticales, la formación sináptica y el posterior proceso de remodelación de las ramas sinápticas. Por otro lado, Buyanova y Arsalidou (2021) y Bauman et al. (1982) encontraron una disminución en el número de espinas dendríticas a nivel de las neuronas piramidales corticales. Esto confirma la existencia de una alteración en el desarrollo cerebral en los pacientes con fenilcetonuria sin tratamiento.

Según Christ et al. (2016), la probabilidad de la relación entre el volumen de sustancia gris y los niveles de fenilalanina en el cerebro dependen de la región cortical específica, así como del momento en el desarrollo en el cual se empezaron a tratar los niveles de fenilalanina. Asimismo, Pérez Dueñas et al. (2006) hicieron alusión a que el volumen de la sustancia gris puede diferir entre individuos con fenilcetonuria y controles sanos pero la direccionalidad de dicha idea aún no queda clara, lo cual deriva en la necesidad de mayor investigación en el área.

Así mismo, Hawks et al. (2018) hacen referencia a estudios que han encontrado que la fenilcetonuria se asocia con una disminución del volumen de la sustancia gris en el lóbulo parietal,

lóbulo occipital, la protuberancia, el núcleo caudado y el núcleo accumbens (Bodner et al., 2012; Christ et al., 2016; Pérez-Dueñas et al., 2006; Pfaender et al., 2005), así como también al córtex motor, al tálamo e hipocampo (Anderson y Leuzzi, 2010). A pesar de esto, Hawks et al. (2018) exponen que la neuropatología en fenilcetonuria es más prominente en la sustancia blanca que en la sustancia gris.

3.4.3.3.Alteraciones en los Ganglios Basales

Los ganglios basales representan una estructura de materia gris que resulta altamente necesaria para la funcionalidad de algunos dominios cognitivos como lo son el aprendizaje, el control motor y las funciones ejecutivas, y dicha funcionalidad se ve afectada inclusive en pacientes con fenilcetonuria tratados de manera temprana (Brown et al., 2022). Autores como Pfaender et al. (2005) no encontraron diferencias en el volumen de los ganglios basales entre el grupo de personas con fenilcetonuria y grupo control. Sin embargo, Pérez Dueñas et al. (2006) sí encontraron un aumento significativo en los pacientes con fenilcetonuria en cuanto al volumen de la materia gris dentro del cuerpo estriado ventral, tanto en personas con fenilcetonuria tratada temprana como tardíamente.

Los efectos en la morfometría volumétrica de tres estructuras de los ganglios basales (núcleo caudado, putamen y núcleo accumbens) fueron examinados por varios autores obteniendo resultados inconcluyentes. Por su lado, Bodner et al. (2012) obtuvieron resultados que exponen que los niveles de fenilalanina se asocian a un volumen mayor del putamen, pero no así en el estudio de Pilotto et al. (2021), quienes manifestaron lo contrario en sus resultados, aludiendo a una disminución del volumen del putamen de personas con fenilcetonuria tratados tempranamente. Finalmente, Brown et al. (2022), mencionaron que no encontraron diferencias

significativas entre el grupo de personas con fenilcetonuria tratado de manera temprana y el grupo control, en relación con el volumen de esta estructura.

Por último, según Bodner et al. (2012), en cuanto al núcleo caudado y el núcleo accumbens, los volúmenes no revelaron un efecto significativo de los niveles de fenilalanina, ni una posible interacción entre el nivel de fenilalanina y la edad de la persona, pero Brown et al. (2022) expusieron resultados distintos en cuanto al núcleo caudado, en donde sí encontraron que altos niveles de fenilalanina se asocian directamente a un volumen más pequeño, específicamente durante la infancia (0-5 años).

En general, estudios de neuroimagen han mostrado alteraciones estructurales como reducción y cambios en la integridad de la sustancia blanca, así como anomalías en la materia gris, particularmente en regiones asociadas directamente con funciones cognitivas (Christ et al., 2010). Además, algunas investigaciones indican que estos daños están correlacionados con déficits cognitivos y de comportamiento, tales como problemas en la memoria, atención y procesamiento de la información, en donde se subraya la importancia de un diagnóstico temprano y el control estricto de niveles de fenilalanina para mitigar posibles complicaciones neurológicas a largo plazo en pacientes con fenilcetonuria (Anderson et al., 2004; Antenor-Dorsey et al., 2013).

3.5. Estrés oxidativo en pacientes con fenilcetonuria

El daño oxidativo se define como el desequilibrio entre las defensas de antioxidantes, dándose una reducción, y la producción de especies reactivas de oxígeno formadas en los tejidos (Halliwell, 2001). Las especies reactivas se refieren a los metabolitos fisiológicos que estando en ciertos estados patológicos incrementan su producción, ocurriendo principalmente en la mitocondria, y que producen daños al reaccionar con biomoléculas, específicamente en lípidos, proteínas y ADN. El tejido cerebral es más susceptible al daño oxidativo si existe un alto consumo

de oxígeno, si están presentes los aminoácidos excitatorios, si hay las altas cantidades de hierro, si se da una alteración en el metabolismo de la dopamina y si se da un bajo nivel de defensas antioxidantes. Este daño se mide por la oxidación de sulfhidrilo y formación de carbonilo, los cuales suelen presentarse en niveles muy altos en los pacientes con fenilcetonuria (Fernandes et al., 2010; Schuck et al., 2015). Por otro lado, en estos pacientes existe una disminución de la actividad de la enzima llamada glutatión peroxidasa, la cual requiere la presencia de selenocisteína y glutatión para que exista una activación, estando ambos componentes disminuidos en la fenilcetonuria (McGuire et al., 2010).

El estrés oxidativo se ha relacionado no solo con la fenilcetonuria sino con múltiples patogénesis de procesos oncológicos (Sosa et al., 2013), trastornos epilépticos, esclerosis múltiple (Sitta et al., 2006), enfermedad de Alzheimer (Huang et al., 2016) y en errores congénitos de metabolismo cuya situación tiene sentido ya que el sistema nervioso central es sensible a dicho estrés debido al alto consumo de oxígeno antes mencionado (Parmeggiani y Vargas, 2018; Rani et al., 2016).

Finalmente, diferentes estudios han ido definiendo el estrés oxidativo como uno de los procesos fisiopatológicos mayormente responsables del daño cerebral debido a la toxicidad que causa la fenilalanina en altas concentraciones (Stepien et al., 2017). Bortoluzzi et al. (2021) manifiestan que la discapacidad intelectual y los trastornos del comportamiento relacionados con las anomalías neuronales y disfunciones de la mielinización, han sido observados en pacientes con fenilcetonuria, incluso en aquellos pacientes tratados de manera temprana. Dichos pacientes pueden estar permeados por alteraciones en el estrés oxidativo a diferentes niveles, siendo estos daños localizados en los lípidos de la membrana o bien en las macromoléculas cerebrales.

3.6. Comorbilidad con otros trastornos

Además de sus efectos directos, la fenilcetonuria se asocia con una serie de comorbilidades que complican aún más el manejo y calidad de vida de los pacientes. Entre estas comorbilidades, se encuentran los trastornos del neurodesarrollo, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Thiel y Rapp, 2013) y los trastornos del espectro autista (TEA), así como otros problemas psiquiátricos, incluyendo ansiedad y depresión (Enns et al., 2010). La presencia de estos trastornos concurrentes sugiere que la fenilcetonuria afecta diversas vías neurobiológicas y subraya la necesidad de un enfoque multidisciplinar para su tratamiento (Burton y Leviton, 2010).

3.6.1. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y Fenilcetonuria

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se manifiesta tempranamente y permanece a lo largo de la vida adulta (Comings et al., 2005). Este trastorno se caracteriza por hiperactividad, falta de atención y actos impulsivos. El diagnóstico puede ubicarse en cualquiera de tres subgrupos existentes como lo son: i) TDAH-desatención; ii) TDAH-hiperactivo-impulsivo; y iii) TDAH combinado (Stevenson et al., 2021).

La fenilcetonuria es un claro ejemplo de cómo una mutación genética puede provocar alteraciones cognitivas. Aunque un tratamiento adecuado puede reducir o incluso eliminar los síntomas más visibles, pueden persistir efectos residuales que afectan el rendimiento académico (Antshel, 2010; Pietz, 1998; Stevenson et al., 2013). Entre estos déficits residuales se encuentran, comúnmente, un coeficiente intelectual reducido y un control motor deteriorado (Moyle, 2007). Además, algunos estudios señalan que la fenilcetonuria puede presentar síntomas similares al TDAH, aunque con una mayor capacidad de autocontrol (Antshel y Waisbren, 2003).

Ambos trastornos comparten alteraciones significativas en la atención sostenida y la velocidad de procesamiento, pues se observa una marcada dificultad para mantener la concentración en tareas prolongadas, lo que se traduce en una atención sostenida deficiente. Los individuos con fenilcetonuria presentan problemas en el funcionamiento del lóbulo frontal, lo cual afecta su capacidad para mantenerse enfocados y procesar información de manera eficiente. De manera similar, las personas con TDAH experimentan una lentitud en la velocidad de procesamiento, enfrentando dificultades para manejar información rápidamente y de forma precisa, lo cual también está relacionado con disfunciones en los circuitos frontales del cerebro (Antshel y Waisbren, 2003; Diamond, 2006).

El TDAH y la fenilcetonuria son trastornos diferentes en cuanto a su genética, así como también difieren en la forma precisa en que ambos comprometen la sustancia blanca, dopamina y otros sistemas cerebrales. A pesar de estas diferencias, convergen en fenotipos similares (Stevenson et al., 2021).

Otras características en común se relacionan con el perfil conductual de ambos trastornos, pues tanto para la fenilcetonuria como el TDAH, se dan alteraciones en las funciones ejecutivas prefrontales, en donde el problema principal es la pérdida de la inhibición conductual (Quay, 1997; Stevenson et al., 2021). Ambas condiciones comparten déficits significativos en la capacidad de planificación, organización y ejecución de tareas. En personas con fenilcetonuria, estos problemas surgen principalmente debido a los efectos neurotóxicos de los niveles elevados de fenilalanina en el cerebro, que pueden interferir con el desarrollo y funcionamiento óptimo de las áreas prefrontales responsables de las funciones ejecutivas (Griffiths et al., 1997). Del mismo modo, las personas con TDAH presentan dificultades en la memoria de trabajo, control inhibitorio y la regulación de la conducta, lo cual se atribuye a disfunciones en los circuitos fronto-estriatales del

cerebro (Barkley, 1997). Dichas similitudes en las disfunciones ejecutivas sugieren que, a pesar de sus diferentes etiologías, tanto la fenilcetonuria con el TDAH afecta de manera similar los procesos cognitivos cruciales para la autorregulación y el comportamiento adaptativo (Antshel y Waisbren, 2003; Diamond, 2006).

3.7.1. Trastorno del Espectro Autista y Fenilcetonuria

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por dificultades persistentes en la comunicación y la interacción social, así como por patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades (Hodges et al., 2020; Maenner et al., 2020). Estos síntomas generalmente se manifiestan en la primera infancia y pueden variar ampliamente en severidad y presentación, lo que hace que el espectro sea amplio y diverso (Lord et al., 2018).

En ambos trastornos se puede ver afectado el desarrollo neuropsicológico (MacDonald et al., 2010). En cuanto a la capacidad de atención y concentración, en fenilcetonuria esta ligado a los niveles de fenilalanina y en TEA normalmente están relacionadas con la capacidad para mantener la atención en stiuaciones sociales. En relación con las funciones ejecutivas, las más afectadas en ambos diagnósticos son la planificación, organización, resolución de problemas y flexibilidad mental, aunque las causas subyacentes son distintas (Leuzzi y Carducci, 2010; MacDonald et al., 2010; Ozonoff et al., 2014). La memoria es otro dominio que suele verse afectado en ambas patologías, tanto a corto como a largo plazo. Finalmente, el lenguaje y la comunicación, pero mientras que en la fenilcetonuria la anomalía resulta por una acumulación de fenilalanina, en TEA se incluyen retrasos del desarrollo de este dominio, dificultades pragmáticas y de comprensión social (van Spronsen et al., 2017).

En los niños y adolescentes con fenilcetonuria se ha confirmado el deterioro de la flexibilidad cognitiva y la capacidad de inhibición (Huijbregts et al., 2002; Janos et al., 2012; VanZutphen et al., 2007), lo cual es común entre las manifestaciones cognitivas en pacientes con TEA (Goldberg et al., 2005; Ozonoff, 2000).

Como se ha sabido, en el TEA se presentan dificultades en la adaptación y el funcionamiento emocional, así como también problemas sociales. Trimarco et al. (2020) refieren que los resultados relacionados con estos ámbitos son mayores que en afectados por fenilcetonuria, aunque pueden estar presentes. Estas comorbilidades resaltan la importancia de un diagnóstico temprano y un manejo dietético riguroso para minimizar los niveles de fenilalanina en sangre, además de la necesidad de un enfoque multidisciplinar que incluya apoyo psicológico y educativo para abordar desafíos complejos que enfrentan los individuos con fenilcetonuria (Smith et al., 1991).

3.7. Conclusiones

En este capítulo se ha investigado la neuropatología de la fenilcetonuria, abordando múltiples aspectos críticos del trastorno. Los hallazgos principales proporcionan una visión integral de cómo la fenilcetonuria afecta el cerebro y sus funciones.

La fenilcetonuria es causada por un defecto en el sistema de hidroxilación de la fenilalanina, específicamente en la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). Este defecto impide la conversión de fenilalanina en tirosina, resultando en la acumulación de fenilalanina en sangre y en el cerebro, lo que es tóxico para las neuronas. Para poder tratar de la mejor manera posible esta deficiencia, es importante conocer que existen diversos fenotipos de fenilcetonuria, desde formas clásicas graves hasta variantes más leves (Hiller et al., 2020; Pilotto et al., 2021; Wilcox y Cederbaum, 2002). Los genotipos de fenilcetonuria se correlacionan con la gravedad del fenotipo,

en donde mutaciones específicas en el gen PAH determinan el grado de disfunción enzimática y, por ende, los niveles de fenilalanina en el organismo (Garbade et al., 2019; Rajabi et al., 2019). Asimismo, la neurotoxicidad en fenilcetonuria se debe a varios mecanismos, incluyendo la alteración en la síntesis de neurotransmisores debido a la falta de tirosina, la disfunción mitocondrial, y el estrés oxidativo (Brown et al., 2022). Estos factores contribuyen al daño neuronal y alteraciones en el desarrollo cerebral (Bodner et al., 2012).

Estudios con neuroimagen han revelado anomalías estructurales y funcionales en cerebros afectados por esta patología. Entre estos hallazgos se incluyen anomalías en la materia blanca (Christ et al., 2016), reducción del volumen cerebral y del cerebelo, así como cambios en la microestructura cerebral que reflejan daño neuronal y desmielinización (Anderson y Leuzzi, 2010). Asimismo, se muestran defectos significativos en la mielinización del cerebro, en donde la mielina es crucial para la transmisión rápida de impulsos nerviosos, con lo cual, si se encuentra alterada, esto contribuye a déficits cognitivos y neurológicos (Bodner et al., 2012; Deon et al., 2015).

Por último, la fenilcetonuria no solo afecta el sistema nervioso central, sino que también presenta comorbilidades con otros trastornos, como el TDAH (Thiel y Rapp, 2013) y el TEA (Enns et al., 2010). Estas comorbilidades pueden complicar el manejo clínico de los pacientes subrayando la necesidad de enfoques terapéuticos multidisciplinares.

En conclusión, la fenilcetonuria es un trastorno complejo que afecta a múltiples aspectos del cerebro y la función neurológica. Los avances en el entendimiento de los distintos mecanismos cerebrales y las técnicas de neuroimagen han permitido una mejor comprensión de su patogénesis, pero aún se requieren investigaciones adicionales para desarrollar tratamientos más efectivos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

4. Alteraciones neuropsicológicas en la Fenilcetonuria

4.1. Introducción

En la fenilcetonuria, la deficiencia de PAH genera altos niveles de fenilalanina en sangre y esto resulta tóxico para el cerebro, con lo cual, si esta enfermedad no es tratada de manera temprana con una dieta baja en fenilalanina y complementada con aminoácidos, puede derivar en problemas cognitivos severos y retraso en el aspecto psicomotor (Feldmann et al., 2019).

Como se ha mencionado en el capítulo anterior, en ocasiones, aunque haya un tratamiento desde el diagnóstico temprano, hay pacientes jóvenes que muestran alteraciones a nivel cognitivo y anomalías en la sustancia blanca (Abgottspon et al., 2022; Brumm y Grant, 2010). Igualmente, adultos que han seguido una dieta durante mucho tiempo y deciden frenarla, años después han demostrado un deterioro neurológico y al reinsertar nuevamente la dieta baja en fenilalanina, se produce una mejoría a nivel cognitivo (Grosse, 2010). Asimismo, suelen presentar alteraciones del estado de ánimo y ansiedad (Bilder et al., 2022).

Aunque la mayoría de los adultos tratados de manera temprana se desempeñan dentro del rango normal, su rendimiento cognitivo ha demostrado ser significativamente más bajo que el de los grupos controles (Romani et al., 2019). Aquellos dominios cognitivos más afectados en la fenilcetonuria tratada de manera precoz son las funciones ejecutivas (Huijbregts et al., 2002; Leuzzi et al., 2014; Palermo et al., 2017), memoria de trabajo (Aitkenhead et al., 2021; Ashe et al., 2019; Christ et al., 2010; Hofman et al., 2018), el control inhibitorio (Jahja et al., 2017; Sundermann et al., 2020), velocidad de procesamiento (Aitkenhead et al., 2021; Feldmann et al., 2002; Feldmann et al., 2005; Palermo et al., 2017) y atención (Hofman et al., 2018; Jahja et al., 2017; Palermo et al., 2017).

Asimismo, también se ha visto un deterioro en el cociente intelectual (Jahja et al., 2017). En otros estudios, encuentran igualmente que, adultos con fenilcetonuria tratados de manera temprana, obtienen puntuaciones por debajo del grupo control (Feldmann et al., 2019, Palermo et al., 2017; Romani et al., 2017; Waisbren et al., 2007).

Por otro lado, Pinheiro de Oliveira et al. (2016) han demostrado que existe una correlación entre la calidad del control metabólico y el resultado a nivel cognitivo, pero al mismo tiempo, sugirieron que no existía una diferencia significativa en el rendimiento neuropsicológico entre aquellos pacientes con fenilcetonuria que siguieron una dieta estricta en la primera década de vida, en comparación con aquellos que no la siguieron.

4.2. Patogénesis de la disfunción cognitiva en la fenilcetonuria

En la patogénesis de la fenilcetonuria, el transporte de los aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica es considerada como uno de los factores significativos debido a dos razones principales. La primera, porque la sintomatología de la fenilcetonuria, casi en su totalidad, está relacionada con el funcionamiento cerebral y la segunda, porque las personas con fenilcetonuria que han sido tratadas tienen las mismas características bioquímicas que aquellos que no han sido tratados, pero con una inteligencia dentro del rango normal (Groot et al., 2010; van Spronsen et al., 2009). El transporte de los aminoácidos de la sangre hasta el cerebro es un proceso dinámico, que viene a ser facilitado por nueve aminoácidos principales, en donde cada uno se une a un conjunto específico de aminoácidos (Groot et al., 2010; Smith., 2000). Existe el transportador de aminoácidos neutros tipo 1 (LAT1) (Antenor-Dorsey., et al 2013), el cual se une de manera selectiva a los LNAAs (aminoácidos grandes neutros) que son la treonina, triptófano, vasoleina, isoleucina, leucina, tirosina, histidina y fenilalanina, y, en el que dicha unión es un proceso competitivo (Berguig et al., 2019; Hofman et al., 2018).

En cuanto a las concentraciones fisiológicas de LNAAs, el transportador LAT1, se encuentra saturado completamente, pues tiene distintas afinidades para cada LNAA, en donde fenilalanina tiene la afinidad más baja. Esto provoca una unión mucho más fuerte al transportador LAT1 que otros LNAAs (Smith, 2000). Debido a esto, las concentraciones elevadas de fenilalanina en sangre en la fenilcetonuria aumentan de manera notable la absorción de ésta, reduciendo la absorción de otros LNAAs por medio de dos mecanismos principales: el primero, es que la captación de aquellos LNAAs sin fenilalanina en el cerebro se reduce, pues existe una inhibición; el segundo, es que aumenta la exportación de los LNAAs sin fenilalanina del cerebro a cambio de sangre con niveles de fenilalanina altos. Este es un proceso que continúa hasta que se llega a cierto equilibrio en donde la fenilalanina se transporta de manera continua a través de la barrera hematoencefálica (Groot et al., 2010; Hofman et al., 2018; Landvogt et al., 2008).

En esta línea, se ha planteado también la hipótesis de que no son las concentraciones elevadas de fenilalanina en el cerebro el principal mecanismo fisiopatológico de la disfunción cognitiva en la fenilcetonuria, sino las concentraciones reducidas de los LNAA sin fenilalanina (Groot et al., 2010). Como menciona van Spronsen et al. (2009), las altas concentraciones de fenilalanina en plasma están intrínsecamente relacionadas con bajas concentraciones de LNAAs, y la disminución de estas resulta en una síntesis insuficiente de dopamina y serotonina. Asimismo, en el líquido cefalorraquídeo y en el cerebro de personas con fenilcetonuria que han sido tratadas y las que no, las concentraciones de neurotransmisores están disminuidas.

Se sabe que la síntesis de proteínas cerebrales es esencial para el desarrollo y funcionamiento del cerebro, por ejemplo, la mielina, que frecuentemente se encuentra alterada en la fenilcetonuria (van Spronsen et al., 2009). La síntesis de proteína básica de mielina se ve afectada si uno de los aminoácidos esenciales es deficiente. Con lo cual, las bajas concentraciones

de cualquier LNAA resultan no solo en cantidades reducidas de mielina sino también en cantidades bajas de otras proteínas, incluyendo enzimas cerebrales como las ya mencionadas, tirosina y triptófano hidroxilasa, HMG-CoA reductasa y piruvato quinasa, así como proteínas receptoras cerebrales como el receptor de glutamato. Las reducciones en varias proteínas pueden resultar en una disminución de la plasticidad sináptica, así como en una disminución del crecimiento axonal. Aunque las relaciones entre estos procesos y la disfunción mental no se han investigado intensamente en la fenilcetonuria, se sabe que existen anomalías (Johnston et al, 2004).

4.3. Pacientes con fenilcetonuria sin tratamiento y sin déficit cognitivo

Antes de que el cribado neonatal fuese introducido, se notificó que el 87.6 % de los pacientes con fenilcetonuria no tratados tenían un cociente intelectual inferior a 40, y que solo el 0.6 % tenía un cociente intelectual casi normal (>80) (Klaassen et al. 2021; Knox, 1960).

La fenilcetonuria es una patología metabólica que representa el paradigma de una enfermedad hereditaria que se puede tratar mediante la implementación de una dieta baja en fenilalanina y el uso del tratamiento con BH4 (diclorhidrato de sapropterina), las cuales han permitido a los pacientes con fenilcetonuria lograr un desarrollo cognitivo normal (Klaassen et al., 2021).

Actualmente es poco frecuente encontrar pacientes con fenilcetonuria no tratados en la práctica clínica habitual, puesto que la mayoría de los países en el mundo han incluido a la fenilcetonuria en el cribado neonatal. Sin embargo, se pueden hallar en aquellos pacientes que nacieron antes de que diera comienzo el cribado de fenilcetonuria, o en aquellos pacientes que se perdieron durante el seguimiento y/o tuvieron una dieta mal controlada o introducida tardíamente (Klaassen et al., 2021; van Vliet et al., 2018).

En los últimos años, se han detectado informes sobre personas con mutaciones en el gen PAH que causan enfermedades, pero que no reciben tratamiento y, sin embargo, muestran un desarrollo cognitivo casi dentro de la media (van Vliet et al., 2018).

En un estudio realizado por Klaassen et al. (2021), buscaron variables en común en cuatro pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria clásica, no tratados a lo largo de su vida y con resultados cognitivos casi normales. Notaron que, aunque los cuatro sujetos no tenían una sola variante o incluso variantes en genes únicos en común, tres de ellos tenían variantes en el gen VPS13A y en tres genes de la misma familia, que comprende los genes SHANK1, SHANK2 y SHANK3. El gen VPS13A codifica una proteína de membrana periférica que está asociada con múltiples orgánulos e influye en la morfología mitocondrial y la motilidad de las gotitas de lípidos, por lo que no parece un fuerte candidato a gen modificador de la fenilcetonuria (Yeshaw et al., 2019).

Debido a estos hallazgos, se han sugerido dos hipótesis que podrían explicar la funcionalidad cerebral asociada a la fenilalanina alta. La primera es la variabilidad interindividual a nivel de la barrera hematoencefálica, la cual disminuye el transporte de fenilalanina al cerebro, como la variante rs113883650 en el LAT1 (SLC7A5). La segunda es que existe un mecanismo de escape en una de las vías metabólicas (van Vliet et al., 2018). Por su parte, Klaassen et al. (2021) propusieron un tercer mecanismo hipotético que tiene en cuenta la complejidad de la ramificación dendrítica y el número de conexiones sinápticas para la resiliencia del cerebro, lo que sugiere además que estos tres mecanismos no se excluyen entre sí. Por lo tanto, se plantea que las variantes en los genes SHANK junto con la ausencia de la variante rs113883650 en LAT1 (SLC7A5) en los cuatro pacientes del estudio de Klaassen et al. (2021), pueden en conjunto brindar protección contra los déficits cognitivos.

La identificación de factores genéticos que podrían tener un efecto modificador protector sobre la disfunción cognitiva de los pacientes con fenilcetonuria tendrá un impacto no solo para la práctica clínica a través de las implicaciones de nuevas estrategias para el tratamiento individualizado de los pacientes con fenilcetonuria, sino que también contribuirá a resolver y revelar el mecanismo por el cual la fenilalanina daña el cerebro.

4.4. Evaluación neuropsicológica en fenilcetonuria

Los estudios existentes suelen utilizar una amplia variedad de pruebas cognitivas, abarcando una variedad de dominios cognitivos. La evaluación neuropsicológica desempeña un papel crucial en el manejo integral de la fenilcetonuria ya que permite comprender en profundidad el impacto de esta patología en las funciones cognitivas y conductuales de los individuos afectados. A través de pruebas específicas, se analizan aspectos como el funcionamiento ejecutivo, la memoria, la atención y otras habilidades cognitivas, proporcionando información valiosa para diseñar intervenciones personalizadas y evaluar la eficacia del tratamiento en la optimización del desarrollo neuropsicológico (Anderson et al., 2007; Gassió et al., 2010; González et al., 2016; Hofman et al., 2018; Whiteside et al., 2016).

Los instrumentos utilizados para evaluar la atención, las funciones ejecutivas, la memoria y otras habilidades cognitivas han revelado deficiencias específicas asociadas con la fenilcetonuria, lo que subraya la importancia de una intervención temprana y continua para mitigar el deterioro neuropsicológico. Además, la evaluación neuropsicológica no solo es crucial para la atención clínica individualizada, sino que también contribuye al avance del conocimiento sobre los mecanismos subyacentes de la enfermedad, impulsando así el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

4.5. Procesos cognitivos afectados en la fenilcetonuria

Como se ha mencionado, son varios los procesos cognitivos afectados en la fenilcetonuria, sobre todo al comparar a esta población con grupos controles sanos. A continuación, se presentan los principales hallazgos y metodologías empleadas para evaluar ciertos dominios cognitivos como lo son: cociente intelectual, atención, velocidad de procesamiento, fluidez verbal, lenguaje, memoria, funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas y cognición social.

4.5.1. Cociente intelectual (CI)

El cociente intelectual (CI) es una medida numérica que representa la capacidad intelectual de una persona en relación con la población general. Se calcula a partir de pruebas estandarizadas diseñadas para evaluar habilidades cognitivas como razonamiento lógico, comprensión verbal, memoria y velocidad de procesamiento. El CI se utiliza como una estimación de la inteligencia de un individuo y puede proporcionar información útil en diversos contextos, como la educación, la psicología clínica y la investigación (Kaufman y Lichtenberger, 2006). Cuando la fenilcetonuria no es tratada, usualmente produce una discapacidad intelectual profunda, mientras que existen déficits cognitivos más sutiles en individuos que fueron tratados de manera temprana y continua. Al realizar una revisión de la literatura, Ashe et al. (2019) y Brumm y Grant. (2010) encontraron que el funcionamiento intelectual en la fenilcetonuria, aunque se encuentre dentro del rango promedio cuando se trata de manera temprana y de manera continuada, puede, aun así, ser inferior al de pacientes sanos.

Al mismo tiempo, Weglage et al. (2013) en su estudio longitudinal demostraron que las puntuaciones de CI fueron significativamente más bajas en las personas con fenilcetonuria en comparación con los controles. Asimismo, los CI se correlacionaron significativamente con los niveles de fenilalanina en sangre durante la infancia y la adolescencia, además de que los niveles

de fenilalanina también habían sido más altos en los años de la adolescencia de los pacientes adultos mayores, lo que sugiere una relajación temprana de la dieta recomendada cuando los pacientes mayores eran adolescentes.

Finalmente, tanto McPheeters et al. (2012) como Waisbren et al. (2007), encontraron en sus estudios de metaanálisis que las concentraciones de fenilalanina en sangre y el CI en poblaciones pediátricas se correlacionan de manera significativa. Asimismo, DeRoche y Welsh (2008) también encontraron diferencias entre los individuos con fenilcetonuria tratados de manera temprana y los controles sanos en esta variable.

4.5.2. Atención

Este es un proceso cognitivo complejo que implica la capacidad de enfocar y concentrarse en estímulos específicos, mientras se suprimen otros. Este proceso permite seleccionar y procesar información relevante del entorno, lo que facilita la percepción, el aprendizaje y la toma de decisiones (Posner y Petersen, 2012).

El dominio de atención ha sido uno de los aspectos más notables de las secuelas neurocognitivas notificadas en adultos con fenilcetonuria (Bilder et al., 2022), específicamente en atención sostenida, manifestando tiempos de reacción prolongados y una alta variabilidad de estos cuando hay altos niveles de fenilalanina de manera recurrente. Esto hace que mientras más fluctúa el rendimiento de la persona, menos capaz es de mantener un patrón de respuesta regular (Feldmann et al., 2024; Huijbregts et al., 2002). Asimismo, se ha demostrado que, en la fenilcetonuria, en las medidas de atención, los resultados son inferiores a los grupos control sanos (Channon et al., 2005; Channon et al., 2007; Gassió et al., 2007; Palermo et al., 2017). Sin embargo, se ha reportado que, aunque el grupo de fenilcetonuria era más lento, no era menos preciso que los controles (Channon et al., 2007; Palermo et al., 2017).

Por otro lado, Channon et al. (2007) observaron que el grupo con fenilcetonuria sin dieta cometió más errores en este dominio que aquellos con dieta, mientras que Romani et al. (2017) encontraron que aquellos adultos con fenilcetonuria y con niveles bajos de fenilalanina, superaban de manera significativa al grupo de adultos con fenilcetonuria con niveles altos de fenilalanina en sangre.

Existe también una correlación significativa con el control metabólico durante la infancia (Brumm et al., 2004; Channon et al., 2007; Romani et al., 2017), durante la edad adulta (Channon et al., 2005; Romani et al., 2018) y a lo largo de la vida (Romani et al., 2017), en donde la mayoría sugieren que niveles más bajos de fenilalanina se asocian a mejor desempeño en tareas que miden la atención. Los pacientes con fenilcetonuria y niveles de fenilalanina recurrentes bajos (entre 360 – 420μmol/l) y buen control, desempeñaron tan bien como los controles las tareas de atención a largo plazo (Huijbregts et al., 2002).

4.5.3. Velocidad de procesamiento

La velocidad de procesamiento se refiere a la rapidez con la que una persona puede percibir, comprender y responder a la información. Este proceso abarca una variedad de tareas mentales, desde el reconocimiento de estímulos hasta la ejecución de respuestas motoras (Bastian et al., 2022). Es importante tener en cuenta que el desempeño de las personas con fenilcetonuria que tienen deficiencias en este dominio puede verse afectado en múltiples entornos, como lo son la escuela, el hogar y el trabajo (Janzen y Nguyen, 2010). En ocasiones, se ha sugerido que los déficits a nivel neuropsicológico que presentan los adultos con fenilcetonuria tratados de manera temprana pueden deberse a un déficit en cómo procesan la información, específicamente en la velocidad de procesamiento. Romani et al. (2018) sugiere que personas con esta patología no sufren de un déficit global en dicho dominio, sino que la reducción de la velocidad de desempeño

en diferentes dominios cognitivos pueden ser el resultado de procesos ejecutivos de toma de decisiones más lentos e incluso más cautelosos.

En personas con fenilcetonuria que han interrumpido el tratamiento dietético, se observó un déficit en la velocidad de procesamiento en comparación con adultos sanos (Dawson et al., 2011; Moyle et al., 2007). Asimismo, Brumm et al. (2004) reportaron que aquellas personas con niveles altos de fenilalanina de manera recurrente fueron significativamente más lentas que aquellas con niveles de fenilalanina bajos recurrentemente, al mismo tiempo que revelaron que la velocidad de procesamiento en esta población, medida por la Prueba Trail-Making Parte A, se asoció con anormalidades en la sustancia blanca, pero no con los niveles actuales de fenilalanina.

Otros investigadores también han identificado relaciones negativas significativas entre la fenilalanina y la velocidad de procesamiento (Janos et al., 2012), no obstante, los resultados no fueron los mismos en el estudio de Anderson et al. (2004), Bartus et al. (2018) y Mazzocco et al. (1994), quienes reportaron una velocidad de procesamiento de los pacientes con fenilcetonuria comparable a los controles sanos.

4.5.4. Fluidez verbal

La valoración de la fluidez verbal evalúa la velocidad de respuesta, velocidad y facilidad del sujeto para la producción verbal, el lenguaje, estrategias de búsqueda y memoria a corto y largo plazo (Ruff et al., 1997). Consiste en la capacidad de generar y producir oralmente palabras dentro de un tiempo determinado, requiriendo así que el sujeto genere de forma rápida respuestas que encajen en una categoría o campo semántico específico (fluidez verbal semántica) (Hofman et al., 2018) o a partir de una determinada letra (De Felice et al., 2018). Implica funciones prefrontales y frontales, pues requiere procesos estratégicos para buscar el léxico (Leggio et al.,

2000) (fluidez verbal fonológica) y se localiza más en la corteza temporal anterior izquierda, en donde las representaciones se clasifican según el significado (Pihlajamki et al., 2000).

En la fenilcetonuria, algunos estudios (Brumm et al., 2004; Channon et al., 2005) indican que la fluidez verbal fonológica suele estar deteriorada. Otros estudios refieren déficit en la fluidez verbal semántica (Brumm et al., 2004; Palermo et al., 2017), mientras que Moyle et al. (2007) no refirieron deficiencias en ninguna de las dos categorías manifestando que no existe evidencia clara de que exista una asociación entre el control metabólico y la habilidad de fluidez verbal en personas con fenilcetonuria tratadas tempranamente.

4.5.5. Lenguaje

El lenguaje es un sistema complejo de comunicación humana que utiliza símbolos, sonidos y gestos para expresar pensamientos, emociones, y conceptos. Este sistema incluye componentes como la sintaxis (estructura de las oraciones), la semántica (significado de las palabras), la fonología (sonidos del lenguaje), y la pragmática (uso del lenguaje en contextos sociales) (Hickock y Small, 2015). Dentro del dominio del lenguaje, las deficiencias se pueden dividir en dos grupos, por un lado, deficiencias en el lenguaje receptivo en donde se presentan dificultades para poder comprender materiales orales y escritos, por ejemplo, para seguir instrucciones con muchos pasos a seguir o con una sintaxis compleja. Por otro lado, problemas en el lenguaje expresivo, en donde el vocabulario puede ser limitado y con frecuencia ocurren errores simples en la comunicación (De Felice et al., 2018; Janzen y Nguyen, 2010).

En cuanto a este dominio en la fenilcetonuria, algunos estudios encontraron deficiencias ortográficas (Chang et al., 2000; Faust et al., 1987; Fishler et al., 1987). Por el contrario, Brumm et al. (2004) y Palermo et al. (2017), no encontraron deficiencias ni observaron problemas en las habilidades básicas del lenguaje ni en ortografía, lo que sugiere que un déficit en este aspecto

puede reflejar un retraso en el desarrollo, en lugar de un problema permanente relacionado con la condición.

Con respecto a la lectura, los estudios generalmente no han informado resultados separados para la precisión y la velocidad. Palermo et al. (2017), en su estudio, reportaron una reducción en la velocidad, pero una buena precisión. Esto se ha interpretado como un retraso fijo en dar una respuesta combinado con dificultades en la asignación de atención en serie, lo que crea problemas especialmente en la lectura de palabras largas (Romani et al., 2017). Sin embargo, Azen et al., (1996), Faust et al. (1987) y Palermo et al. (2017) sí encontraron alteraciones en este aspecto.

Por otro lado, se han encontrado resultados significativos en las pruebas de razonamiento lingüístico (Brumm et al., 2004; Palermo et al., 2017). En cuanto a la comprensión y el lenguaje receptivo, no se encontraron deficiencias significativas (Brumm et al., 2004; Faust et al., 1987; Ozanne et al., 1990; Zartler y Sassaman,1981).

La asociación entre el rendimiento del lenguaje y el control metabólico (niveles de fenilalanina), se investigó en pocos estudios, con resultados inconsistentes. Se refieren algunas correlaciones significativas con las medidas de precisión en niños tratados tardíamente, pero no en aquellos tratados tempranamente (Soleymani et al., 2015), ni tampoco en adultos (Brumm et al., 2004; Romani et al., 2017). De manera similar, para la comprensión, un nivel alto de fenilalanina se asoció con un peor rendimiento solo en grupos de niños tratados tardíamente (Soleymani et al., 2015), mientras que no se informó una asociación significativa en adultos (Brumm et al., 2004). Sin embargo, se ha encontrado una correlación significativa entre tareas de lenguaje hablado y fluctuaciones en fenilalanina, no así entre medidas metabólicas y el desempeño en tareas que evalúan el lenguaje ortográfico (Romani et al., 2017).

4.5.6. Memoria

La memoria es una función cognitiva compleja que permite a los individuos codificar, almacenar y recuperar información a lo largo del tiempo. Esta capacidad es esencial para el aprendizaje y la adaptación, ya que nos permite utilizar experiencias pasadas para influir en comportamientos y decisiones futuras (Mujawar et al., 2021). En relación con la memoria en la fenilcetonuria, existe discrepancia entre diferentes estudios, la cual parece estar relacionada con el tipo de tarea, específicamente si se administran tareas en las que es posible organizar las palabras a recordar en categorías semánticas. Los estudios que han utilizado tareas que comprenden palabras no relacionadas que no son categorizables han encontrado en gran medida que el aprendizaje y la memoria están intactos en personas con fenilcetonuria (Gassió et al., 2005; Griffiths et al., 1997; Smith et al., 2000). Por el contrario, los estudios que han utilizado tareas que comprenden palabras relacionadas que son categorizables han identificado problemas de aprendizaje y memoria (Antshel y Waisbren, 2003; Brumm et al., 2004; White et al., 2001), con lo cual, dado que las habilidades ejecutivas están comúnmente deterioradas en la fenilcetonuria, es de esperar que las puntuaciones en memoria sean más bajas cuando se requiere un procesamiento estratégico para un rendimiento óptimo.

Estudios sugieren que en la fenilcetonuria se han obtenido más errores en tareas mnésicas comparativamente al grupo control (Bartus et al., 2018; Bik-Multanowski et al., 2011; Channon et al., 2005; Jahja et al., 2017; Palermo et al., 2017). Por su parte, Abgottspon et al. (2022) sugirieron que en la fenilcetonuria se muestra de manera significativa poca precisión en tareas de memoria, aunque el tiempo de reacción es comparable a controles. Estos resultados son apoyados por otros estudios que hacen alusión a un rendimiento reducido de memoria de trabajo en la fenilcetonuria (Aitkenhead et al., 2021; Ashe et al., 2019; Hofman et al., 2018).

En lo que respecta a la correlación entre la memoria de trabajo y el control metabólico, Channon et al. (2005) reportaron un bajo rendimiento en tareas de memoria cuando los pacientes con fenilcetonuria presentaban niveles de fenilalanina altos de manera recurrente. Por otro lado, debido a que las personas con fenilcetonuria pueden presentar dificultades de aprendizaje y de memoria, particularmente cuando se necesitan estrategias cognitivas de orden superior, es importante desarrollar estrategias para facilitar el aprendizaje de la vida cotidiana, por ejemplo, dividiendo la información compleja en unidades más manejables, o bien, hacer listas, usar un cuaderno de memoria o un planificador diario (Janzen y Nguyen 2010).

4.5.7. Funciones visuoespaciales

Las funciones visuoespaciales son habilidades cognitivas que permiten a los individuos percibir, interpretar y manipular información visual y espacial del entorno. Estas funciones son esenciales para tareas cotidianas como reconocer caras y objetos, orientarse en el espacio, dibujar y construir cosas, y realizar movimientos dirigidos con precisión. Asimismo, incluyen procesos como la percepción de la forma y el tamaño, la comprensión de las relaciones espaciales entre objetos y la capacidad de moverse eficazmente dentro del entorno (Clocksin et al., 2023).

Los déficits en este dominio cognitivo están relacionados con una hipofunción del córtex cingulado posterior, lesiones en las áreas receptoras secundarias al tálamo y áreas temporo-occipitales (Trepp et al., 2020). En la fenilcetonuria, se ha informado acerca de deficiencias en tareas que miden dicha función, tanto en pacientes con dieta, como en pacientes sin dieta (Palermo et al., 2017; Ris et al., 1994), así como también una existente asociación entre este dominio y la calidad del control metabólico a lo largo de los años (Palermo et al., 2017).

4.5.8. Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas son facultades esenciales para inhibir respuestas inapropiadas y establecer metas (Álvarez y Emory, 2006), que abarcan aquellos procesos cognitivos que subyacen en el comportamiento dirigido a un objetivo y son guiados por la actividad dentro de la corteza prefrontal (Best y Miller, 2010). El deterioro en las mismas afecta la vida diaria al interferir con la capacidad de realizar tareas cognitivas básicas como la concentración, la planificación, la inhibición y el control de los impulsos. Estas tareas desempeñan un papel fundamental en el cumplimiento de las responsabilidades de la edad adulta, como adquirir o mantener un empleo, administrar el dinero y conducir (Bilder et al., 2016; Trimarco et al., 2020).

Los déficits en las funciones ejecutivas normalmente se manifiestan como alteraciones específicas de este trastorno dadas las consecuencias neuroquímicas únicas de la mutación genética característica de la fenilcetonuria. Como se describió anteriormente, la mutación en el gen PAH restringe la hidroxilación de fenilalanina, lo que finalmente limita la disponibilidad de dopamina en todo el cerebro (Curtius et al., 1972; DeRoche y Welsh, 2008; Krause, et al., 1986). La sensibilidad particular de los receptores dopaminérgicos corticales prefrontales a estas alteraciones puede conducir razonablemente a secuelas neuropsicológicas específicas de las funciones ejecutivas (Chiodo et al., 1984). Por ello, se han demostrado deficiencias en el rendimiento de las tareas que involucran a las funciones ejecutivas (Brumm et a., 2004), al mismo tiempo que se ha reportado que las personas sanas estuvieron por encima del grupo con fenilcetonuria en medidas de resolución de problemas y estrategias (Bartus et al., 2018). Sin embargo, los resultados mostrados por De Felice et al. (2018) sugieren que en las funciones ejecutivas no mostraron alteraciones en el control inhibitorio, pero sí en las tareas relacionadas

con razonamiento, flexibilidad y control, la planificación, el cambio y la supervisión (Christ et al., 2010; Moyle et al., 2007; Romani et al., 2017).

Por otro lado, se ha demostrado una relación entre el control metabólico a lo largo de la vida y las funciones ejecutivas, en donde a mejor control metabólico durante la adolescencia, mejor desempeño en este dominio durante la adultez (Nardecchia et al., 2015; Romani et al., 2017).

4.5.9. Cognición social

La cognición social es aquella función que implica todos los procesos mentales que subyacen a las interacciones sociales y comprende la capacidad de percibir, interpretar y responder adecuadamente a las señales sociales, incluidas las habilidades para reconocer rostros e identificar emociones (Jahja et al., 2016). En la fenilcetonuria no se encontraron asociaciones significativas entre los resultados de cognición social y las medidas del control metabólico (Hofman et al., 2018). Sin embargo, se cree que las deficiencias de serotonina tienen un efecto más general que la deficiencia de dopamina (Anderson et al., 2007) y pueden provocar una disfunción psicosocial en lugar de un deterioro de la función cognitiva (Pietz et al 1998; Welsh et al 1990).

4.6. Alteraciones del comportamiento y psicoemocionales

En la fenilcetonuria es importante poner el foco en las habilidades cognitivas ejecutivas y sociales más complejas, especialmente en adolescentes y adultos, ya que son más propensos a tener dietas poco controladas o que incluso dejen de seguir una dieta baja en fenilalanina por completo y más, teniendo en cuenta que las demandas sociales se vuelven más complejas cuando las personas envejecen (Jahja et al., 2013). Por otro lado, no solo los aspectos cognitivos se han visto afectados en la fenilcetonuria, sino que estudios previos reportaron problemas psicológicos

en pacientes con esta patología de diferentes edades, diagnosticados y tratados tempranamente (Clacy et al., 2014; Koch et al., 2002; Thiele et al., 2021).

Estudios han reportado que los pacientes con fenilcetonuria presentan problemas conductuales especialmente de internalización, como depresión, ansiedad, mala imagen de sí mismos y cambios de humor (Anjema et al., 2011; Jahja et al., 2013; Smith et al. 2000; Weglage et al., 2000). Es importante mencionar que el funcionamiento social y la salud mental están fuertemente relacionados con las habilidades cognitivas ejecutivas y sociales (Catroppa y Anderson, 2008), por lo que parece razonable esperar que los déficits en estos dominios influyan en el funcionamiento social en los pacientes con fenilcetonuria. En los problemas conductuales de internalización, los pacientes adultos con fenilcetonuria presentaron más alteración que los controles adultos, y también puntuaron más alto en problemas de personalidad por evitación. Además, los adultos con fenilcetonuria reportaron más problemas con las relaciones y el autocuidado (Jahja et al., 2013).

Por otro lado, algunos estudios han informado que los adultos con fenilcetonuria tienen mayores dificultades sociales e interpersonales, así como también menos probabilidades de alcanzar hitos como el matrimonio y la paternidad (Aitkenhead et al., 2021; Bilder et al., 2017; Jahja et al., 2016). Sin embargo, otros autores como Bosch et al. (2009), Mutze et al. (2016) y Nuoffer et al. (2014) no refieren dificultades en estas áreas. Asimismo, en estudios más recientes se han demostrado resultados psicosociales positivos a largo plazo, especialmente en dominios relacionados con el funcionamiento ocupacional, emocional y social, lo cual confirma que el cribado neonatal y tratamiento precoz, son necesarios (Aitkenhead et al., 2021).

Aunque los pacientes tratados tempranamente pueden estar significativamente protegidos del impacto principal de la hiperfenilalaninemia grave, los efectos de los niveles elevados de

fenilalanina en la producción de neurotransmisores persisten, lo que puede afectar el estado de ánimo (Altman et al., 2021). Algunos de los factores que están impactando en la salud mental de personas con fenilcetonuria, se relacionan con los problemas de tener una condición rara, que requiere una dieta inusual y altamente restrictiva, y el estrés intrafamiliar y otras tensiones sociales que implica (Ford et al., 2018; Lord et al., 2005).

Es de esperar que una enfermedad crónica generalmente se asocia con un mayor riesgo de deterioro psicológico (Thiele et al., 2021); por ejemplo, los niños y adolescentes con enfermedades crónicas suelen sufrir con más frecuencia depresión, trastornos de ansiedad y funcionamiento emocional o conductual alterado (Hysing et al., 2009; Oeseburg et al., 2010). En pacientes con fenilcetonuria, una baja autoestima, problemas de atención, falta de autonomía, un estado de ánimo depresivo y la ansiedad general se presentan con mayor frecuencia en comparación con población sana (Ashe et al., 2019; Burton et al., 2013; Thiele et al., 2021).

Es importante recordar que ante lo mencionado y las dificultades que pueden aparecer en personas con diagnóstico de fenilcetonuria, estos pacientes suelen requerir tratamiento crónico, lo cual solo se puede lograr con un buen control metabólico a largo plazo mediante una continua adherencia a la terapia. El control metabólico deficiente tiene un impacto negativo en el bienestar psicológico y en ocasiones, un resultado neuropsiquiátrico. Los problemas psiquiátricos, a su vez, pueden conducir a una peor adherencia a la terapia y empeorar el control metabólico. Por lo tanto, la evaluación de la salud psicológica de los pacientes con fenilcetonuria es de gran importancia (Hood et al., 2015; ten Hoedt et al., 2011).

4.7. Implicaciones en la calidad de vida

La calidad de vida es un concepto multidimensional que abarca el bienestar físico, mental, emocional y social de un individuo. Se refiere a la percepción que tiene una persona de su posición

en la vida, en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en los que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones. La calidad de vida incluye factores como la salud, el nivel de independencia, las relaciones sociales, las creencias personales y la relación con el entorno (Phyo et al., 2020).

En la población con fenilcetonuria, destacan los estudios de Singh et al. (2014) y Durham-Shearer et al. (2008), los cuales no mostraron asociaciones entre el conocimiento de lo que es la fenilcetonuria y la adherencia a la dieta, sin embargo, sí encontraron una percepción de barreras para el tratamiento que afectan los niveles de fenilalanina. Otro estudio realizado en 218 personas con fenilcetonuria 110 cuidadores, no encontró correlación entre el conocimiento sobre la patología hacia la misma y las actitudes (Witalis et al., 2017). Sin embargo, otros estudios que analizaron a cuidadores de menores con fenilcetonuria reportaron que el conocimiento de la fenilcetonuria y el manejo dietético se correlacionan con las concentraciones de fenilalanina en la sangre de dichos menores (Firman et al., 2022; MacDonald et al., 2008).

La calidad de vida relacionada con la salud de las personas con fenilcetonuria puede verse afectada por los síntomas asociados con los niveles elevados de fenilalanina, así como por las restricciones en la dieta. Seguir una dieta restringida significa que las personas con fenilcetonuria dedican más tiempo a planificar las actividades diarias como lo puede ser el preparar comidas especiales, los suplementos médicos, la medicación si aplica, y pueden tener más dificultades para socializar con amigos y familiares (Firman et al., 2022).

4.8. Conclusiones

El rendimiento cognitivo se ha encontrado alterado en la fenilcetonuria, comparado con controles sanos y datos normativos, específicamente en tareas de memoria de trabajo, atención, y velocidad de procesamiento. Por otro lado, existen también evidencia de déficits en la capacidad

atencional, lenguaje complejo, funciones ejecutivas, fluidez verbal y control inhibitorio. Específicamente en funciones ejecutivas, suele haber un déficit más marcado, concretamente en tareas con mayor carga cognitiva como lo son el razonamiento, la planificación y la flexibilidad cognitiva (Hofman et al., 2018).

Por otro lado, en cuanto al curso evolutivo, el rendimiento cognitivo general en adultos se mantiene estable e incluso obtuvo mejorías durante ciertos periodos de tiempo a pesar de aumentos en fenilalanina, lo cual podría deberse a una adecuada adherencia al tratamiento durante y después de la infancia (Nardecchia et al., 2015; Weglage et al., 2013).

Un diagnóstico temprano y un tratamiento precoz, no solamente durante la infancia que es el momento crucial para el desarrollo cerebral, sino a lo largo de la adolescencia y la adultez, es necesario para un adecuado y correcto rendimiento cognitivo. Al mismo tiempo que el mantener los niveles de fenilalanina dentro de los rangos normales, evitando fluctuaciones que puedan afectar a dichas funciones cognitivas para poder de esta manera, tener un mejor rendimiento psicosocial, una estabilidad psicoemocional y mayor calidad de vida.

Parte 2. Investigación Empírica

5. Justificación, objetivos e hipótesis

5.1. Justificación

Después de la revisión teórica de los conceptos fundamentales expuestos en la presente tesis, se pone de manifiesto una visión global de la enfermedad y se extraen algunas conclusiones que son pertinentes de cara a la justificación de la investigación.

El colectivo que ha participado en este estudio ha sido el de adultos con un diagnóstico de fenilcetonuria clásica. Esta enfermedad hereditaria es de tipo metabólico, y es una afección denominada como poco frecuente, la cual puede afectar al desarrollo cognitivo, comportamental y psicológico de la persona, viéndose afectada de manera general su calidad de vida (Ney, 2014). Dicha patología se debe a una deficiencia en la función de la enzima fenilalanina hidroxilasa PAH, dándose una acumulación de fenilalanina en sangre y tejidos (Blau et al., 2011), ya que, al estar afectados por esta enfermedad, no son capaces de transformar la fenilalanina en tirosina, generando neurotoxicidad (Rezvani, 2009).

En cuanto al tratamiento, el más eficaz es una dieta diaria en donde la cantidad de fenilalanina se limita y es controlada, pero no se elimina del todo, ya que es necesaria para la elaboración de tirosina y de proteínas estructurales indispensables (Vela-Amieva, 2011). Su restricción excesiva puede producir falla en el crecimiento, pérdida de peso, erupciones en la piel, anemia y discapacidad intelectual (Sánchez y Rodríguez-Ríos, 2012).

La literatura disponible hasta la fecha muestra que los pacientes afectados por fenilcetonuria presentan un riesgo de deficiencias neuropsicológicas, por lo que es necesario ampliar la investigación en estas variables, específicamente en población adulta, ya que la cantidad existente de estudios que evalúan el funcionamiento cognitivo en esta población es

limitada, y aún menos que estudien el papel del efecto de la dieta, y tomen en cuenta aspectos comportamentales y psicológicos.

Esta tesis persigue incrementar el conocimiento de cómo se ven afectados estos procesos cognitivos si no se mantiene una dieta adecuada y baja en fenilalanina, adquiriendo al mismo tiempo nuevos datos acerca de problemáticas asociadas a la fenilcetonuria, desde la perspectiva del aumento de calidad de vida de los afectados y posibilitando abordajes futuros de las consecuencias asociadas.

Por otro lado, la tecnología ha ofrecido la posibilidad de que participaran afectados que anteriormente no habían sido partícipes de un estudio como este debido a factores temporales, y a la dificultad de desplazamiento, ya que sus hospitales y/o centros de referencia muchas veces no están dentro de la misma comunidad autónoma, teniendo en cuenta que están dispersos geográficamente por todo el territorio español.

El objetivo de este proyecto es en análisis del perfil neuropsicológico asociado a la fenilcetonuria en población adulta a través de la aplicación de un protocolo de evaluación que permite valorar un amplio espectro de las variables neuropsicológicas, comportamentales, de calidad de vida y psicológicas, y comparar los resultados con los de un grupo homogéneo de controles sanos, utilizando la videoconferencia como herramienta de evaluación.

5.2. Objetivos

Tras la revisión de la literatura científica cabe plantearse los objetivos que se detallan a continuación.

5.2.1. Objetivo general

El objetivo general es analizar el rendimiento neurocognitivo de pacientes adultos con fenilcetonuria. Para ello, se ha seleccionado una muestra con diagnóstico de fenilcetonuria y se

han administrado pruebas para abarcar todas las áreas posibles como lo ha sido a nivel cognitivo, emocional, comportamental y de calidad de vida.

5.2.2. Objetivos específicos

Los objetivos específicos planteados en este proyecto son los siguientes:

5.2.2.1. Comparar el rendimiento cognitivo de un grupo de personas con diagnóstico de fenilcetonuria y un grupo de personas sanas homogéneas en edad, género y años de educación en los dominios de funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales, memoria, lenguaje, fluidez verbal, velocidad de procesamiento y atención.

5.2.2.2. Contrastar el estatus psicológico de un grupo de personas con fenilcetonuria y un grupo de personas sanas, específicamente respecto a la sintomatología depresiva.

5.2.2.3. Comparar la sintomatología comportamental disfuncional entre un grupo de personas con fenilcetonuria y un grupo de personas sanas, específicamente respecto a su atención, problemas de pensamiento, comportamiento agresivo, comportamiento desafiante, comportamiento retraído, pensamientos intrusivos, ansiedad y depresión.

5.2.2.4. Analizar los niveles de calidad de vida percibida por un grupo de personas con fenilcetonuria.

5.2.2.5. Valorar la relación entre el rendimiento cognitivo y los niveles de fenilalanina en un grupo de personas con fenilcetonuria.

5.2.2.6. Analizar la relación entre las variables psicológicas y aquellas relacionadas con la calidad de vida en un grupo de personas con fenilcetonuria.

5.2.2.7. Valorar la influencia de las variables clínicas propias del diagnóstico de fenilcetonuria en el rendimiento cognitivo de un grupo clínico.

5.3. Hipótesis

A partir de los objetivos planteados anteriormente, se pondrán a prueba las siguientes hipótesis:

H1: El rendimiento cognitivo del grupo clínico con fenilcetonuria diferirá del rendimiento manifestado por el grupo control sano, siendo más deficitario en el primero.

H2: El estatus psicológico, en concreto el nivel de sintomatología depresiva diferirá entre el grupo clínico y el grupo control sano, siendo más deficiente en el primero.

H3: El grupo clínico presentará diferencias significativas en cuanto a sintomatología comportamental disfuncional del grupo control, siendo más deficitaria en el primero.

H4: El nivel de calidad de vida percibida reportada por el grupo clínico se situará en rangos normales.

H5: Existirán diferencias entre el subgrupo clínico con niveles fuera de rango (>600μmol/l) y el subgrupo clínico con niveles de fenilalanina normativos (<600μmol/l) respecto a su rendimiento cognitivo y su estatus psicológico, siendo más deficitario en aquellos pacientes con >600μmol/l.

H6: Existirá una asociación significativa entre las variables psicológicas y aquellas relacionadas con la calidad de vida percibida en el grupo clínico.

H7: Las variables clínicas asociadas al diagnóstico, como los niveles de fenilalanina y la adherencia a la dieta, no influirán en el rendimiento cognitivo del grupo clínico.

6. Metodología

A continuación, se describen las características del diseño del estudio, participantes, variables e instrumentos y procedimiento.

6.1. Diseño

Se trata de un diseño de investigación no experimental, de corte transversal con una única medición, y de tipo comparativo entre dos grupos: uno compuesto por personas con diagnóstico de fenilcetonuria y un segundo grupo integrado por personas sanas.

6.2. Participantes

Para llevar a cabo este estudio se crearon dos grupos, el grupo clínico compuesto por personas adultas con fenilcetonuria (n = 20), y el grupo control compuesto por personas sanas (n = 20). El total de la muestra fue de 40 participantes siendo emparejados según su edad, género y años de educación.

En la presente investigación, el reclutamiento de la muestra abarcó varios hospitales dentro del marco del programa PKU Support, en distintas provincias del territorio español como el Hospital La Fe (Valencia), el Hospital Universitario Miguel de Servet (Zaragoza), y Hospital Clínico Universitario de Santiago (Galicia). Complementariamente, distintos participantes también se encontraban vinculados a la Asociación de Fenilcetonúricos de Madrid, Catalunya, Vizcaya, Valencia y Galicia, así como a la Federación Española de Enfermedades Raras.

El reclutamiento de los participantes se realizó tras la aceptación del consentimiento informado del estudio, en cumplimiento con los preceptos del comité de ética local de acuerdo con los estándares y directrices éticas propuestas en la Declaración de Helsinki de 1964 y de sus posteriores enmiendas. Asimismo, el estudio contó con la aprobación del comité de ética de la Universidad de Deusto (Ref: ETK-33/18-19) (Anexo 1).

Los participantes del grupo clínico fueron seleccionados según los siguientes criterios de inclusión: 1) ser mayor de edad; 2) aceptación del consentimiento informado y firma; 3) ser residente dentro del territorio español; 4) diagnóstico establecido de Fenilcetonuria confirmado por el médico especialista en metabolopatías; 5) disponibilidad de ordenador, cámara web, micrófono, altavoces y conexión a internet para poder participar en las sesiones de evaluación. Los criterios de exclusión fueron: 1) la presencia de alguna condición neurológica no secundaria al diagnóstico de fenilcetonuria; 2) presencia de alguna enfermedad psiquiátrica grave (p. ej., depresión mayor, esquizofrenia); 3) presencia de déficits sensoriales que impidieran la administración del protocolo de pruebas.

En lo que respecta al grupo control, se consideraron los siguientes criterios de inclusión: 1) ser mayor de edad; 2) aceptación del consentimiento informado y firma; 3) ser residente dentro del territorio español; 4) no tener ningún diagnóstico clínico; 5) disponibilidad de ordenador, cámara web, micrófono, altavoces y conexión a internet para poder participar en las sesiones de evaluación. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron: 1) presencia de déficits sensoriales que impidieran la administración del protocolo de pruebas.

Respecto a su distribución geográfica, la procedencia de los participantes del grupo clínico según comunidades autónomas fue la siguiente: Cataluña (n = 2), País Vasco (n = 1), Andalucía (n = 2), Comunidad Valenciana (n = 5), Comunidad de Madrid (n = 3), Galicia (n = 4) y Aragón (n = 3). Por otro lado, la procedencia de los participantes del grupo control es la siguiente: País Vasco (n = 13), Andalucía (n = 1), Cantabria (n = 1), Madrid (n = 3) y Asturias (n = 2).

6.3. Variables e instrumentos

Se describirán a continuación los instrumentos que fueron utilizados a lo largo de esta investigación, haciendo énfasis en los objetivos de medida de cada uno de ellos y en sus características principales.

a) Datos sociodemográficos y clínicos

Se administró una breve entrevista inicial dirigida tanto al grupo clínico de personas con fenilcetonuria como al grupo control. Recoge información acerca de la información sociodemográfica relevante, así como los datos clínicos específicos del grupo con fenilcetonuria.

b) Variables cognitivas

Las variables cognitivas son las medidas relacionadas con los procesos mentales y neurocognitivos objeto de evaluación. A continuación, se describe cada una de ellas.

Subpruebas de Dígitos Directos e Inversos de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-IV (**WAIS-IV).** La subprueba de Dígitos en Orden Directo de la WAIS-IV (Wechsler, 2012) evalúa la memoria, la codificación y el procesamiento auditivo. Se le presenta una serie de dígitos al evaluado, quien debe repetirlos en el mismo orden en que fueron presentados de manera oral. Cada tarea tiene ocho agrupaciones de ítems, dos series de dígitos y la longitud de la secuencia de dígitos aumenta de manera progresiva a lo largo de la prueba, lo que hace que haya una demanda creciente de una mayor capacidad de retención y reproducción auditiva. Por otro lado, la subprueba de Dígitos en Orden Inverso (Wechsler, 2012) es una evaluación diseñada para medir la capacidad de memoria de trabajo. El evaluado escucha una serie de números leídos de manera oral en un orden específico, y luego los debe de repetir en orden inverso. Comprende ocho agrupaciones de ítems, de dos series de dígitos cada uno, en donde la dificultad aumenta de manera gradual y progresiva. La puntuación se basa en la cantidad de

secuencias correctamente invertidas, ayudando a evaluar la capacidad del individuo para mantener y manipular la información, así como su capacidad atencional. La fiabilidad del alfa de Cronbach se sitúa en 0.90, lo cual indica una alta fiabilidad.

Subprueba de Matrices de la WAIS-IV. La subprueba Matrices WAIS-IV (Wechsler, 2012), evalúa el razonamiento, la planificación, organización perceptiva y resolución de problemas, pues se le pide al evaluado que extraiga las relaciones entre las características de los estímulos presentados, es decir, debe de seleccionar de entre cinco opciones posibles, la que completa de mejor manera la matriz. Los ítems abarcan desde completar patrones que son continuos, hasta la clasificación y el razonamiento serial.

Subprueba de Figuras Incompletas de la WAIS-IV. Esta es una subprueba de la WAIS-IV (Wechsler, 2012), en la que se le pide al evaluado que identifique cuál es el elemento clave que falta en la ilustración que se le vaya presentando, para esto, se requiere que sea capaz de diferenciar entre aspectos que son esenciales y no esenciales, donde la respuesta es libre. Consta de 24 ítems, y el tiempo máximo es de 20 segundos, en donde se le concede un punto por cada respuesta correcta, siendo la puntuación máxima para lograr de 25 puntos. A medida que se van presentando los ítems, la dificultad va aumentando. En esta subprueba, se busca la identificación de estímulos visuoespaciales, con lo cual va dirigida a detectar trastornos de tipo visuoperceptivos. Se requiere que el sujeto tenga la destreza para poder reconocer objetos haciendo uso de la memoria a largo plazo, en lo que se implican la organización visual y el razonamiento.

Subprueba de Puzles Visuales de la WAIS-IV. Esta subprueba de la WAIS-IV (Wechsler, 2012) mide el razonamiento no verbal, y la capacidad de analizar y sintetizar estímulos visuales que son abstractos, relacionándose con la percepción visual, procesamiento simultáneo, la manipulación espacial y la inteligencia visuoespacial en general. En esta, se presentan al

evaluado una serie de piezas que están dispuestas de manera desordenada para formar una figura. El principal objetivo es el de identificar cómo se pueden reorganizar estas piezas para formar una figura completa, para lo cual debe de seleccionar de entre varias opciones las que considera que completan el puzle de manera correcta. Las puntuaciones se basan en la cantidad de puzles que el participante haya logrado resolver correctamente dentro de un tiempo determinado, teniendo en cuenta tanto la rapidez para la resolución como la precisión.

Subprueba de Búsqueda de Símbolos de la WAIS-IV. Esta subprueba, Búsqueda de Símbolos de la WAIS-IV (Wechsler, 2012), está diseñada principalmente para evaluar la velocidad de procesamiento, aunque también se evalúa la atención, la coordinación visuomotora, y la flexibilidad cognitiva. Al evaluado se le presenta un grupo clave, el cual contiene dos ítems (símbolos) y un grupo de búsqueda el cual contiene cinco ítems. Su tarea es buscar si alguno de los ítems del grupo clave es igual a alguno de los del grupo de búsqueda, de estar presente deberá marcarlo, y si no lo está deberá marcar el ¨no¨. Cabe mencionar que esta tarea la deberá llevar a cabo de la manera más rápida y precisamente posible, pues existe un tiempo límite de 120 segundos, siendo 60 ítems en total.

Subprueba de Semejanzas de la WAIS-IV. Esta es una subprueba de Escala de Inteligencia Weschler para Adultos (WAIS-IV) (Wechsler, 2012) en la que se le presentan de forma oral al sujeto dos palabras. Estas representan conceptos u objetos comunes y el evaluado tiene que determinar el aspecto común. Es una subprueba de comprensión oral, donde el principal objetivo es medir el razonamiento verbal y la habilidad de formar conceptos, así como también la utilización del razonamiento abstracto, y la comprensión auditiva.

Subprueba de Vocabulario de la WAIS-IV. La subprueba Vocabulario de la WAIS-IV (Wechsler, 2012) es una prueba que está diseñada para evaluar el conocimiento de vocabulario.

Se le presentan al sujeto una serie de palabras y se le pide que defina cada una de ellas. El evaluado debe mostrar la comprensión del significado de cada palabra que se le presenta, proporcionando así una definición lo más precisa y completa posible, en donde dichas palabras abarcan un rango de dificultad, desde términos más comunes hasta palabras menos familiares. En cuanto a la puntuación, esta se basa en la calidad y precisión de las definiciones que sean proporcionadas. Esta prueba es utilizada para medir y evaluar las fortalezas y debilidades del sujeto en el dominio del lenguaje e inteligencia verbal, proporcionando información valiosa sobre el nivel de conocimiento de vocabulario, y la capacidad para comprender y usar el lenguaje de manera más efectiva.

Subprueba de Información de la WAIS-IV. La subprueba de Información de la WAIS-IV (Wechsler, 2012), mide la comprensión verbal, aunque también evalíua la percepción, comprensión y expresión verbal. Consta de 26 ítems y no tiene limitación temporal. Al evaluado se le presentan de manera oral una serie de preguntas acerca de conocimientos generales y una amplia gama de temas, que van desde conocimientos históricos y geográficos hasta conceptos científicos y culturales. Debe responder a las preguntas proporcionando la información solicitada.

Subprueba de Comprensión de la WAIS-IV. La subprueba de Comprensión del WAIS-IV es una subprueba diseñada para evaluar la comprensión verbal, el juicio práctico, el razonamiento y la conceptualización verbal, el juicio social, la memoria a largo plazo y el conocimiento de las normas de conducta convencionales. Al evaluado se le realizan preguntas las cuales están diseñadas para evaluar la capacidad que tenga el sujeto para comprender y aplicar principios sociales y culturales en situaciones cotidianas, y las puntuaciones se basan en la calidad de las respuestas proporcionadas por el evaluado.

Test de la Figura Compleja de Rey – Osterrieth. La Figura Compleja de Rey-Osterrieth (Rey, 1980) evalúa principalmente la organización perceptual, la capacidad visuoconstructiva gráfica y la memoria visual. Consta de dos partes en donde se le presenta al evaluado una figura en posición horizontal, la cual en una primera instancia deberá de copiar registrándose el tiempo que tarda, y la tarea en la segunda parte es la de reproducir de memoria dicha figura tres minutos después. La figura consta de 18 elementos, en donde cada unidad se puntúa de manera individual según la precisión gráfica y la ubicación respecto a la lámina original. La fiabilidad en cuanto a la correlación test-retest suelen oscilar entre 0.70 y 0.90, dependiendo de intervalo de tiempo entre las administraciones y la población evaluada.

Test de Colores y Palabras STROOP. La prueba Stroop (Golden, 2010) es una prueba que evalúa la capacidad atencional y la resistencia a la interferencia. Consta de tres láminas, cada una de ellas contiene 100 elementos distribuidos en cinco columnas de 20 (rojo, verde, azul), todos dispuestos aleatoriamente. En la primera lámina, se debe leer cada elemento, en la segunda se nombra el color de cada elemento y en la tercera, el evaluado deberá nombrar el color de la tinta en que está escrito cada uno. La fiabilidad en cuanto a la consistencia interna medida a través del coeficiente alfa de Cronbach es de 0.70 y 0.90.

Test de Símbolos y Dígitos SDMT. La prueba de Símbolos y Dígitos – SDMT (Smith, 2002) evalúa principalmente la atención, la velocidad visuomotora y el rastreo visual. El participante debe emparejar cada símbolo, que consiste en dibujos geométricos sin significado alguno, con el número del uno al nueve según la clave proporcionada, al cual se tiene acceso durante la realización de la prueba. Consta de 110 elementos con un límite de 90 segundos, en donde lo que determina la puntuación son las sustituciones correctas durante ese tiempo. La

fiabilidad en cuanto a los coeficientes alfa de Cronbach suele ser altos, superiores a 0.80 y la fiabilidad test-retest generalmente oscilan entre 0.70 y 0.90.

Test de Fluidez Verbal. Esta es una prueba que consta de dos partes. En primer lugar, se administra la prueba de fluidez verbal fonológica "FAS" (Peña-Casanova et al., 2009) que permite evaluar la capacidad de acceso al léxico, aunque también involucra otros aspectos como atención, memoria y habilidades de planificación. Evalúa la producción de palabras que comienzan con una letra específica (F-A-S) y se pide al evaluado que reproduzca oralmente la mayor cantidad de palabras que conozca dentro de un tiempo limitado que corresponde a un minuto. En segundo lugar, se aplica la prueba de fluidez verbal semántica, en concreto con la categoría "Animales" (Peña-Casanova et al., 2009). Se evalúa el acceso al léxico de información semántica, así como los procesos de categorización y alternancia entre subcategorías durante un tiempo limitado, siendo de un minuto. La fiabilidad de los coeficientes alfa de Cronbach a menudo se encuentra en el rango de 0.70 a 0.90.

Test de Historias Extrañas de Happé. La prueba de Historias Extrañas de Happé (Pousa, 2002) evalúa la capacidad de teoría de la mente con un alto nivel de complejidad, centrándose en la atribución de intencionalidad a otros, es decir, la capacidad para comprender las creencias, intenciones y emociones de los demás. Consta de ocho historias breves en las cuales los personajes expresan situaciones sociales ambiguas y algo que no debe ser entendido literalmente, como por ejemplo una mentira piadosa o un malentendido. La tarea del evaluado consiste en interpretar el significado de la situación según el contexto, al mismo tiempo que comprende las intenciones y emociones de los involucrados, y posteriormente deberá explicar por qué considera que el personaje reaccionó de la manera en que lo hizo, infiriendo en el significado detrás de las acciones o palabras. Es una herramienta valiosa para evaluar las habilidades sociales y de comunicación,

así como para identificar posibles dificultades en la cognición social. La fiabilidad de los coeficientes alfa de Cronbach generalmente es superior a 0.70, indicando una consistencia interna entre aceptable a buena.

c) Variables psicológicas:

BDI-II Inventario de Depresión de Beck. Es una prueba autoadministrada y es ampliamente utilizada para evaluar la gravedad de la depresión en adultos y adolescentes, con una edad mínima de 13 años. Consiste en una lista de 21 ítems que representan diferentes síntomas de la depresión como tristeza, frustración, fatiga, pesimismo, y pérdida de interés, entre otros. Cada uno de los cuales se califica en una escala de cero a tres, en donde cero indica la ausencia del síntoma y tres índica la presencia máxima del mismo. El total se obtiene sumando los puntajes asignados a cada uno de estos 21 ítems, siendo 63 el puntaje máximo que significaría una depresión grave. Así como es una herramienta muy útil para evaluar la presencia de una depresión, también se utiliza para monitorear el progreso del tratamiento a lo largo del tiempo (Sanz, 2011).

En relación con la consistencia interna, los coeficientes alfa de Cronbach reportados suelen estar en el rango de 0.90 o 0.94 (Beck et al., 1996) y en cuanto a la fiabilidad test-retest puede variar dependiendo del intervalo de tiempo entre las evaluaciones y características de la muestra, pero suelen estar en el rango 0.73 a 0.96 (Sprinkle et al., 2002).

d) Variables comportamentales:

ASR Autoinforme del Comportamiento en Adultos (18 - 59 años). Es una prueba que evalúa el comportameinto disfuncional (Achenbach y Rescorla., 2003). Es una herramienta de evaluación que está diseñada para medir ciertos aspectos acerca del funcionamiento emocional y comportamental en adultos. En dicho cuestionario, el evaluado proporciona información sobre una amplia gama de comportamientos y emociones, en donde se evalúan áreas como la ansiedad,

depresión, problemas de atención, agresión y adaptación social, indicando en qué medida cada afirmación es aplicable a ellos, utilizando una escala de respuesta tipo Likert de cero a dos.Una mayor puntuación indica mayor presencia de un comportamiento alterado. Por otro lado, en cuanto a la fiabilidad, la consistencia interna es alta, con coeficientes alfa de Cronbach en el rango de 0.80 a 0.90 para las diferentes subescalas. Asimismo, en cuanto a la fiabilidad test-retest, los coeficientes suelen estar por encima de 0.70.

e) Calidad de vida asociada a la fenilcetonuria:

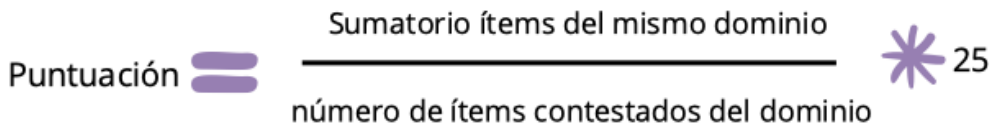
Cuestionario PKU QoL. Se trata de un instrumento validado al castellano y, se aplica en formato autoadministrado (Regnault et al., 2015). Es específico para la población con fenilcetonuria, el cual sirve para medir la calidad de vida de personas con esta enfermedad metabólica. Existen cuatro versiones de este cuestionario en función de la edad, en donde cada uno tiene una cantidad diferente de ítems, siendo el de niños (9-11) de 40 ítems, el de adolescentes (12-17) de 58 ítems, el de adultos (18+) de 65 ítem, y uno adicional para los progenitores de los pacientes de 54 ítems. Tiene una duración aproximada de 20 minutos, y en este estudio ha sido empleado el dirigido a adultos. Las preguntas cuentan con respuestas tipo Likert en donde la persona debe de contestar entre nunca, casi nunca, a veces, casi siempre y siempre, y, recoge información la cual clasifica en 4 dominios principales, siendo estos los siguientes: 1) sintomatología, que engloba una autoevaluación general de salud, dolor de cabeza y de estómago, cansancio, falta de concentración, enlentecimiento de pensamiento, temblor de manos, irritabilidad, agresividad, malhumor, tristeza y ansiedad; 2) la fenilcetonuria a nivel general, que abarca el impacto emocional, práctico, social, financiero y general, ansiedad por análisis de sangre, por niveles de fenilalanina y por niveles de fenilalanina durante el embarazo, además de por la información propia de la enfermedad; 3) administración de suplementos que comprende la

adherencia a estos, sentimientos de culpa si no se tiene una buena adherencia, impacto de los suplementos en el ámbito familiar, impacto práctico y el sabor de estos; y 4) restricción de la proteína en la dieta, que contiene lo referente a la tentación por los alimentos prohibidos, la adherencia a la restricción de la dieta proteica, el impacto práctico, social y general de la dieta, la dificultad general para el seguimiento de la dieta, culpabilidad por no tener una buena adherencia a esta, el sabor de los alimentos y el disfrute de los mismos.

Para la corrección, es imprescindible que la persona haya contestado al menos a un 70% de los ítems dentro del dominio a evaluar. Si se cumple esta premisa, el dominio se evalúa mediante una fórmula (véase figura 4).

Figura 4

Fórmula de corrección PKU QoL



Nota. Adaptado de *Impact of phenylketonuria and its treatment on patients´ and caregivers´ daily lives: PKU-QoL questionnaires user manual* (p. 24), Bosch et al. (2015).

En cuanto a la puntuación y su interpretación, cero corresponde a una calidad de vida plena, y 100 a la máxima afectación posible, es decir que, cuanto mayor sean las puntuaciones de cada dominio, peor es la calidad de vida percibida por la persona con fenilcetonuria. En concreto, en las puntuaciones de síntomas, una menor puntuación se asocia a una menor severidad de síntomas de fenilcetonuria, en cuanto a las puntuaciones relacionadas con la adherencia, una menor puntuación se asocia a una mejor adherencia y para el resto de las puntuaciones, una menor

puntuación se asocia a un menor impacto de la fenilcetonuria. Las puntuaciones de fiabilidad según el alfa de Cronbach fueron óptimas (α = 0.70)

6.4. Procedimiento

En una primera fase, se elaboró un cuestionario breve para recopilar los datos sociodemográficos y clínicos de los que fueran a ser los participantes, así como también la elaboración de un consentimiento informado. A su vez, se procedió a crear un protocolo de evaluación que abarcara principalmente el área cognitiva, seguida de aspectos comportamentales, psicológicos y de calidad de vida. Dado el período de evaluación y la situación pandémica global por COVID-19 tuvo que ser adaptado a una versión online. La evaluación se realizó a través de la plataforma Google Meet con la condición de que utilizaran un ordenador, no permitiendo que llevaran a cabo la evaluación en un teléfono móvil o bien en una Tablet, así como también, que tuvieran la disponibilidad para la aplicación de las pruebas durante algún momento en el cual estuvieran en condiciones ambientales óptimas para evitar posibles interrupciones.

Seguidamente, se contactó a las distintas asociaciones (fenilcetonúricos de Madrid, Catalunya, Vizcaya, Valencia y Galicia) y la Federación Española de Enfermedades Raras para contactar con el mayor número de personas interesadas en participar y para utilizar sus canales de difusión, así mismo, se contactó con aquellos participantes referidos de los Hospitales antes mencionados (Hospital La Fe, Valencia; Hospital Universitario Miguel de Servet, Zaragoza; Hospital Clínico Universitario de Santiago, Galicia) pertenecientes al programa PKU Support.

Tanto desde las distintas asociaciones como desde los hospitales comunicaban las condiciones de participación en este estudio, mediante la creación que se hizo de un flyer informativo y el cual fue distribuido a través de grupos de WhatsApp, redes sociales y por correo electrónico (Anexo 2). También facilitaban a los interesados el contacto de la investigadora para

dudas específicas y explicación más en detalle del proyecto, el propósito de la investigación y otras características importantes. En relación con el reclutamiento del grupo control, este se realizó principalmente vía boca a boca y por listas de difusión de la Universidad de Deusto, lo cual se hizo de manera transversal al reclutamiento del grupo clínico.

Todas las evaluaciones tuvieron lugar de manera online, con una duración aproximada de dos horas, y fueron guiados por una neuropsicóloga entrenada. Así mismo, debían de tener a mano folios y un lápiz, y el orden de aplicación de las pruebas siempre fue el mismo, dando inicio con las pruebas cognitivas, seguidas de las pruebas restantes incluidas en el protocolo.

6.3. Análisis de datos

Para realizar el análisis cuantitativo de los datos se utilizó el programa de análisis estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 29.0. En primer lugar, se emplearon análisis descriptivos para analizar los datos sociodemográficos y clínicos recogidos, entre los que se incluyen media y desviación típica, frecuencias y porcentajes. En segundo lugar, a fin de realizar los análisis inferenciales en este trabajo, se han empleado distintos estadísticos, los cuales se especifican a continuación. Previamente a realizarlos, los datos brutos se han transformado a puntuaciones *Z*. Para analizar las diferencias entre grupos se ha empleado la prueba *Chi* Cuadrado en el caso de variables categóricas, y la prueba *U* de Mann-Whitney en el caso de variables continuas. El tamaño del efecto se ha calculado en base al coeficiente de correlación de Pearson (*r*). Para analizar la asociación entre variables, se ha empleado el estadístico *Rho* de Spearman. Por último, con el objetivo de estudiar la posible influencia de variables clínicas sobre el rendimiento cognitivo, se ha empleado un análisis de regresión lineal múltiple. El nivel de significación establecido para todos los análisis se ha situado en una *p* menor a 0.05.

7. Resultados

A continuación, se detallan los resultados obtenidos en esta tesis doctoral. Estos datos están distribuidos según apartados temáticos comenzando por la descripción de la muestra obtenida y continuando con los análisis inferenciales que permiten comparar los resultados a nivel neuropsicológico, comportamental y psicológico del grupo clínico con fenilcetonuria, y el grupo control sano según las características mencionadas en el apartado anterior.

7.1. Análisis descriptivos de las variables sociodemográficas y clínicas

En este apartado, se presentan los análisis descriptivos de las variables sociodemográficas y clínicas relevantes para este estudio. Se examinan distintas características como la edad, el género, años de educación, así como datos clínicos significativos.

7.1.1 Descripción sociodemográfica de la muestra

La muestra está compuesta por un grupo clínico de 20 adultos diagnosticados con fenilcetonuria con criterios de fenilcetonuria clásica, de los cuales 3 son hombres y 17 son mujeres con un rango de edad entre 19 y 48 años (M = 29.55, SD = 8.81). Así mismo, por un grupo control de 20 adultos sanos con un rango de edad entre 19 y 48 años (M = 30, SD = 9.43), emparejados según el género (χ^2 (1) = 0, p = 1), la edad (U = 195.0, p = 0.892) y los años de educación (U = 138.5, p = 0.094) (véase Tabla 4).

Tabla 4

Distribución sociodemográfica de la muestra.

	Grupo clínico (*n* = 20) M (SD)	Grupo control (*n* = 20) M (SD)
Datos sociodemográficos		
Género	17 mujeres (85%) 3 hombres (15%)	17 mujeres (85%) 3 hombres (15%)
Edad	29.55 (8.80)	30 (9.42)
Años de educación	15.25 (3.71)	16.80 (3.25)
Estado civil		
Casado	1 (5%)	2 (10%)
Viviendo en pareja	6 (30%)	4 (20%)
Divorciado	-	-
Soltero	13 (65%)	14 (70%)
Viudo	-	-

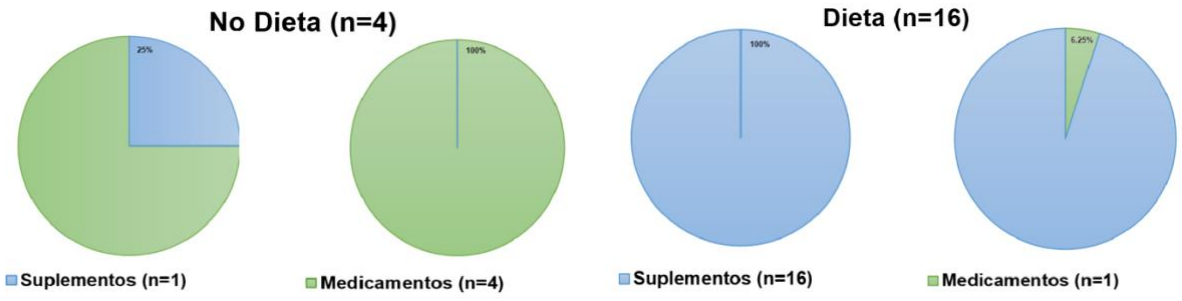
Nota. M = media; SD = desviación estándar.

7.1.2 Descripción de las variables clínicas en el grupo con fenilcetonuria

En este apartado destacan tres aspectos generales relacionados con el diagnóstico de fenilcetonuria en el grupo clínico. El primero de ellos hace referencia a las restricciones y condiciones de alimentación que seguía el grupo clínico. Del total de participantes, el 80% (*n* = 16) seguía una dieta baja en proteínas, mientras que el 20% (*n* = 4) no tenía pautado el seguimiento de ninguna dieta específica. Respecto a la toma de suplementos, el 85% (*n* = 17) los tenía pautados en su ingesta, mientras que el 15% restante (*n* = 3) no los requería. Así mismo, el 25% de la muestra (*n* = 5) tenía prescrito la toma de medicamento, mientras que el 75% restante (*n* = 15) no. Por otro lado, la muestra reportó condiciones combinadas entre el seguimiento de la dieta, la toma de suplementos y la prescripción de medicamentos, siendo los resultados los reflejados en la figura 5.

Figura 5

Muestra con condiciones terapéuticas combinadas: dieta, suplementos y medicamentos.



El segundo aspecto relevante hace referencia a los niveles de fenilalanina reportados por los participantes. Considerando las recomendaciones europeas (Wegberg et al., 2017), los rangos de niveles de fenilalanina óptimos para la población con fenilcetonuria deben situarse bajo 600 µmol/l. En la muestra reclutada, la cantidad de participantes dentro de este rango es del 55% (*n* = 11), mientras que el 45% (*n* = 9) presentaban niveles superiores a los 600µmol/l situándose la media en 585.75 (SD = 419.73).

Por último y, en tercer lugar, respecto a la edad diagnóstica, el mayor porcentaje (37.5%) de la muestra obtuvo su diagnóstico antes del primer mes de vida (*n* = 15). Entre los casos restantes, dos participantes lo obtuvieron después del primer mes y antes del primer año (5%), en un caso el diagnóstico se obtuvo entre los 12 y los 24 meses (2.5%) y los dos restantes (5%) fueron diagnosticados habiendo pasado los 2 años.

7.2. Análisis descriptivos y comparativos de las variables cognitivas y psicológicas

A continuación, se describirán los análisis relativos a las variables cognitivas, y psicológicas del grupo clínico y control.

7.2.1 Descripción y comparación de las variables cognitivas entre el grupo clínico y el grupo control

El rendimiento obtenido en las pruebas neuropsicológicas por parte de la muestra reclutada queda reflejado en la tabla 5. Tal y como puede observarse, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, específicamente en las siguientes subpruebas: Palabra-Color del Stroop (U = 116.5, p = 0.024), precisión de copia de la Figura Compleja de Rey (U = -68.5, p = 0.001), Dígitos Directos del WAIS IV (U = 91.0, p = 0.003), memoria visual de la Figura Compleja de Rey (U = 117.5, p = 0.025), SDMT (U = -103.0, p = 0.009) y en Historias Extrañas de Happé (U = 108.0, p = 0.012). En todas las variables indicadas, el rendimiento fue superior en el grupo control frente al grupo clínico, siendo el tamaño del efecto de dichas diferencias moderado (véase tabla 5). En conjunto, se halla un rendimiento inferior por parte del grupo clínico en algunas áreas del funcionamiento ejecutivo, en las habilidades visuoespaciales con componente visuomotor, en memoria tanto verbal como visual, en la velocidad de procesamiento y en teoría de la mente. No obstante, al observar los resultados se encuentra una ausencia de diferencias estadísticamente significativas en los siguientes dominios valorados: fluidez verbal, capacidad visuoespacial sin componente visuomotor y lenguaje.

Tabla 5

Rendimiento cognitivo del grupo clínico y control

	Grupo clínico		Grupo control		Puntuaciones Z			Tamaño del efecto
	n	M (SD)	*n*	M (SD)	*U*	*Z*	*p*	*r*
Funciones ejecutivas								
Dígitos inversos	20	7.85 (2.35)	20	9.15 (1.95)	144.0	-1.537	0.124	- 0.34
Stroop palabra)	20	93.70 (22.29)	20	98.95 (17.60)	182.5	-0.474	0.635	- 0.11
Stroop color	20	68.65 (16.38)	20	68.35 (12.23)	185.5	-0.392	0.695	-0.09
Stroop Palabra Color	20	43.10 (11.11)	20	52 (11.89)	116.5	-2.260	0.024*	-0.51
Interferencia	20	5.01 (10.80)	20	11.28 (8.80)	129.0	-1.921	0.055	-0.43
Fluidez verbal								
FAS	20	38.65 (12.81)	20	45.10 (7.99)	138.5	-1.665	0.096	-0.37
Animales	20	23.10 (6.14)	20	26.25 (3.74)	134.5	-1.779	0.075	0.40
Función visuoespacial								
Matrices	20	17.40 (5.82)	20	18.35 (4.50)	187.5	-0.339	0.734	-0.08
Figuras incompletas	20	10.60 (4.90)	20	12.85 (3.99)	140.5	-1.616	0.106	-0.36
Puzles visuales	20	15.45 (6.65)	20	17.75 (4.65)	158.0	-1.140	0.254	-0.26
FCRO								
Copia	20	29.50 (4.74)	20	34.20 (1.88)	68.5	-3.583	0.001**	-0.80
Tiempo de copia	20	3.35 (1.77)	20	2.77 (1.64)	168.0	-0.907	0.364	-0.20
Lenguaje								
Semejanzas	20	20.75 (5.23)	20	23.95 (5.72)	128.5	-1.939	0.052	-0.43
Vocabulario	20	33.65 (10.63)	20	37.80 (7.55)	167.5	-0.880	0.379	-0.19
Información	20	10.85 (5.82)	20	12.25 (4.54)	160.5	-1.071	0.284	-0.24
Comprensión	20	22.50 (5.54)	20	24.95 (4.38)	144.0	-1.521	0.128	-0.34
Memoria								
Dígitos directos	20	7.60 (2.37)	20	10.30 (2.64)	91.0	-2.970	0.003**	-0.67
FCRO Memoria visual (recuperación inmediata- 3 mins)	20	21.20 (7.13)	20	25.85 (4.61)	117.5	-2.236	0.025*	-0.50
Velocidad de procesamiento								
SDMT	20	50.30 (12.58)	20	59.80 (8.57)	103.0	-2.627	0.009**	-0.59
Teoría de la Mente								
Hist. extrañas de Happé	20	11.40 (2.58)	20	13.40 (1.54)	108.0	-2.519	0.012*	-0.56

Nota. FCRO: Test de la Figura Compleja de Rey; M: Media; PC: Stroop palabra-color; r: Coeficiente de correlación de Pearson; SD: Desviación Estándar; SDMT: Test de símbolos y dígitos; U: U Mann-Whitney. Se muestran las puntuaciones brutas.
* $p < .05$; ** $p < .01$

7.2.1.1. Descripción y comparación de las variables cognitivas en el grupo clínico considerando los niveles de fenilalanina

En este apartado se presentan los resultados obtenidos respecto a las variables neuropsicológicas en el grupo diagnosticado con fenilcetonuria considerando la subdivisión de este, de acuerdo con los niveles de fenilalanina que presentaban los participantes.

Tal y como se ha señalado en el apartado descriptivo previo, 11 participantes con niveles inferiores a 600 μmol/l y 9 participantes con niveles superiores a 600 μmol/l fueron analizados. Al estudiar el rendimiento cognitivo entre estos dos subgrupos, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las siguientes variables: por un lado, considerando el dominio de capacidad visuoespacial, tanto la subprueba de matrices (U = 23.5, p = 0.047) como la de figuras incompletas (U = 14.5, p = 0.007), mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos siendo superior el rendimiento en aquellos participantes cuyos niveles de fenilalanina eran inferiores a 600 μmol/l. Por otro lado, respecto al dominio de lenguaje, las diferencias en las pruebas de semejanzas (U = 20.0, p = 0.024), vocabulario (U = 11.5, p = 0.004), información (U = 10.5, p = 0.003) y comprensión (U = 20.0, p = 0.024), también resultaron ser estadísticamente significativas siendo de nuevo el rendimiento superior en el subgrupo con niveles inferiores (<600 μmol/l) de fenilalanina. Por último, hubo diferencias en el rendimiento de velocidad de procesamiento valorado con la prueba SDMT siendo igualmente óptimo el rendimiento del grupo con niveles inferiores (<600 μmol/l) de fenilalanina. No obstante, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos en el dominio de funciones ejecutivas, fluidez verbal, memoria y teoría de la mente (p > 0.05).

Tabla 6

Rendimiento cognitivo del grupo clínico según los niveles de fenilalanina

	PKU <600 µmol/l		PKU >600 µmol/l		Puntuaciones Z			Tamaño del efecto
	n	M (SD)	*n*	M (SD)	*U*	*Z*	*p*	*r*
Funciones ejecutivas								
Dígitos inversos	11	8.36 (2.50)	9	7.22 (2.11)	37.0	-0.971	0.332	-0.22
Stroop (palabra)	11	98.27 (21.07)	9	88.11 (23.68)	31.5	-1.372	0.170	-0.31
Stroop (color)	11	72.73 (12.92)	9	63.67 (19.44)	31.0	-1.406	0.160	-0.32
Stroop (palabra-color)	11	44.27 (9.29)	9	41.67 (13.45)	40.0	-0.723	0.469	-0.16
Interferencia	11	2.92 (10.91)	9	7.58 (10.74)	41.5	-0.608	0.543	0.14
Fluidez verbal								
FAS	11	39.91 (15.31)	9	37.11 (9.58)	41.0	-0.647	0.518	-0.15
Animales	11	25.09 (5.38)	9	20.67 (6.42)	28.5	-1.602	0.109	-0.36
Función visuoespacial								
Matrices	11	19.91 (5.11)	9	14.33 (5.36)	23.5	-1.985	0.047*	-0.44
Figuras incompletas	11	13.00 (4.67)	9	7.67 (3.50)	14.5	-2.681	0.007**	-0.60
Puzzles visuales	11	17.73 (5.76)	9	12.67 (6.91)	28.0	-1.640	0.101	-0.37
FCRO								
Copia	11	30.18 (3.95)	9	28.67 (5.70)	43.5	-0.457	0.648	-0.10
Tiempo de copia	11	3.10 (1.84)	9	3.67 (1.73)	37.0	-1.017	0.309	-0.23
Lenguaje								
Semejanzas	11	23.18 (5.67)	9	17.78 (2.59)	20.0	-2.251	0.024*	-0.50
Vocabulario	11	39.45 (8.37)	9	26.56 (8.82)	11.5	-2.894	0.004**	-0.65
Información	11	14.27 (5.24)	9	6.67 (3.24)	10.5	-2.972	0.003**	-0.67
Comprensión	11	25.09 (3.48)	9	19.33 (6.10)	20.0	-2.254	0.024*	-0.51
Memoria								
Dígitos directos	11	7.82 (2.44)	9	7.33 (2.40)	41.0	-0.655	0.512	-0.15
FCRO								
Memoria visual (recuperación inmediata- 3 mins)	11	22.55 (6.50)	9	19.56 (7.89)	38.5	-0.838	0.402	-0.19
Velocidad de procesamiento								
SDMT	11	56.36 (12.47)	9	42.89 (8.28)	19.0	-2.319	0.020*	-0.52
Teoría de la Mente								
Historias extrañas de Happé	11	11.91 (2.66)	9	10.78 (2.49)	35.5	-1.077	0.281	-0.24

Nota. FCRO: Test de la Figura Compleja de Rey; M: Media; PC: Stroop palabra-color; r: Coeficiente de correlación de Pearson; SD: Desviación Estándar; SDMT: Test de símbolos y dígitos; U: U Mann-Whitney; µmol/l: micromol. Se muestran las puntuaciones brutas.
* $p < .05$; ** $p < .01$

7.2.2 Descripción y comparación de las variables psicológicas entre el grupo clínico y el grupo control

En relación con la sintomatología conductual disfuncional de la muestra (tabla 7), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las distintas escalas de la prueba de comportamiento ASR entre el grupo clínico y el grupo control *(p* > 0.05*)*. No obstante, a nivel descriptivo, el rendimiento del grupo clínico fue inferior en las escalas de ansiedad y depresión, comportamiento retraído, quejas somáticas, problemas de pensamiento, comportamiento agresivo, intrusiones y el total, donde una mayor puntuación indica niveles más disruptivos de comportamiento. Por otro lado, respecto a los niveles de depresión, valorados a través de la escala de sintomatología depresiva BDI-II, los resultados no arrojaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo clínico y grupo control *(*p > 0.05*)*, sin embargo, a nivel descriptivo sí se observó una puntuación superior por parte del grupo con fenilcetonuria, lo que indica mayor presencia de sintomatología.

Tabla 7

Comparación del estatus psicológico y rendimiento comportamental del grupo clínico y grupo control

	Grupo clínico		Grupo control		Puntuaciones Z			Tamaño del efecto
	n	M (SD)	*n*	M (SD)	*U*	*Z*	*p*	*r*
ASR								
Ansiedad y depresión	20	13.35 (7.94)	20	11.15 (5.54)	173.0	-0.732	0.464	-0.16
Comportamiento retraído	20	4.10 (2.73)	20	3.15 (2.79)	158.5	-1.136	0.256	-0.25
Quejas somáticas	20	4.55 (3.28)	20	3.65 (2.62)	171.0	-0.797	0.425	-0.18
Problemas de pensamiento	20	3.90 (3.04)	20	3.70 (2.59)	194.0	-0.164	0.869	-0.04
Problemas de atención	20	9.15 (5.64)	20	9.80 (5.07)	188.0	-0.325	0.745	-0.07
Comportamiento agresivo	20	7.50 (5.44)	20	6.50 (4.32)	182.0	-0.489	0.625	-0.11
Comportamiento desafiante	20	3.70 (2.97)	20	4.45 (3.54)	178.5	-0.587	0.557	-0.13
Intrusiones	20	2.60 (2.08)	20	2.35 (2.36)	177.0	-0.631	0.528	-0.14
Total	20	59.60 (27.19)	20	55.40 (25.94)	181.0	-0.514	0.607	-0.12
BDI-II								
Total	20	14.0 (9.33)	20	10.95 (8.62)	157.5	-1.151	0.250	-0.26

Nota. M: Media; r: Coeficiente de correlación de Pearson; SD: Desviación Estándar; U: U Mann-Whitney.

7.2.2.1. Descripción y comparación de las variables psicológicas en el grupo clínico considerando los niveles de fenilalanina

En este apartado se presentan las diferencias entre los subgrupos clínicos considerando sus niveles de fenilalanina. En la tabla 8 se observan los resultados al respecto, los cuales indican que no existen diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las subescalas de la prueba de comportamiento ASR ($p > 0.05$).

Por otro lado, respecto a la sintomatología depresiva, valorados a través de la escala de depresión BDI, los resultados no arrojaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos clínicos ($p > 0.05$), sin embargo, a nivel descriptivo si se observó una puntuación superior por parte del grupo con niveles mayores a 600µmol/l.

Tabla 8

Rendimiento comportamental del grupo clínico y grupo control

	PKU <600 µmol/l		PKU >600 µmol/l		Puntuaciones Z			Tamaño del efecto
	n	M (SD)	*n*	M (SD)	*U*	*Z*	*p*	*r*
ASR								
Ansiedad y depresión	11	12.09 (7.99)	9	14.89 (8.08)	39.5	-0.761	0.447	-0.17
Comportamiento retraído	11	4.45 (3.17)	9	3.67 (2.18)	43.5	-0.459	0.646	-0.10
Quejas somáticas	11	5.27 (4.17)	9	3.67 (1.50)	42.0	-0.579	0.562	-0.13
Problemas de pensamiento	11	3.27 (2.57)	9	4.67 (3.54)	37.5	-0.921	0.357	-0.21
Problemas de atención	11	9.55 (6.42)	9	8.67 (4.85)	48.0	-0.115	0.909	-0.03
Comportamiento agresivo	11	6.09 (3.78)	9	9.22 (6.82)	34.5	-1.144	0.253	-0.26
Comportamiento desafiante	11	4.18 (2.64)	9	3.11 (3.41)	28.0	-1.652	0.099	-0.37
Intrusiones	11	2.55 (2.16)	9	2.67 (2.12)	45.5	-0.312	0.755	-0.07
Total	11	57.18 (23.84)	9	62.56 (32.06)	48.5	-0.076	0.939	-0.02
BDI								
Total	11	12.36 (6.58)	9	16.0 (12.02)	43.5	-0.457	0.648	-0.10

Nota. ASR: autoinforme de comportamiento en adultos; BDI-II: Esccala de depresión de Beck: M: Media; r: Coeficiente de correlación de Pearson; SD: Desviación Estándar; U: U Mann-Whitney; µmol/l: micromol.

7.3. Análisis descriptivos y comparativos de la calidad de vida percibida

En este apartado se exponen los resultados referentes a la evaluación de la calidad de vida por el grupo con fenilcetonuria. Esta variable ha sido analizada únicamente en el grupo clínico puesto que el objetivo era estudiarla a través de la aplicación de una prueba específica sobre calidad de vida dirigida a personas diagnosticadas con fenilcetonuria.

7.3.1. Descripción de la calidad de vida percibida por el grupo clínico

El análisis descriptivo de la calidad de vida percibida por los pacientes diagnosticados con fenilcetonuria revela los resultados que se presentan a continuación. Considerando que la prueba de calidad de vida PKU-QoL administrada indica que un valor superior a 50 se ha de interpretar como una peor calidad de vida respecto a la variable en cuestión, se puede observar lo siguiente: en primer lugar, aquellos pacientes con niveles inferiores a 600 μmol/l (n = 11) obtuvieron puntuaciones superiores a este umbral en cansancio (M = 52.27, SD = 23.60), en ansiedad por niveles de fenilalanina (M = 70.45, SD = 24.54), ansiedad por niveles de fenilalanina durante el embarazo (M = 54.54, SD = 41.56), culpabilidad si hay una mala adherencia a los suplementos (M = 50.0, SD = 37.08), sabor de los suplementos (M = 61.36, SD = 28.20), y culpabilidad por no seguir la dieta pautada (M = 52.27, SD = 41.01). En segundo lugar, respecto al grupo con niveles superiores a 600 μmol/l (n = 9), el umbral de puntuación se ha superado en la ansiedad por los niveles de fenilalanina presentados (M = 75.9, SD = 25.0), ansiedad por niveles de fenilalanina obtenidos durante el embarazo (M = 52.78, SD = 50.69), culpabilidad en caso de tener una mala adherencia a los suplementos (M = 55.56, SD = 39.08), y culpabilidad por no seguir la dieta baja en proteínas prescrita (M = 63.89, SD = 28.26). En conjunto, ambos subgrupos clínicos coinciden en sus resultados ($M \geq 50$) para la ansiedad por presentar niveles de fenilalanina fuera de rango en general y durante periodos de embarazo, también en la variable de culpabilidad asociada a una

mala adherencia ante la toma de suplementos, y en la culpabilidad asociada a no seguir la dieta baja en proteínas prescrita.

Por último, al considerar los datos del conjunto de la muestra participante (n = 20), el umbral se ha superado en la ansiedad por los niveles de fenilalanina obtenidos (M = 72.5, SD = 24.20), ansiedad por niveles de fenilalanina presentes durante el embarazo (M = 53.25, SD = 44.63), culpabilidad debida a una mala adherencia a la toma de suplementos (M = 52.5, SD = 37.08), sabor de los suplementos (M = 51.25, SD = 31.91), y culpabilidad por no seguir la dieta baja en proteínas prescrita (M = 57.50, SD = 35.45). Por tanto, y considerando la interpretación de los resultados, serían estos cinco aspectos los que generan un impacto notable en la calidad de vida de los pacientes diagnosticados con fenilcetonuria. Estos resultados, junto a los obtenidos en aquellas variables que no han superado el umbral (M < 50), pueden observarse en la Tabla 9.

Tabla 9

Resultados sobre la calidad de vida del grupo clínico (PKU QoL)

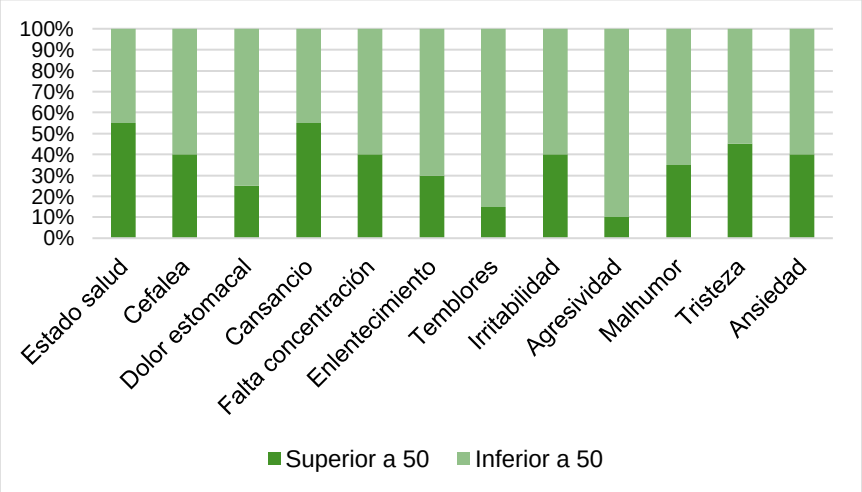
	PKU <600 µmol/l		PKU >600 µmol/l		PKU Total	
	n	M (SD)	*n*	M (SD)	n	M (SD)
Síntomas						
Autoevaluación estado de salud	11	34.09 (25.67)	9	41.67 (25.0)	20	37.50 (25.00)
Dolores de cabeza	11	34.09 (16.85)	9	22.22 (23.20)	20	28.75 (20.32)
Dolores de estómago	11	18.18 (19.66)	9	22.22 (34.11)	20	20.00 (26.41)
Cansancio	11	52.27 (23.60)	9	30.56 (34.86)	20	42.50 (30.46)
Falta de concentración	11	31.82 (27.60)	9	25.0 (30.62)	20	28.75 (28.42)
Pensamiento lento	11	22.73 (23.60)	9	25.0 (25.0)	20	23.75 (23.61)
Temblor de manos	11	20.45 (35.03)	9	11.11 (25.34)	20	16.25 (30.65)
Irritabilidad	11	27.27 (28.40)	9	30.56 (37.03)	20	28.75 (31.70)
Agresividad	11	11.36 (17.19)	9	13.89 (33.33)	20	12.50 (25.00)
Mal humor	11	27.27 (30.53)	9	22.22 (36.32)	20	25.00 (32.44)
Tristeza	11	36.36 (23.35)	9	47.22 (38.41)	20	41.25 (30.65)
Ansiedad	11	25.0 (31.62)	9	47.22 (4.29)	20	35.00 (37.52)
PKU en general						
Impacto emocional	11	47.27 (18.35	9	33.89 (15.37)	20	41.25 (17.98)
Impacto práctico	11	16.10 (19.41)	9	9.95 (11.82)	20	13.33 (16.34)
Impacto social	11	13.64 (16.50)	9	18.06 (19.38)	20	15.63 (17.50)
Impacto general	11	28.67 (14.41)	9	22.84 (12.54)	20	26.05 (13.58)
Ansiedad por análisis en sangre	11	12.50 (17.68)	9	1.39 (4.17)	20	7.50 (14.28)
Ansiedad por niveles de Phe	11	70.45 (24.54)	9	75.9 (25.0)	20	72.5 (24.20)
Ansiedad niveles Phe embarazo	11	54.54 (41.56)	9	52.78 (50.69)	20	53.75 (44.63)
Impacto financiero	11	36.36 (39.31)	9	30.56 (37.03)	20	33.75 (37.41)
Información	11	31.82 (37.23)	9	44.44 (32.54)	20	37.5 (34.89)
Administración de suplementos						
Adherencia	11	26.12 (30.28)	9	17.59 (26.83)	20	22.28 (28.36)
Culpabilidad mala adherencia	11	50.00 (37.08)	9	55.56 (39.08)	20	52.5 (37.08)
Impacto suplementos en la familia	11	11.36 (20.50)	9	5.56 (16.67)	20	8.75 (18.63)
Impacto práctico	11	21.60 (19.84	9	23.61 (34.34)	20	22.50 (26.55)
Sabor	11	61.36 (28.20)	9	38.89 (33.33)	20	51.25 (31.91)
Restricción dietética de proteína						
Tentación de comida	11	39.77 (34.38)	9	30.56 (29.39)	20	35.63 (31.75)
Adherencia	11	18.52 (16.0)	9	13.15 (13.83)	20	16.10 (14.92)
Impacto práctico	11	35.19 (19.24)	9	29.66 (20.42)	20	32.70 (19.45)
Impacto social	11	22.23 (19.15)	9	12.50 (15.31)	20	17.85 (17.79)
Impacto a nivel general	11	29.12 (14.60)	9	21.40 (16.37)	20	25.65 (15.51)
Dificultad general	11	22.73 (32.51)	9	11.11 (25.34)	20	17.50 (29.35)
Culpabilidad no se sigue	11	52.27 (41.01)	9	63.89 (28.26)	20	57.50 (35.45)
Sabor de la comida	11	31.82 (31.80)	9	11.11 (18.16)	20	22.50 (27.98)
Disfrute de la comida	11	31.82 (29.77)	9	11.11 (18.16)	20	22.50 (26.78)

Nota. Phe: Fenilalanina; PKU: fenilcetonuria; µmol/l: micromol.

Además del análisis descriptivo de acuerdo con la media obtenida en cada una de las variables que contempla la escala de calidad de vida PKU-QoL y considerando el umbral impuesto, se ha analizado la frecuencia en que dicho umbral se supera entre las respuestas de los participantes (n = 20) para cada una de las áreas. Los resultados se muestran en las siguientes figuras las cuales se dividen en base a los dominios que valora la escala, siendo éstos: sintomatología (Figura 6), calidad de vida general (Figura 7), administración de suplementos (Figura 8) y restricción en base a la dieta proteica (Figura 9). Analizando cada dominio de la escala por separado, observamos que, considerando el total de participantes, las variables en las que se supera el 50% de respuestas con una puntuación media mayor a 50 son las que se presentan a continuación.

Figura 6

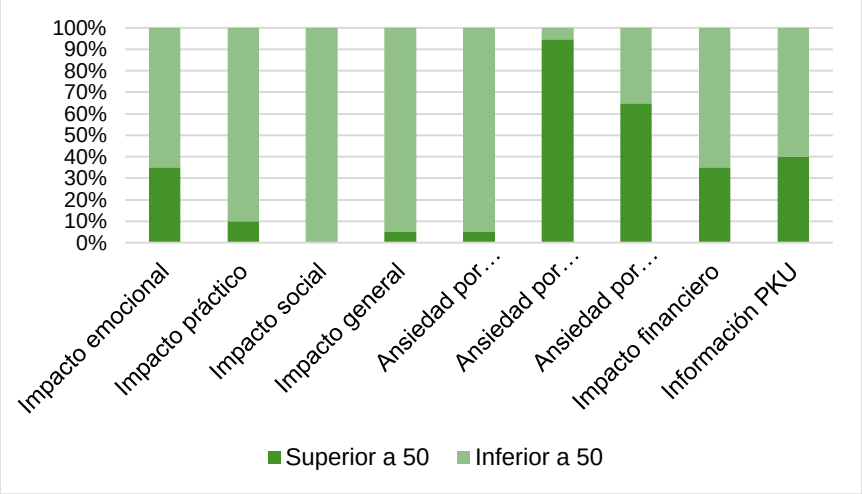
Síntomas – PKU QoL



Se puede observar que en el dominio de sintomatología se supera el 50% de respuestas con una puntuación media mayor a 50, la autoevaluación del estado de salud (55%) y el cansancio (55%).

Figura 7

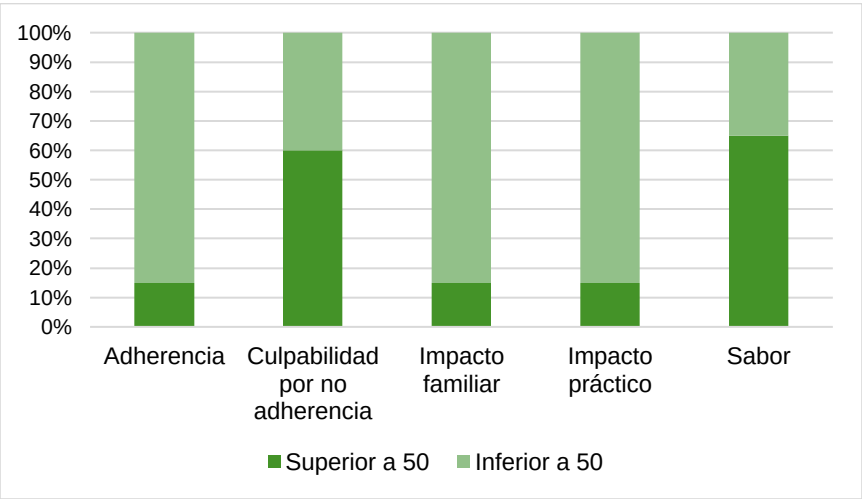
Calidad de vida general – PKU QoL



Por otro lado, en el dominio de calidad de vida general se supera el 50% de respuestas con una puntuación media mayor a 50, la ansiedad por presentar niveles de fenilalanina fuera de rango (90%) y la ansiedad debida a la posibilidad de tener niveles de fenilalanina fuera de rango durante el embarazo (65%).

Figura 8

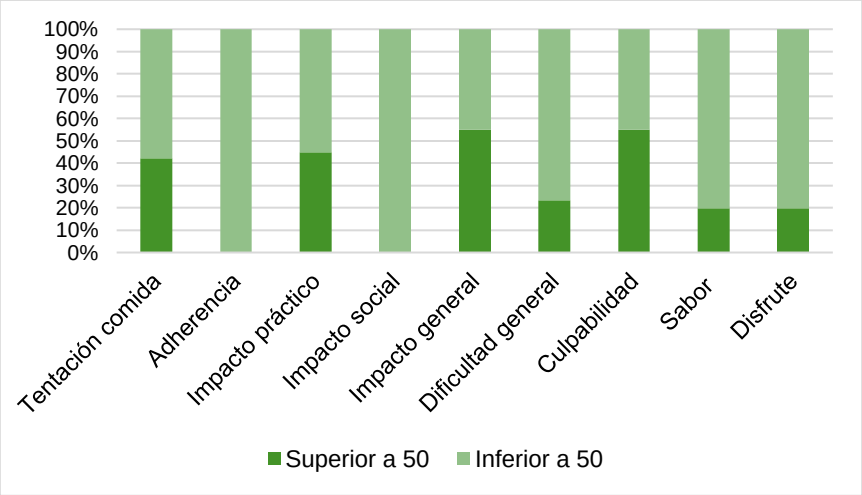
Administración de suplementos – PKU QoL



En el dominio sobre administración de suplementos, predominan los sentimientos de culpabilidad si no hay una buena adherencia a los mismos (60%) y el sabor de dichos suplementos (65%).

Figura 9

Restricción dieta proteica – PKU QoL



Finalmente, en el dominio sobre restricción de la dieta proteica, destacó la culpabilidad al no seguir la dieta baja en proteínas prescrita (70%).

Considerando este mismo análisis, pero subdividiendo a los participantes del grupo clínico entre aquellos que tienen en sus analíticas bioquímicas de sangre valores <600 µmol/l (n = 11) y aquellos con valores >600 µmol/l (n = 9), los resultados de acuerdo a los diferentes dominios que contempla la escala de calidad de vida PKU-QoL son los que se muestran a continuación En primer lugar, respecto al dominio de sintomatología (véase Figura 10), los pacientes con niveles <600 µmol/l (n = 11) presentan una puntuación superior a 50 en su autoevaluación sobre el estado de salud (54%) y en cansancio (63%), mientras que aquellos pacientes con niveles >600µmol/l (n = 9), superan el umbral en autoevaluación sobre su estatus de salud (55%), también en tristeza

(55%), y en ansiedad (55%). En segundo lugar, respecto al dominio de calidad de vida general (véase Figura 11) aquellos pacientes con valores <600µmol/l (*n* = 11) tienen una puntuación por encima del umbral en ansiedad por presentar niveles de fenilalanina fuera de rango en general (90%), y en ansiedad por presentar estos niveles durante el embarazo (72%); hallándose estos mismos resultados en aquellos pacientes con valores >600µmol/l (*n* = 9), siendo 88% y 55% las frecuencias, respectivamente. En tercer lugar, respecto al dominio que valora la calidad de vida relacionada con la administración de suplementos (véase Figura 12), los pacientes con valores <600µmol/l (*n* = 11), presentan una media por encima de 50 en sentimientos de culpabilidad por una pobre adherencia a la toma de suplementos (54%) y en el sabor (81%), mientras que el subgrupo de pacientes con valores >600µmol/l (*n* = 9), supera este umbral únicamente para la culpabilidad por presentar una pobre adherencia a dichos suplementos (66%). Por último, en lo relativo al dominio que evalúa la calidad de vida relacionada con la restricción alimentaria por una dieta baja en proteínas pautada (véase Figura 13), tanto los pacientes con valores <600µmol/l (*n* = 11) como aquellos que presentan valores >600µmol/l (*n* = 9), tienen puntuaciones superiores a 50 en la variable sobre culpabilidad en caso de no hacer un correcto seguimiento de la dieta prescrita, siendo 63% y 77% sus frecuencias, respectivamente.

En conjunto, ambos subgrupos coinciden en sus resultados para la autoevaluación de su estado de salud, en la ansiedad debida a los niveles de fenilalanina presentados en las analíticas bioquímicas de sangre y éstos mismos cuando se analizan durante periodos de embarazo. Así mismo, los sentimientos de culpabilidad por una baja adherencia a la toma de suplementos pautados, y, por último, a la culpabilidad debida al no seguimiento de la dieta baja en proteínas prescrita como pauta médica.

Figura 10

Síntomas – PKU QoL

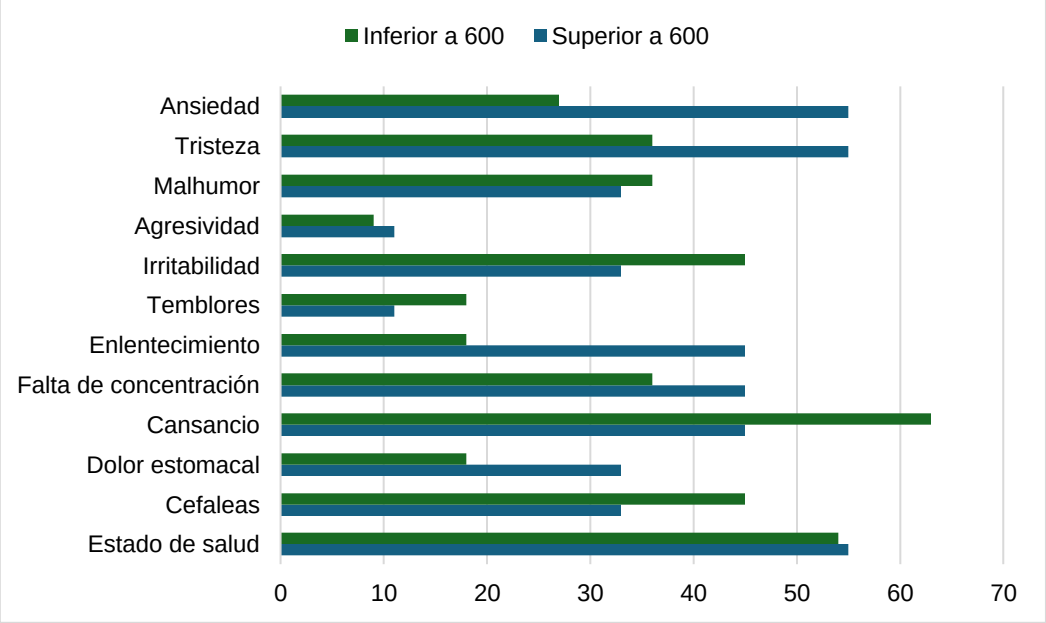


Figura 11

Calidad de vida general – PKU QoL

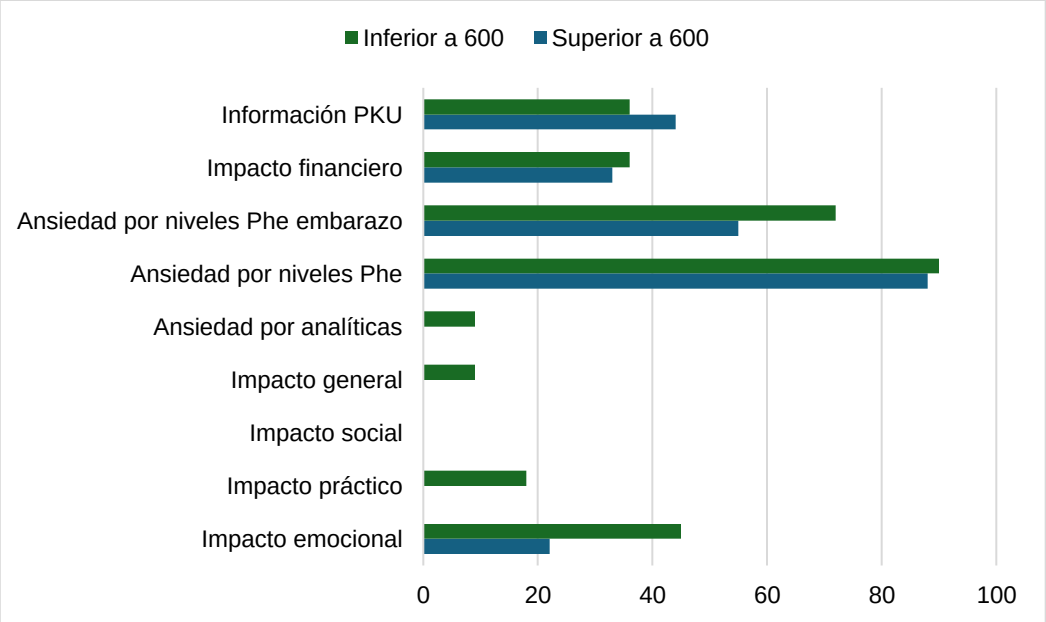


Figura 12

Administración de suplementos – PKU QoL

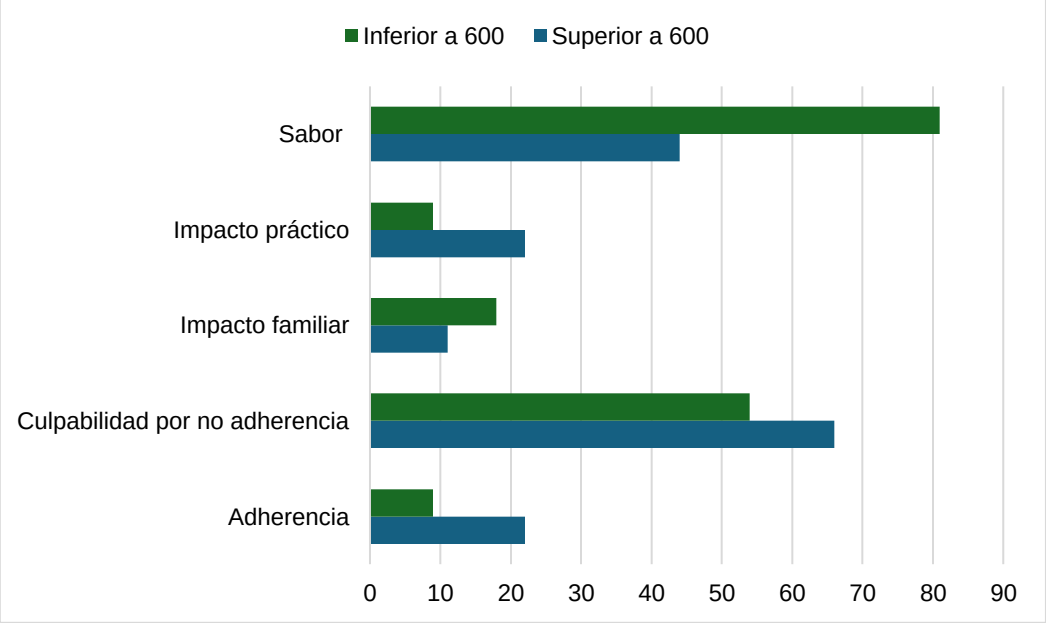
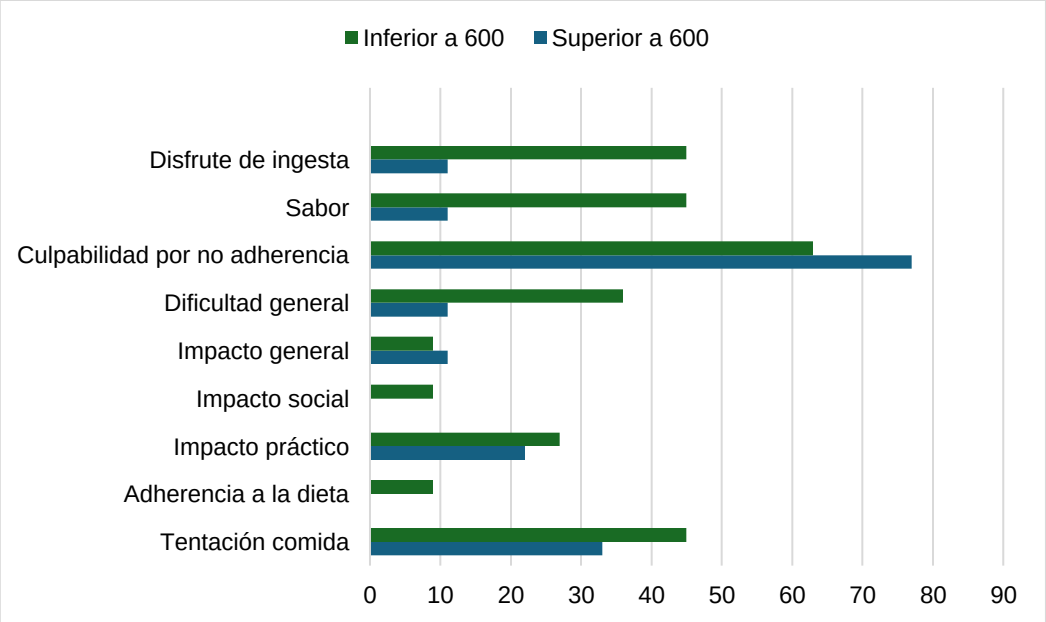


Figura 13

Restricción dieta proteica – PKU QoL



7.3.1.1. Comparación de la calidad de vida percibida en el grupo clínico considerando los niveles de fenilalanina

En la Tabla 10 se presentan las diferencias entre los subgrupos clínicos considerando sus niveles de fenilalanina (<600μmol/l y >600μmol/l). Los resultados indican que no existen diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables a lo largo de los cuatro dominios que evalúa la prueba PKU-QoL sobre calidad de vida percibida en los pacientes con fenilcetonuria *(*$p > 0.05$*).* No obstante, a nivel cualitativo, y pese a la heterogeneidad hallada en las puntuaciones de los dominios sobre sintomatología, calidad de vida general y administración de suplementos, en el dominio sobre la calidad de vida percibida debida a las restricciones impuestas por la dieta, el subgrupo clínico con valores <600μmol/l ($n = 11$), presenta de forma generalizada puntuaciones superiores al subgrupo con valores >600μmol/l ($n = 9$), lo cual indica un mayor impacto negativo en su calidad de vida, a excepción de la variable que evalúa su culpabilidad ante el no seguimiento de la dieta prescrita, cuya puntuación es inferior en este caso, indicando un menor impacto de esta cuestión.

Tabla 10

Escalas de calidad de vida y niveles de fenilalanina

	PKU <600 µmol/l		PKU >600 µmol/l		Puntuaciones Z		
	n	M (SD)	*n*	M (SD)	*U*	*Z*	*p*
Síntomas							
Autoevaluación estado de salud	11	34.09 (25.67)	9	41.67 (25.0)	42.00	-0.597	0.551
Dolores de cabeza	11	34.09 (16.85)	9	22.22 (23.20)	34.50	-1.215	0.224
Dolores de estómago	11	18.18 (19.66)	9	22.22 (34.11)	47.00	-0.209	0.834
Cansancio	11	52.27 (23.60)	9	30.56 (34.86)	28.00	-1.678	0.093
Falta de concentración	11	31.82 (27.60)	9	25.0 (30.62)	41.50	-0.637	0.524
Enlentecimiento de pensamiento	11	22.73 (23.60)	9	25.0 (25.0)	46.50	-0.241	0.810
Temblor de manos	11	20.45 (35.03)	9	11.11 (25.34)	42.00	-0.705	0.481
Irritabilidad	11	27.27 (28.40)	9	30.56 (37.03)	48.50	-0.080	0.936
Agresividad	11	11.36 (17.19)	9	13.89 (33.33)	44.00	-0.518	0.604
Mal humor	11	2.27 (30.53)	9	22.22 (36.32)	42.00	-0.627	0.531
Tristeza	11	30.36 (23.35)	9	47.22 (38.41)	42.00	-0.553	0.553
Ansiedad	11	25.0 (31.62)	9	47.22 (4.29)	35.00	-0.251	0.251
PKU en general							
Impacto emocional	11	47.27 (18.35)	9	33.89 (15.37)	26.50	-1.758	0.079
Impacto práctico	11	16.10 (19.41)	9	9.95 (11.82)	42.50	-0.548	0.584
Impacto social	11	13.64 (16.50)	9	18.06 (19.38)	43.00	-0.512	0.608
Impacto general	11	28.67 (14.41)	9	22.84 (12.54)	35.00	-1.103	0.270
Ansiedad por análisis en sangre	11	12.50 (17.68)	9	1.39 (4.17)	31.00	-1.737	0.082
Ansiedad por niveles de Phe	11	70.45 (24.54)	9	75.9 (25.0)	43.50	-0.480	0.631
Ansiedad niveles Phe embarazo	11	54.54 (41.56)	9	52.78 (50.69)	48.50	-0.080	0.936
Impacto financiero	11	36.36 (39.31)	9	30.56 (37.03)	45.00	-0.357	0.721
Información	11	31.81 (37.23)	9	44.44 (32.54)	36.50	-1.020	0.308
Administración de suplementos							
Adherencia	11	26.12 (30.28)	9	17.59 (26.83)	42.50	-0.550	0.582
Culpabilidad mala adherencia	11	50.00 (37.08)	9	55.56 (39.08)	45.50	-0.312	0.755
Impacto suplementos en la familia	11	11.36 (20.50)	9	5.56 (16.67)	42.00	-0.818	0.414
Impacto práctico	11	21.60 (19.84	9	23.61 (34.34)	42.00	-0.578	0.563
Sabor	11	61.36 (28.20)	9	38.89 (33.33)	29.00	-1.612	0.107
Restricción dietética de proteína							
Tentación de comida	11	39.77 (34.38)	9	30.56 (29.39)	41.50	-0.619	0.536
Adherencia	11	18.52 (16.0)	9	13.15 (13.83)	40.00	-0.734	0.463
Impacto práctico	11	35.19 (19.24)	9	29.66 (20.42)	38.00	-0.876	0.381
Impacto social	11	22.23 (19.15)	9	12.50 (15.31)	33.50	-1.243	0.214
Impacto a nivel general	11	29.12 (14.60)	9	21.40 (16.37)	33.50	-1.216	0.224
Dificultad general	11	22.73 (32.51)	9	11.11 (25.34)	38.00	-1.028	0.304
Culpabilidad no se sigue	11	52.27 (41.01)	9	63.89 (28.26)	42.00	-0.583	0.560
Sabor de la comida	11	31.82 (31.80)	9	11.11 (18.16)	30.00	-1.604	0.109
Disfrute de la comida	11	31.82 (29.77)	9	11.11 (18.16)	29.50	-1.638	0.101

Nota. M: Media; Phe: fenilalanina; PKU: fenilcetonuria; U: U Mann-Whitney; µmol/l: micromol; SD: Desviación Estándar.

7.4. Análisis correlacionales

A continuación, se presentan los análisis correlacionales que permitirán evaluar la magnitud y dirección de las asociaciones entre las variables mencionadas con anterioridad.

7.4.1 Correlaciones de las variables cognitivas

En este primer apartado se ha analizado la relación entre las variables cognitivas evaluadas y los niveles de fenilalanina presentados en los exámenes sanguíneos en primer lugar, y con los niveles de sintomatología depresiva medidos a través de la prueba de sintomatología depresiva BDI-II en segundo lugar.

Por un lado, se han obtenido correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre los niveles de fenilalanina y la subprueba de Vocabulario (*rho* = -0.614, *p* = 0.004), subprueba de Información (*rho* = -0.551, *p* = 0.012), la subprueba de Comprensión (*rho* = -0.612, *p* = 0.004), la prueba de Figuras Incompletas (*rho* = -0.501, *p* = 0.025), y la prueba SDMT (*rho* = -0.530, *p* = 0.016). Por otro lado, se ha obtenido una correlación negativa y estadísticamente significativa entre la sintomatología depresiva y la puntuación de la prueba de copia en la Figura Compleja de Rey (*rho* = -0.378, *p* = 0.016), mientras que la correlación con el resto de las variables cognitivas no ha resultado ser estadísticamente significativa *(p* > 0.05*).*

7.4.2 Correlaciones de las variables psicológicas

En este segundo apartado se ha analizado la relación entre las variables psicológicas evaluadas en este trabajo. En la Tabla 11 se observan los resultados relativos a la relación entre la sintomatología depresiva evaluada a través de la prueba de sintomatología depresiva BDI-II y las subescalas que comprende la prueba de comportamiento ASR: ansiedad y depresión, comportamiento retraído, quejas somáticas, problemas de pensamiento, problemas de atención, comportamiento agresivo, comportamiento desafiante e intrusiones.

Tal y como se puede observar en la Tabla 11, la puntuación obtenida en la prueba de depresión BDI-II muestra una correlación positiva y estadísticamente significativa con todas las subescalas de la prueba ASR de comportamiento a excepción de intrusiones *(p* < 0.05*)*. Así mismo, las subescalas del ASR muestran una correlación positiva y estadísticamente significativa entre sí, salvo entre comportamiento desafiante y quejas somáticas, y, entre intrusiones, ansiedad y depresión, comportamiento retraído, quejas somáticas, problemas de pensamiento, problemas de atención y comportamiento agresivo. En términos generales, una mayor presencia de sintomatología depresiva se asocia a una mayor puntuación en problemáticas conductuales, a excepción de la presencia de intrusiones.

Además de la interacción entre las distintas variables psicológicas evaluadas, se ha analizado la posible asociación entre los niveles de fenilalanina presentados y dichas variables. Los resultados no han mostrado ninguna correlación estadísticamente significativa en este análisis *(p* > 0.05*)*.

Tabla 11

Variables psicológicas

	BDI-II	ASR Ans/dep	ASR Comp. retraído	ASR Quejas somáticas	ASR Prob. de pensamiento	ASR Prob.de atención	ASR Comp. agresivo	ASR Comp. desafiante	ASR Intrusiones
BDI-II	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-
ASR Ans/dep	0.692**	1.000	-	-	-	-	-	-	-
ASR Comp. retraído	0.661**	0.644**	1.000	-	-	-	-	-	-
ASR Quejas somáticas	0.386*	0.385*	0.483**	1.000	-	-	-	-	-
ASR Prob. pensamiento	0.524**	0.711*	0.553**	0.448**	1.000	-	-	-	-
ASR Prob. de atención	0.434**	0.596**	0.512**	0.391*	0.731**	1.000	-	-	-
ASR Comp. agresivo	0.604**	0.702**	0.510**	0.312*	0.606**	0.636**	1.000	-	-
ASR Comp. desafiante	0.528**	0.434**	0.434**	0.287	0.590**	0.610**	0.431**	1.000	-
ASR Intrusiones	0.161	0.017	0.034	0.142	0.063	0.138	0.276	0.326*	1.000

Nota. Ans/dep: ansiedad y depresión; ASR: Autoinforme de comportamiento en adultos; BDI-Ii: Inventario de depresión de Beck-II; Comp: comportamiento; Prob: problemas; *p <0.05, ** p <0.01

7.4.3 Correlaciones de las variables relacionadas con la calidad de vida en el grupo con fenilcetonuria

En este tercer apartado se exponen las correlaciones halladas entre las variables psicológicas BDI-II y el cuestionario de calidad de vida (PKU QoL).

En primer lugar, se exponen las correlaciones entre las variables psicológicas y el dominio de sintomatología relativo a la calidad de vida (véase Tabla 12). Se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre la presencia de dolores de cabeza y comportamiento retraído (*rho* = 0.490, p = 0.028), quejas somáticas (*rho* = 0.507, p = 0.022), comportamiento desafiante (*rho* = 0.512, p = 0.021); entre cansancio y quejas somáticas (*rho* = 0.468, p = 0.037); entre falta de concentración y problemas de pensamiento (*rho* = 0.503, p = 0.024), comportamiento agresivo (*rho* = 0.544, p = 0.013); entre enlentecimiento de pensamiento y comportamiento agresivo (*rho* = 0.570, p = 0.009); entre temblor de manos y quejas somáticas (*rho* = 0.735, p < 0.001);

irritabilidad y quejas somáticas (*rho* = 0.494, *p* = 0.027); entre mal humor y sintomatología depresiva (*rho* = 0.573, *p* = 0.008), comportamiento retraído (*rho* = 0.487, *p* = 0.030), comportamiento desafiante (*rho* = 0.524, *p* = 0.018); entre tristeza y sintomatología depresiva (*rho* = 0.688, *p* <0.001), ansiedad y depresión (*rho* = 0.651, *p* = 0.002), problemas de pensamiento (*rho* = 0.606, *p* = 0.005), problemas de atención (*rho* = 0.523, *p* = 0.018), comportamiento agresivo (*rho* = 0.577, *p* = 0.008); y entre ansiedad y sintomatología depresiva (*rho* = 0.573, *p* = 0.008), ansiedad y depresión (*rho* = 0.585, *p* = 0.007), quejas somáticas (*rho* = 0.547, *p* = 0.013), problemas de pensamiento (*rho* = 0.590, *p* = 0.006), problemas de atención (*rho* = 0.503, *p* = 0.024), comportamiento agresivo (*rho* = 0.718, *p* <0.001). Todas las correlaciones presentadas han sido positivas y moderadas-altas, lo cual indica una asociación entre un mayor impacto de la calidad de vida en cuanto a sintomatología y mayores niveles de sintomatología psicológica.

Tabla 12

Variables psicológicas y calidad de vida

	BDI-II	ASR Ans/dep	ASR Comp. retraído	ASR Quejas somáticas	ASR Prob. Pensamiento	ASR Prob. de atención	ASR Comp. agresivo	ASR Comp. desafiante	ASR Intrusiones	PKU QoL AE estado de salud	PKU QoL Dolor de cabeza	PKU QoL Dolor de estómago	PKU QoL Cansancio	PKU QoL Falta concentración	PKU QoL Enlent. de pensamiento	PKU QoL Temblor de manos	PKU QoL Irritabilidad	PKU QoL Agresividad	PKU QoL Malhumor	PKU QoL Tristeza	PKU QoL Ansiedad
BDI-II	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ASR Ans/dep	0.692**	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ASR Comp retraído	0.661**	0.644**	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ASR Quejas somáticas	0.386*	0.385*	0.483**	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ASR Prob de pensamiento	0.524**	0.711*	0.553**	0.448**	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ASR Prob de atención	0.434**	0.596**	0.512**	0.391*	0.731**	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ASR Comp agresivo	0.604**	0.702**	0.510**	0.312*	0.606**	0.636**	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ASR Comp desafiante	0.528**	0.434**	0.434**	0.287	0.590**	0.610**	0.431**	1.000	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-		-
ASR Intrusiones	0.161	0.017	0.034	0.142	0.063	0.138	0.276	0.326*	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PKU QoL AE estado de salud	0.288	0.118	0.015	0.421	0.255	0.163	0.149	-0.114	-0.261	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PKU QoL Dolor de cabeza	0.345	0.352	0.490*	0.507*	0.279	0.385	-0.052	0.512*	0.285	-0.063	1.000										
PKU QoL Dolor de estómago	0.010	0.202	-0.067	0.337	0.120	0.118	0.217	-0.003	-0.019	0.155	-0.233	1.000									
PKU QoL Cansancio	-0.243	-0.260	-0.111	0.468*	-0.150	0.315	-0.187	0.248	0.362	0.207	0.348	0.063	1.000								
PKU QoL Falta concentración	0.274	0.408	0.249	0.141	0.503*	0.441	0.544*	0.273	0.086	0.236	-0.118	0.580**	-0.036	1.000							
PKU QoL Enlent de pensamiento	-0.011	0.274	-0.058	0.081	0.244	0.252	0.570**	0.177	0.376	-0.186	-0.130	0.543*	0.004	0.601**	1.000						
PKU QoL Temblor de manos	0.168	0.192	0.338	0.735**	0.035	0.074	-0.138	0.218	0.274	0.260	0.550*	0.242	0.526*	0.033	0.015	1.000					
PKU QoL Irritabilidad	0.346	0.167	0.070	0.494*	0.239	0.227	0.313	0.072	0.056	0.760**	-0.087	0.284	0.342	0.507*	0.120	0.278	1.000				
PKU QoL Agresividad	0.316	0.193	0.184	0.231	0.258	0.160	0.163	0.419	0.239	0.180	0.206	0.176	0.141	0.432	0.441	0.373	0.278	1.000			
PKU QoL Malhumor	0.573**	0.121	0.487*	0.333	0.379	0.358	0.334	0.524*	0.270	0.264	0.349	0.095	0.169	0.502*	0.180	0.360	0.373	0.682**	1.000		
PKU QoL Tristeza	0.688**	0.651**	0.356	0.268	0.606**	0.523*	0.577**	0.287	-0.014	0.327	0.109	0.208	-0.077	0.476*	0.067	0.133	0.432	0.213	0.479*	1.000	
PKU QoL Ansiedad	0.573**	0.585**	0.266	0.547*	0.590**	0.503*	0.718**	0.390	0.414	0.396	0.123	0.262	0.190	0.593**	0.412	0.317	0.605**	0.416	0.606**	0.699**	1.000

Nota. Ans y dep: ansiedad y depresión; ASR: autoinforme de comportamiento de adultos; AE: autoevaluación; BDI-II: Inventario de depresión de Beck; Comp: comportamiento; Enlent: enlentecimiento; PKU QoL: cuestionario de calidad de vida; Prob: problemas.

En segundo lugar, se exponen las correlaciones entre las variables psicológicas y el dominio de calidad de vida general percibida (véase Tabla 13). Se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre impacto emocional y quejas somáticas (*rho* = 0.591, *p* = 0.006), y comportamiento desafiante (*rho* = 0.476, *p* = 0.034); entre impacto social y sintomatología depresiva (*rho* = 0.530, *p* = 0.016), ansiedad y depresión (*rho* = 0.518, *p* = 0.019), comportamiento retraído (*rho* = 0.683, *p* <0.001), y problemas de pensamiento (*rho* = 0.592, *p* = 0.006); entre impacto general y sintomatología depresiva (*rho* = 0.470, *p* = 0.037), quejas somáticas (*rho* = 0.501, *p* = 0.025), y comportamiento desafiante (*rho* = 0.538, *p* = 0.015); entre ansiedad debido a realizarse analíticas de sangre y sintomatología depresiva (*rho* = 0.448, *p* = 0.047), quejas somáticas (*rho* = 0.601, *p* = 0.005) y comportamiento desafiante (*rho* = 0.491, *p* = 0.028); entre ansiedad debido a los niveles de fenilalanina y comportamiento agresivo (*rho* = 0.556, *p* = 0.011); y entre ansiedad por los análisis de niveles de fenilalanina durante el embarazo (*rho* = 0.539, *p* = 0.014). Todas las asociaciones halladas sobre este dominio han sido positivas y moderadas-altas, lo cual indica una asociación entre una peor calidad de vida percibida y peores niveles en sintomatología psicológica.

Tabla 13

Variables psicológicas y calidad de vida general

	BDI-II	ASR Ans y dep.	ASR Comp. retraído	ASR Quejas somáticas	ASR Prob. pensamiento	ASR Prob. atención	ASR Comp. agresivo	ASR Comp. desafiante	ASR Intrusiones	PKU QoL Impacto emocional	PKU QoL Impacto practico	PKU QoL Impacto Social	PKU QoL General	PKU QoL Ans. análisis sangre	PKU QoL Ans. niveles Phe	PKU QoL Ans. niveles Phe embarazo	PKU QoL Impacto financiero	PKU QoL Información
BDI-II	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ASR Ans y dep.	0.692**	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ASR Comp. retraído	0.661**	0.644**	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ASR Quejas somáticas	0.386*	0.385*	0.483**	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ASR Prob. de pensamiento	0.524**	0.711*	0.553**	0.448**	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ASR Prob. de atención	0.434**	0.596**	0.512**	0.391*	0.731**	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ASR Comp. agresivo	0.604**	0.702**	0.510**	0.312*	0.606**	0.636**	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ASR Comp. desafiante	0.528**	0.434**	0.434**	0.287	0.590**	0.610**	0.431**	1.000	-	-		-	-	-	-	-	-	
ASR Intrusiones	0.161	0.017	0.034	0.142	0.063	0.138	0.276	0.326*	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	
PKU QoL Impacto emocional	0.205	0.150	0.142	0.591**	0.040	0.126	0.117	0.476*	0.413	1.000	-	-	-	-	-	-	-	
PKU QoL Impacto practico	0.233	0.126	0.172	0.273	0.273	0.313	0.102	0.322	0.147	0.559*	1.000							
PKU QoL Impacto social	0.530*	0.518*	0.683**	0.126	0.592**	0.227	0.228	0.308	0.026	0.160	0.472*	1.000						
PKU QoL General	0.470*	0.436	0.429	0.501*	0.427	0.266	0.248	0.538*	0.207	0.745**	0.723**	0.689**	1.000					
PKU QoL Ans. análisis sangre	0.448*	0.087	0.331	0.601**	0.064	0.165	-0.083	0.491*	0.136	0.433	0.148	0.130	0.346	1.000				
PKU QoL Ans. análisis Phe	0.261	0.364	-0.023	-0.110	0.078	-0.005	0.556*	-0.074	0.264	0.163	-0.169	-0.013	0.010	-0.227	1.000			
PKU QoL Ans. análisis Phe embarazo	0.326	0.539*	0.262	0.208	0.203	0.027	0.434	0.254	0.012	0.365	-0.115	0.062	0.238	0.071	0.507*	1.000		
PKU QoL Impacto financiero	0.126	0.352	0.330	0.430	0.399	0.181	0.251	0.121	-0.304	0.058	0.027	0.092	0.041	0.222	0.078	0.032	1.000	
PKU QoL Información	-0.025	-0.237	0.065	0.121	-0.061	-0.215	-0.240	-0.098	-0.289	-0.245	0.053	0.066	-0.153	0.058	-0.632**	-0.336	0.295	1.000

Nota. Ans: ansiedad; Ans y Dep: ansiedad y depresión; ASR: autoinforme del comportamiento en adultos; BDI-II: cuestionario de depresión de Beck; Comp: comportamiento; PKU QoL: cuestionario de calidad de vida en adultos; Prob: problemas.

En tercer lugar, se exponen las correlaciones entre las variables psicológicas y el dominio referente al impacto en la calidad de vida debido a la ingesta de suplementos (véase Tabla 14). Únicamente se halló una correlación estadísticamente significativa, entre la adherencia a los suplementos y el comportamiento agresivo (*rho* = 0.492, *p* = 0.028), mientras que el resto de las variables no mostraron asociación entre sí *(p* > 0.05*).*

Tabla 14

Variables psicológicas y calidad de vida por suplementos

	BDI-II	ASR Ansiedad y depresión	ASR Comp. retraído	ASR Quejas somáticas	ASR Prob. de pensamiento	ASR Prob. de atención	ASR Comp. agresivo	ASR Comp. desafiante	ASR Intrusiones	ASR Adherencia suplementos	ASR Culpa pobre adherencia sup	ASR Impacto sup en familia	ASR Impacto practico sup	ASR Sabor sup
PKU QoL Adherencia suplementos	0.326	0.092	-0.056	0.340	0.093	0.015	0.492*	0.279	0.201	1.000				
PKU QoL Culpa pobre adherencia sup	-0.057	0.226	0.239	0.067	0.379	0.210	-0.029	0.001	0.211	-0.136	1.000			
PKU QoL Impacto sup en familia	0.035	0.266	0.058	0.416	0.045	0.098	0.084	0.205	0.191	0.125	-0.006	1.000		
PKU QoL Impacto practico sup	0.180	0.236	0.249	0.153	0.258	0.063	0.372	0.039	-0.131	0.605**	0.061	-0.010	1.0000	
PKU QoL Sabor sup	-0.127	0.111	0.204	0.197	0.147	0.432	0.125	0.139	0.153	0.182	0.313	0.080	0.589**	1.0000

Nota. ASR: autoinforme del comportamiento en adultos; BDI-II: cuestionario de depresión de Beck; Comp: comportamiento; Prob: problemas; PKU QoL: cuestionario de calidad de vida en adultos; Sup: suplementos.

Por último, se exponen las correlaciones entre las variables psicológicas y el dominio referente al impacto en la calidad de vida debido a la prescripción de la dieta (véase Tabla 15). Se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre adherencia a la dieta y sintomatología depresiva (*rho* = 0.465, *p* = 0.039); entre el impacto práctico y el comportamiento retraído (*rho* = 0.468, *p* = 0.038); entre el impacto social y la sintomatología depresiva (*rho* = 0.602, *p* = 0.005), ansiedad y depresión (*rho* = 0.605, *p* = 0.005), comportamiento retraído (*rho* = 0.553, *p* = 0.011), problemas de pensamiento (*rho* = 0.538, *p* = 0.015), comportamiento desafiante (*rho* = 0.522, *p* = 0.018); entre impacto general y sintomatología depresiva (*rho* = 0.513, *p* = 0.021), ansiedad y depresión (*rho* = 0.520, *p* = 0.019), comportamiento retraído (*rho* = 0.541, *p* = 0.014); entre

culpabilidad por no seguir la dieta y problemas de atención (*rho* = 0.564, *p* = 0.010); entre el sabor de la comida y comportamiento desafiante (*rho* = 0.542, *p* = 0.014); entre el disfrute de la comida y comportamiento retraído (*rho* = 0.541, *p* = 0.014) y comportamiento desafiante (*rho* = 0.450, *p* = 0.046).

Tabla 15

Variables psicológicas y calidad de vida por dieta

	BDI-II	ASR Ans y dep	ASR Comp retraído	ASR Quejas somáticas	ASR Prob pensamiento	ASR Prob atención	ASR Comp agresivo	ASR Comp desafiante	ASR Intrusiones	PKU QoL Tentación de comida	PKU QoL Adherencia	PKU QoL Impacto práctico	PKU QoL Impacto social	PKU QoL Impacto general	PKU QoL Dificultad seguimiento	PKU QoL Culpa no seguimiento	PKU QoL Sabor comida	PKU QoL Disfrute comida
PKU QoL Tentación de la comida	0.363	0.395	0.147	0.217	0.315	0.034	0.372	0.178	-0.234	1.000								
PKU QoL Adherencia	0.465*	0.323	0.056	0.220	0.298	0.316	0.361	0.256	-0.027	0.532*	1.000							
PKU QoL Impacto práctico	0.397	0.339	0.468*	0.391	0.324	-0.013	0.276	0.334	-0.009	0.368	0.107	1.000						
PKU QoL Impacto social	0.602**	0.605**	0.553*	0.348	0.538*	0.084	0.176	0.522*	-0.186	0.535*	0.378	0.629**	1.0000					
PKU QoL Impacto general	0.513*	0.520*	0.541*	0.317	0.412	-0.032	0.259	0.430	-0.079	0.506*	0.287	0.866**	0.901**	1.0000				
PKU QoL Dificultad seguimiento	0.355	0.136	0.061	0.265	0.149	-0.264	0.040	0.060	-0.243	0.590*	0.468*	0.512*	0.612**	0.605**	1.000			
PKU QoL Culpabilidad no seguimiento	-0.023	0.321	0.084	0.286	0.436	0.564**	0.354	0.346	0.241	-0.104	-0.081	0.391	-0.023	0.135	-0.215	1.000		
PKU QoL Sabor comida	0.393	0.088	0.285	0.306	0.252	0.267	0.130	0.542*	-0.076	0.294	0.165	0.493*	0.276	0.319	0.362	0.136	1.000	
PKU QoL Disfrute comida	0.439	0.297	0.541*	0.338	0.391	0.082	0.045	0.450*	-0.127	0.539*	0.381	0.782**	0.778**	0.822**	0.733**	0.143	0.563**	1.000

Nota. ASR: autoinforme del comportamiento en adultos; BDI-II: cuestionario de depresión de Beck; Comp: comportamiento; PKU QoL: cuestionario de calidad de vida en adultos; Prob: problemas; Sup: suplementos.

Además del análisis correlacional entre las variables psicológicas analizadas y cada una de las áreas de la calidad de vida, se ha analizado la posible asociación entre los niveles de fenilalanina presentados y el impacto en la calidad de vida del grupo clínico, siendo todos los resultados no estadísticamente significativos *(p* > 0.05*)*. Por tanto, los valores de fenilalanina en sangre no parecen estar asociados a la calidad de vida percibida por los pacientes diagnosticados con fenilcetonuria.

7.5. Análisis de regresión

En este apartado se presentan los análisis de regresión lineal múltiple que se han llevado a cabo para analizar la posible influencia de variables clínicas sobre el rendimiento cognitivo obtenido por parte del grupo clínico.

Dado que existen variables clínicas que pueden condicionar el rendimiento en las pruebas cognitivas, se ha planteado un modelo de regresión múltiple que incluyese como posibles variables predictoras las siguientes: edad de diagnóstico, niveles de fenilalanina, tener o no restricción proteica en la dieta y tener prescripción de suplementos. El modelo se ha aplicado a las variables cognitivas en las que el grupo diagnosticado con fenilcetonuria obtuvo un rendimiento inferior y estadísticamente significativo respecto al grupo control. Los resultados obtenidos reflejan que el modelo no ha sido estadísticamente significativo para la prueba Stroop, específicamente en Palabra-Color (F = 0.944, R^2 = 0.201, p= 0.465), copia de la Figura Compleja de Rey (F = 1.816, R^2 = 0.326, p= 0.178), la subprueba de Dígitos Directos (F = 2.841, R^2 = 0.431, p= 0.062) y las Historias Extrañas de Happé (F = 1.623, R^2 = 0.302, p= 0.220). En cambio, el modelo se cumplió para la prueba de memoria de la Figura Compleja de Rey (F = 4.193 R^2 = 0.528, p= 0.018), siendo las variables predictoras la prescripción dietética (β= -1.093, p= 0.006), y la ingesta de suplementos (β= 1.130, p= 0.004); y para la velocidad de procesamiento (F = 3.649, R^2 = 0.493,

p= 0.029), siendo variables predictoras los niveles de fenilalanina (*β*= -0.690, *p*= 0.007) y la prescripción dietética (*β*= -0.777, *p*= 0.047).

Por tanto, en conjunto, los resultados sobre análisis de regresión múltiple reflejan que el modelo no se ha cumplido para la prueba de Palabra-Color del Stroop, para la copia de la Figura Compleja de Rey, para Dígitos Directos del WAIS-IV, y para la prueba de Historias Extrañas de Happé, por tanto, el rendimiento del grupo clínico en el funcionamiento ejecutivo, en las habilidades visuoespaciales, memoria verbal y en la teoría de la mente, fue independiente del impacto clínico de la patología. En cambio, la memoria visual y la velocidad de procesamiento sí que se ven influenciadas por variables clínicas asociadas a la enfermedad, en particular el tratamiento relativo a la alimentación y los niveles de fenilalanina.

8. Discusión

8.1. Introducción

La investigación de la fenilcetonuria ha permitido avances importantes como el conocimiento de la enfermedad a distintos niveles, como por ejemplo el funcionamiento a nivel molecular, es decir, el funcionamiento de la enzima fenilalanina hidroxilasa, las mutaciones y la actividad residual de cada mutación (Elhawary et al., 2022). También se ha podido conocer a nivel clínico, sin embargo, al tratarse de una enfermedad poco frecuente, la muestra de pacientes que incluyen los estudios es reducida normalmente.

Padecer de una enfermedad metabólica como lo es la fenilcetonuria, puede tener serias repercusiones en la vida de la persona, especialmente si ésta no es diagnosticada de manera temprana; afectando el área cognitiva de las personas que la padecen (Jaulent et al., 2019; Muri et al., 2023; van Spronsen et al., 2017; van Wegber et al., 2017) y, por consiguiente, la calidad de vida (Alptekin et al., 2018; Becsei et al., 2021; Jahangiri et al., 2024; Maissen-Abgottspon et al., 2023), además de la aparición de consecuencias negativas psicológicas asociadas, debido a la naturaleza de la enfermedad (Baglioni et al., 2024; Thiele et al., 2021).

Todos estos aspectos han de abordarse de manera adecuada, lo cual implica un diagnóstico temprano, el seguimiento y la estabilidad de los niveles de fenilalanina y, por consiguiente, una dieta baja en proteínas con el debido consumo diario de los suplementos necesarios para reducir el impacto en las condiciones de vida de la persona afectada. Asimismo, estas medidas son requisito indispensable en los afectados por fenilcetonuria, para que puedan tener una buena funcionalidad en las actividades de la vida diaria (Deneault, 2024; Muri et al., 2022).

Aunque ha habido una creciente investigación relacionada con la fenilcetonuria en población infantil, existe una menor cantidad de estudios en población adulta con dicha

enfermedad (Ashe et al., 2019; Burlina et al., 2019). En este sentido, la literatura señala la necesidad de este tipo de estudios, para así poder detectar el impacto y las consecuencias cognitivas de no seguir una dieta estricta con bajo consumo de proteínas (Cannet et al., 2023; van Wegber et al., 2021), dar a conocer la importancia de mantener esta dieta a lo largo de la vida (Al Hafid y Christodoulou, 2015; Cazzorla et al., 2018; Ford et al., 2018; Jurecki et al., 2017; Rocha y MacDonald, 2016; Rocha y MacDonald, 2018; van Spronsen et al., 2017), así como el de mantener los niveles de fenilalanina estables y poco fluctuantes para un menor impacto cognitivo (Cleary et al., 2013; Costa-Lathan et al., 2023; Theron et al., 2023).

Las características particulares del colectivo lo hacen idóneo para el estudio de tratamientos específicos que incluyen un control dietético estricto, basado en una dieta baja en fenilalanina para evitar la acumulación de este aminoácido en el cuerpo (Costa-Lathan et al., 2023), y el monitoreo constante, pues los niveles de fenilalanina en sangre deben estarlo regularmente para ajustar la dieta y prevenir complicaciones (Andrade et al., 2021). Esto exige un diagnóstico temprano de detección neonatal (Shoraka et al., 2020), y un tratamiento personalizado basado en el perfil genético y la respuesta individual que tiene cada persona al tratamiento dietético y farmacológico (van Wegberg et al., 2017). Por otro lado, estudiar a población afectada con esta enfermedad es necesaria para la investigación genética (Brooks et al., 2023; Deneault, 2024), pues la fenilcetonuria es causada por mutaciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa y al identificarse ciertas mutaciones, se ha obtenido una mejor comprensión de su variabilidad genética y fenotípica (Russo et al., 2024), así como para para las terapias emergentes como las terapias génicas y enzimáticas (Martínez et al., 2023; Pérez-García., 2022; Regier et al., 2022). Por último, ofrece información para definir un correcto apoyo terapéutico, pues una buena adherencia a la dieta y el manejo de la enfermedad en general pueden ser desafiantes desde el

punto de vista psicológico, especialmente durante la adolescencia y la adultez temprana, en donde los programas de apoyo clínico y social son cruciales para mejorar la calidad de vida de los pacientes (Altman et al., 2021; lakovou y Schulpis, 2021). Este último aspecto está unido a esfuerzos para la educación y sus implicaciones, ya que es fundamental para asegurar un manejo adecuado tanto por los afectados como para su entorno cercano (van Wegber et al., 2017).

En lo relativo a la esfera cognitiva en específico, los adultos que iniciaron el tratamiento debido a una detección temprana han demostrado un mejor rendimiento en dichas tareas situándose en puntuaciones normativas, aunque en su mayoría es frecuente hallar que es inferior al de los controles sanos. Lo contrario se observa para aquellos pacientes adultos que han sido diagnosticados de manera tardía, o que no siguen una dieta estricta y han tenido fluctuaciones de fenilalanina a lo largo de la vida (Chen et al., 2019), ya que han demostrado estar más predispuestos a presentar deficiencias neuropsicológicas (Ashe et al., 2019; Gupta et al., 2023; van Wegber et al., 2021). Asimismo, en la literatura se indica que para que el rendimiento cognitivo de las personas con esta enfermedad metabólica no se vea afectado y sea similar al de personas sin esta patología, es importante mantener niveles de fenilalanina <600µmol/l (Romani et al., 2019).

El objetivo de la presente tesis ha sido evaluar los aspectos neuropsicológicos de personas con fenilcetonuria, así como también el área psicológica, comportamental y de calidad de vida. Es por ello por lo que, a continuación, se presenta la discusión en la que se ofrece una síntesis de los resultados entre los grupos clínico y control en cuanto a su evaluación cognitiva y psicológica. Por otro lado, se expondrán los aspectos clave de los resultados relacionados con la calidad de vida reportados por el grupo clínico, así como los hallazgos relativos a la comparación entre los

pacientes con fenilcetonuria considerando sus niveles de fenilalanina. Finalmente se expondrán las limitaciones del presente estudio e implicaciones.

8.2. Características de la muestra según variables sociodemográficas

Este estudio se compuso de un total de 40 participantes, de los cuales 20 fueron personas diagnosticadas con fenilcetonuria clásica, habiendo una participación mayor de mujeres (*n* = 17) que de hombres (*n* = 3), lo cual por un lado, posiblemente se debe a una mayor predisposición por parte de este género para participar en estudios de investigación, y por otro, porque probablemente también está ligado a la preocupación por parte del género femenino en cuanto al embarazo y, por ende, a contar con la mayor información posible respecto a la enfermedad (Jahangiri et al., 2024; Sestito, et al., 2024). El grupo control contó con 20 participantes, siendo homogéneo.

En relación con las variables clínicas del grupo con fenilcetonuria, se tomaron en cuenta tres aspectos principales: el primero incluyó la restricción dietética, sobre lo que, del total de participantes con dicho diagnóstico, un 80% seguía una dieta baja en fenilalanina, el 85% incluía suplementos en su ingesta, y el 25%, tenía prescripción de medicamentos.

La segunda variable clínica considerada fue con las diferencias entre los subgrupos del grupo clínico en función de los niveles de fenilalanina, tomando en cuenta las recomendaciones europeas (van Wegber et al., 2017), en cuyo rango óptimo se debe situar por debajo de 600µmol/l. Siguiendo estas directrices, un 55% de la muestra de este estudio estaban por debajo de este rango, mientras que un 45% por encima.

El hecho de que todos los participantes hayan tenido algún tipo de seguimiento en torno a la dieta, la toma de suplementos o la medicación, puede deberse a que en los últimos años se ha concienciado más acerca de la importancia de una restricción de la ingesta de proteína, al cumplimiento de la toma de suplementos para un adecuado desarrollo cognitivo y a la toma de

medicación cuando los niveles en sangre de fenilalanina son excesivos, y de esta manera, poder nivelar los mismos (MacDonald et al., 2020; McWhorter et al., 2022).

Por último, se tomó en consideración la edad diagnóstica. Se ha demostrado que cuanto más tiempo transcurra entre el nacimiento y el diagnóstico, mayores serán las repercusiones negativas, por lo que es un dato destacable y óptimo para el futuro (Campistol, 2019; Maissen-Abgottspon et al., 2023; Mezzomo et al., 2023). La distribución de la edad del diagnóstico en este estudio indicó una mayor proporción de los participantes diagnosticada antes del primer mes de vida (37.5%).

Considerando esta información, se hace énfasis en la necesidad de un manejo integral y personalizado de la fenilcetonuria, con enfoques dietéticos, suplementarios y farmacológicos ajustados a las necesidades individuales de los pacientes.

8.3. Análisis del rendimiento cognitivo entre los grupos clínico y control

En relación con los déficits cognitivos observados, los datos obtenidos tras la aplicación de la batería de pruebas neuropsicológicas demostraron diferencias al hacer una comparativa entre los resultados del grupo con fenilcetonuria y control, en las cuales se puede comprobar que aquellos del grupo clínico, obtienen un rendimiento significativamente inferior en algunas de las pruebas aplicadas. En primer lugar, aquellos del grupo clínico demuestran alteraciones en lo que se refiere a las funciones ejecutivas, en concreto en la subprueba del Stroop palabra-color, la cual permite medir la interferencia íntimamente ligada a procesos de control inhibitorio. Lo anterior se alinea con los hallazgos de los estudios de Bilder et al. (2016), Christ et al. (2020), Nardecchia et al. (2015) y Sundermann et al., (2020), quienes apuntan a que este dominio cognitivo suele ser uno de los más afectados en esta patología (Christ et al., 2010). Sin embargo, también existen

contradicciones, puesto que existen otros estudios que no encontraron tales alteraciones en las funciones ejecutivas (De Felice et al., 2018; Palermo et al., 2017; Romani et al., 2022).

Otro de los dominios que se reporta con mayor afectación en distintos estudios llevados a cabo en adultos con fenilcetonuria es la velocidad de procesamiento (Brumm et al., 2004; Palermo et al., 2017; Romani et al., 2018; Romani et al., 2022). Debido a ello, hubo interés por incluirla como medida en esta investigación, sumado además a que los hallazgos en la literatura apuntan a que una posible anomalía de la materia blanca se relaciona con esta patología y genera que la persona procese con mayor lentitud la información, al mismo tiempo que hace que sea complicado codificarla y recuperarla (Anderson et al., 2007). Los resultados obtenidos en esta investigación respecto a este dominio no dejan de ser la excepción, ya que los participantes del grupo clínico demostraron un déficit significativo comparado al grupo control. Asimismo, un déficit en este dominio se manifiesta en personas con fenilcetonuria que interrumpen su dieta baja en proteínas (Dawson et al., 2011), así como también en aquellos pacientes con niveles altos de fenilalanina de manera recurrente y con fluctuaciones a lo largo del tiempo (Brumm et al., 2004; Romani et al., 2017). Sin embargo, en el caso de esta variable hay estudios que no han encontrado un déficit en la velocidad de procesamiento y las puntuaciones obtenidas han mostrado ser comparables a controles sanos (Bartus et al., 2018).

La precisión de copia de la Figura Compleja de Rey, utilizada para evaluar la capacidad visuoespacial, revela diferencias significativas entre los grupos clínico y control, lo cual sugiere resultados semejantes al reportado por Romani et al. (2022). Estos autores señalan varias alteraciones destacables asociados a la fenilcetonuria como dificultades para percibir y entender las relaciones espaciales entre objetos y coordinar esta información con el movimiento motor, afectando así a las actividades diarias (Romani et al., 2022). Debido a esto, es probable que las

personas participantes tengan cierta dificultad para conocer formas, tamaños y patrones, y que, por otro lado, presenten problemas para llevar a cabo actividades que requieran precisión y control. Estas alteraciones se han asociado al daño neurológico causado por niveles elevados de fenilalanina en el cerebro, interfiriendo con el desarrollo normal de los neurotransmisores y del funcionamiento de determinadas áreas, lo cual también apoyan otros estudios previos (Christ et al., 2010; Janzen y Nguyen, 2010).

Otra diferencia significativa hallada entre los grupos clínico y control fue en el dominio cognitivo de memoria tanto verbal como visual, aunque la afectación en esta capacidad suele ser menor en pacientes con fenilcetonuria, comparada con otras funciones cognitivas (Romani et al., 2022). Estos resultados son consistentes con los obtenidos por otros autores quienes plantean que esta alteración se debe a las altas concentraciones de fenilalanina en la sangre, interfiriendo con el desarrollo normal del cerebro especialmente durante los primeros años de vida, provocando así anomalías en la estructura y función cerebral (Ashe et al., 2019; Bartus et al., 2018; Channon et al., 2007; Pilotto et al., 2021). Entre las principales anomalías, se apunta a una disminución de la mielinización, ya que la síntesis de mielina se reduciría y esto afectaría la comunicación entre las neuronas, impactando negativamente en la capacidad mnésica (Brown et al., 2016; Deon et al., 2015). Asimismo, puede existir una disminución de los neurotransmisores dopamina (Stevenson et al., 2013) y serotonina (Himmelreich et al., 2021), que son cruciales para la memoria y el aprendizaje, debido a que la fenilalanina en exceso puede competir con otros aminoácidos para el transporte a través de la barrera hematoencefálica, reduciendo la disponibilidad de estos aminoácidos para la síntesis de estos dos neurotransmisores. Aún con estas evidencias, hay estudios que no han obtenido diferencias estadísticamente significativas en este dominio entre pacientes con fenilcetonuria y controles sanos (Bilder et al., 2016; Palermo et al., 2017).

Continuando con los déficits hallados, la teoría de la mente se puede ver comprometida en personas con fenilcetonuria debido a la alteración que los niveles de fenilalanina pueden provocar. Debido a las concordancias documentadas de las asociaciones existentes entre los niveles de fenilalanina y las funciones ejecutivas, los problemas de este dominio y las habilidades sociales estarían relacionados tanto con los niveles históricos como con los actuales de fenilalanina (Jahja et al., 2016). Se sabe que la teoría de la mente involucra todos los procesos mentales que subyacen a las interacciones sociales y comprende la capacidad de percibir, interpretar y responder de manera adecuada a las señales sociales (Ashe et al., 2019). En este estudio, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos que sugieren diferencias entre el grupo clínico y control, los cuales son similares a los encontrados en la literatura previa (Jahja et al., 2016; Kaiser et al., 2021; Lesch y Waider, 2012; Romani et al., 2022). La hipótesis principal apunta a un déficit en la conectividad neuronal, la cual ha sido identificada como anómala a través de resonancia magnética funcional (fMRI) (Christ et al., 2023). Sin embargo, se ha visto que el impacto de tratamientos más allá de la dieta, como puede ser la terapia con tetrahidrobiopterina (BH4) y el uso de fórmulas proteicas especiales, pueden mejorar ciertos aspectos de la cognición social, aunque no eliminan completamente los déficits (Manti et al., 2023).

Junto a los déficits cognitivos hallados, también ha habido resultados que indican que el rendimiento en ciertas áreas está preservado. De acuerdo con los resultados obtenidos, existe un rendimiento óptimo en las áreas de fluidez verbal, lenguaje y capacidad visuoespacial sin componente visuomotor, los cuales son resultados semejantes a los obtenidos en el estudio de De Felice et al. (2018), pero no así en el de Romani et al. (2022), quien señala alteraciones en estos dominios. Analizando estos hallazgos en detalle, en relación con el dominio de fluidez verbal, la ausencia de diferencias significativas es consistente con otros estudios (Moyle et al., 2007;

Palermo et al., 2017), sin embargo, estos son opuestos a los obtenidos por Brumm et al. (2004), quienes encontraron un hallazgo de déficit. En el dominio de función visuoespacial sin componente visuomotor, De Felice et al. (2018) tampoco hallaron diferencias, pero existen hallazgos contradictorios, dado que otros estudios sí hallaron un rendimiento deficitario (Palermo et al., 2017; Palermo et al., 2019; Pennington et al., 1985). En cuanto al dominio del lenguaje, que fue evaluado con las subpruebas de similitudes, vocabulario, información y comprensión del WAIS-IV, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo cual puede deberse a que los evaluados articularon las palabras correctamente, demostrando habilidades para entender el lenguaje hablado y escrito, facilitando así una comunicación efectiva, y una sintaxis y gramática adecuadas (Christ et al., 2010). Estos resultados son similares a los de Palermo et al. (2017) y De Felice et al. (2018), quienes no encontraron deficiencias, e indicaron que las habilidades básicas del lenguaje tuvieron un rendimiento normal. No obstante, Brumm et al. (2004) encontraron deficiencias en vocabulario y similitudes, lo cual sí plantea la posibilidad de alteraciones asociadas. Dadas las contradicciones halladas en a la literatura en cuanto al rendimiento cognitivo, se requerirán estudios futuros con muestras más amplias.

8.4. Análisis del rendimiento cognitivo entre los subgrupos clínicos

Considerando el rendimiento cognitivo del grupo clínico de acuerdo con los niveles de fenilalanina, valores inferiores a 600μmol/l son considerados los ideales para un correcto funcionamiento a nivel general (Romani et al., 2017). Las directrices actuales (van Wegberg et al., 2017) en Estados Unidos indican que las personas con fenilcetonuria deben procurar mantener niveles de fenilalanina de por vida entre 120 y 360μmol/l y en Europa los valores óptimos se consideran hasta 600μmol/l.

En este estudio, nueve pacientes tenían niveles de fenilalanina por encima de 600µmol/l y 11 por debajo de 600µmol/l. A nivel general, pese a que algunos de los pacientes tenían niveles de fenilalanina por encima de lo recomendado, mostraron aun as, un buen desempeño cognitivo. Este hallazgo también se observó en el estudio de Romani et al. (2019), en el que algunos individuos también tenían un control metabólico deficiente en la edad adulta, pero mostraban buenos resultados cognitivos. Esto respalda la idea de que es posible que algunos individuos puedan tener factores protectores que los hacen menos susceptibles a los efectos adversos de los altos niveles de fenilalanina (Pinto et al., 2023).

Aludiendo a los hallazgos de esta tesis, se han podido observar diferencias significativas en ciertas funciones cognitivas entre los subgrupos (<600µmol/l vs. >600µmol/l). En primer lugar, en el dominio de habilidades visuoespaciales, específicamente en las subpruebas de matrices y figuras incompletas del WAIS-IV, siendo el subgrupo clínico con niveles <600µmol/l quien obtuvo puntuaciones superiores.

Resultados similares se obtuvieron en el estudio de ten Hoedt et al. (2011), donde se sugiere que el impacto del control metabólico puede depender del momento en que las áreas cerebrales se mielinizan. Específicamente, las regiones posteriores responsables del procesamiento visoespacial son las primeras en mielinizarse, sobre lo que influirían los niveles de fenilalanina en la infancia (Romani et al., 2017).

En segundo lugar, los resultados obtenidos en la velocidad de procesamiento en esta tesis mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos, en donde el grupo con niveles <600µmol/l obtuvo puntuaciones superiores en la prueba SDMT indicando un mejor rendimiento. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros estudios, los cuales también detectaron un deterioro generalizado atribuyéndolo a niveles elevados de fenilalanina en la

infancia y a lo largo de la vida (Ashe et al., 2019; Trepp et al., 2020). Este hecho se asocia a un daño estructural en la mielina, o bien ocurrido de manera temprana en la vida o consolidado a lo largo de muchos años de niveles subóptimos de fenilalanina, haciendo difícil modularlo mediante el control en años posteriores (Anderson y Leuzzi, 2010).

Por último, el dominio de lenguaje fue evaluado con las subpruebas de semejanzas, vocabulario, información y comprensión del WAIS-IV. En las cuatro subpruebas, los resultados mostraron diferencias significativas entre los subgrupos clínicos, en los que el grupo con niveles >600μmol/l obtuvieron peor rendimiento. Conclusiones similares se reportaron por Romani et al. (2017), los cuales refieren que niveles <600μmol/l impactan de mejor forma en el rendimiento del lenguaje. No obstante, estos resultados no se apoyan por otras publicaciones en las que refieren no haber encontrado una relación consistente (Ozanne et al., 1990; Soleymani et al., 2015).

La comparativa entre ambos subgrupos clínicos también reflejó dominios que no se vieron afectados como es el caso de la memoria. Sin embargo, Diamond et al. (2013) en sus resultados sí encontraron diferencias, aun utilizando parámetros más estrictos, manifestando que aquellas personas con niveles de fenilalanina entre 360-600 μmol/l rendían peor en tareas que requerían el uso de este dominio en comparación con aquellos con niveles por debajo de 360 μmol/l.

De manera similar sucede con las funciones ejecutivas, sobre las cuales Huijbregts et al. (2018) observaron que aquellos pacientes con niveles de fenilalanina por encima de 360 μmol/l rendían peor en pruebas de función ejecutiva en comparación con aquellos con niveles por debajo de 360 μmol/l y comparado a su vez con controles sanos. En este estudio, no se hallaron diferencias generalizadas en el funcionamiento ejecutivo entre los subgrupos clínicos, aun cuando se ha observado que esta función podría ser más sensible a los niveles de fenilalanina en adultos debido a efectos más plásticos en los niveles de dopamina (Romani et al. 2017).

Por otro lado, y aunque en el dominio de fluidez verbal tampoco se obtuvieron resultados significativos, estudios como el de Almeida-Duarte et al. (2023) y Hawks et al. (2018) mencionan que dicho dominio suele ser particularmente vulnerable a niveles de fenilalanina altos. Lo mismo sucede con la teoría de la mente, en la que no se obtuvieron resultados que difirieran entre los grupos, lo cual se apoya en el estudio de Almeida-Duarte et al. (2023) quienes dicen que, las personas con fenilcetonuria, aunque sí muestran dificultades para reconocer emociones, no lo hacen para inferir estados emocionales mentales ajenos. Una posible explicación puede ser que el reconocimiento emocional se relaciona con las características fenotípicas neurocognitivas generales de la fenilcetonuria, lo que sugeriría que está menos afectado debido a las fluctuaciones en niveles de fenilalanina. Estudios como el de Jahja et al. (2017) llegaron a la conclusión de que niveles inferiores a 600 μmol/l durante la infancia y la adolescencia temprana suelen ser cruciales para un mejor desarrollo social en la edad adulta, no obstante, no examinaron específicamente el rendimiento en el reconocimiento de emociones y la teoría de la mente.

Finalmente, el metaanálisis de Fonnesbeck et al. (2013) demostró que la probabilidad de tener un mayor riesgo de deterioro cognitivo aumenta significativamente si existen niveles de fenilalanina más altos, situando específicamente la probabilidad en el 20% si los niveles eran superiores a 600μmol/l. Pese a la consistencia de hallazgos, Hofman et al. (2018) indicaron que la relación entre los niveles de fenilalanina y la cognición a lo largo de la vida fue variable, con lo cual, se hace difícil encontrar un patrón lineal definitivo de asociación. En conclusión, se sugiere que es importante mantener niveles estables de fenilalanina en sangre y, que mientras sean más bajos, será óptimo, no solamente durante la infancia, sino a lo largo de toda la vida para un mejor funcionamiento a nivel cognitivo (Lindegren et al., 2012; Romani et al., 2017).

8.5. Alteraciones psicológicas y conductuales de los grupos clínico y control

En su estudio, van Spronsen et al. (2021) observaron que las deficiencias en los neurotransmisores monoamina y norepinefrina podrían ser los mecanismos fisiopatológicos responsables de los síntomas conductuales disfuncionales y neuropsiquiátricos asociados a la fenilcetonuria. Asimismo, el estudio de Pinto et al. (2023) ha dado a conocer que la interrupción en la metabolización llevada a cabo por la enzima fenilalanina hidroxilasa afecta a la producción de tirosina a partir de la fenilalanina. Como se ha mencionado anteriormente, este aminoácido utiliza el mismo sistema de transporte que otros aminoácidos (como la tirosina y el triptófano) para cruzar la barrera hematoencefálica, en donde la fenilalanina limita la entrada de estos aminoácidos al sistema nervioso central, lo cual resulta en un impacto significativo provocando desregulación anímica junto a síntomas depresivos, y ansiosos.

Lo anterior podría explicar los resultados obtenidos a nivel descriptivo en la escala de depresión de Beck (BDI-II), cuyos resultados reflejaron que el grupo clínico presenta una puntuación superior al grupo control, sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En esta línea, estos hallazgos son similares a la investigación de Altman et al. (2021), quienes señalaron que la mitad de sus pacientes diagnosticados tardíamente presentaron mayores niveles de depresión, aunque los datos no fueron estadísticamente significativos. Considerando la sintomatología depresiva, la literatura sugiere que los síntomas de depresión no solo son más frecuentes en la población con fenilcetonuria en comparación con las personas sanas, sino que estos síntomas han demostrado estar presentes incluso en adultos que recibieron tratamiento temprano (Bilder et al., 2017; Pilotto et al., 2021).

Además de los síntomas depresivos, para evaluar los síntomas comportamentales se utilizó el informe de autoevaluación para adultos (ASR). Pese a que de forma generalizada y a nivel

cualitativo, los participantes del grupo clínico obtuvieron puntuaciones superiores, las diferencias respecto al grupo control no fueron estadísticamente significativas. En este sentido, el estudio de Vardy et al. (2020) sugiere resultados similares a los obtenidos en este estudio, en donde a nivel descriptivo, los participantes del grupo con fenilcetonuria obtuvieron mayor puntuación que el grupo control en síntomas de comportamiento retraído y signos de ansiedad y depresión. En lo que respecta al comportamiento agresivo, problemas de pensamiento e intrusiones, el estudio de Brumm et al. (2010) sí encontró diferencias entre ambos grupos, siendo el grupo con fenilcetonuria el más afectado.

8.6. Alteraciones psicológicas y conductuales de los subgrupos clínicos y calidad de vida de las personas con fenilcetonuria

Considerando los grupos clínicos según los niveles de fenilalanina presentados, no se manifestaron resultados estadísticamente significativos ni en sintomatología depresiva ni en problemas de comportamiento, aunque Brumm et al. (2010) expone en su estudio que los pacientes con fenilcetonuria no tratados son más propensos a presentar trastornos agresivos, autismo y problemas de conducta, es decir, con niveles elevados de fenilalanina, lo cual es apoyado también por Bik-Multanowski et al. (2011). Este aspecto requerirá explorarse en mayor profundidad en estudios futuros.

En cuanto a la calidad de vida, en este estudio se ha medido con el cuestionario de calidad de vida PKU-QoL específico para personas con fenilcetonuria, siguiendo para ello la directriz europea (van Wegber et al., 2017).

De acuerdo con la literatura, una peor calidad de vida se asocia a una menor adherencia a la dieta y a los suplementos, lo cual coincide con los resultados obtenidos en este estudio, dado que tomando en consideración que una puntuación ≥50 implica una peor calidad de vida, ambos

grupos (<600µmol/l y >600µmol/l) obtuvieron puntuaciones superiores a este valor en aspectos tales como ansiedad por altos niveles de fenilalanina y niveles de fenilalanina durante el embarazo (Alptekin et al., 2018; Bilder et al., 2017; Iakovou y Schulpis, 2019; Thiele et al., 2021). Este hecho puede sugerir que las participantes en este estudio son conscientes de los riesgos que puede implicar para el feto (malformaciones cardiacas, microcefalia ó estrabismo) si no se controlan los niveles de fenilalanina durante el embarazo, algo que también reportó el estudio de Caletti et al. (2020).

Asimismo, destacó la presencia de sentimientos de culpa por no tener una buena adherencia tanto a la toma de suplementos como a la dieta baja en proteínas, coincidiendo esto con lo descrito por Caletti et al. (2020). Adicionalmente, el grupo con <600µmol/l obtuvo puntuaciones negativas en síntomas de cansancio, en contraste al estudio de Alptekin et al. (2018) y en sabor de los suplementos, lo cual respalda la ya conocida mala palatabilidad de estos productos (Evans et al., 2018). Estos hallazgos también se ven apoyados por los de Bosch et al. (2015), quienes mencionan que, en todas las edades, las puntuaciones más altas están en los dominios relacionados con la culpa por una mala adherencia a la dieta y a la ingesta de suplementos.

En síntesis, los niveles de fenilalanina y la adherencia terapéutica son los factores con mayor relevancia para la calidad de vida de los participantes del grupo clínico, algo que respalda la literatura. Estos resultados sugieren principalmente la necesidad de un buen control de la enfermedad en términos generales, pues se asociaría a una mejor calidad de vida. Por otro lado, la revisión regular de la información sobre la calidad de vida, junto con intervenciones educativas sobre la fenilcetonuria y su tratamiento en población adulta, facilitaría la planificación del cuidado por parte del equipo multidisciplinar, los cuales incluirían una evaluación de resultados en la

práctica clínica y la sugerencia de cambios en la gestión para promover la salud y el bienestar, especialmente en mujeres con fenilcetonuria por el componente adicional del embarazo (Poubel y Haack, 2022).

8.7. Relación entre el deterioro cognitivo y los niveles de fenilalanina

La relación existente entre una alteración cognitiva y los niveles de fenilalanina se ha investigado de manera amplia, pues se ha visto el impacto que tiene el control metabólico en el desarrollo cognitivo (Bik-Multanowski et al., 2015; Jahja et al., 2016). Los resultados adquiridos en este estudio muestran correlaciones estadísticamente significativas entre los niveles de fenilalanina y las subpruebas de vocabulario, información y comprensión. Comparativamente a la literatura, se sugiere un posible deterioro en las habilidades lingüísticas de los afectados por fenilcetonuria, como pueden ser la comprensión auditiva, expresión verbal y lectura, cuando existen tanto niveles de este aminoácido en grandes cantidades, así como cuando hay fluctuaciones a lo largo de la vida (Christ et al., 2010; Viau et al., 2023; Weglage et al., 2013).

Asimismo, los niveles de fenilalanina y la capacidad visuoespacial, medida con la subprueba de figuras incompletas correlacionaron positivamente. El estudio de Gassió et al. (2010) encontró también que los pacientes con fenilcetonuria especialmente aquellos con un mal control de los niveles de fenilalanina, mostraban un rendimiento inferior en pruebas que evalúan estas habilidades. Asimismo, Janzen y Nyugen (2010) también apoyan esta idea y subrayan que el tratamiento temprano y la adherencia estricta a una dieta baja en fenilalanina son esenciales para optimizar resultados cognitivos, incluidas las habilidades visuoespaciales. De igual manera, contrasta con el trabajo de Costa-Lathan et al. (2023) en el cual, aunque estudiaron la relación entre niveles de fenilalanina y rendimiento cognitivo en general, las pruebas de medida de capacidades visuoespaciales no mostraron una relación significativa.

En cuanto a la relación entre la velocidad de procesamiento y los niveles de fenilalanina, los resultados que muestran una asociación concuerdan con los obtenidos en las investigaciones de Albrecht et al. (2009) y Romani et al. (2019), aludiendo a que esta alteración se ve afectada principalmente por el control metabólico en la infancia.

Como se ha mencionado anteriormente, los niveles altos de fenilalanina pueden causar alteraciones en los neurotransmisores, por ejemplo, disminuyendo la dopamina, los cuales pueden ser modulados a corto plazo (Boot et al., 2017); e igualmente, los niveles de fenilalanina también pueden afectar las estructuras cerebrales, como por ejemplo la materia blanca (Anderson et al., 2007; Anderson y Leuzzi, 2010). En este sentido, se ha demostrado que en ocasiones los estudios con adultos son particularmente problemáticos debido a que el control metabólico a estas edades está fuertemente correlacionado con el control metabólico en edades más jóvenes, por lo tanto, las correlaciones observadas entre niveles actuales de fenilalanina y habilidades cognitivas se ven influenciados por los niveles de fenilalanina en la infancia (Romani et al., 2019).

Por otro lado, también se ha investigado la posible correlación entre las variables cognitivas y la sintomatología depresiva. Únicamente se ha obtenido una correlación estadísticamente significativa con la precisión de copia de la Figura Compleja de Rey. La literatura apunta a la hipótesis sobre que las personas con síntomas depresivos suelen presentar dificultades en tareas que requieren habilidades de organización, planificación y atención a los detalles, todos ellos componentes críticos en esta tarea, y que se ven principalmente afectados por niveles altos de fenilalanina en sangre (Thau-Zuchman et al., 2022). En cuanto al resto de variables cognitivas, estas no se asociaron con la sintomatología depresiva, lo cual requerirá de un análisis más exhaustivo del estatus psicológico del grupo clínico en el futuro.

8.8. Relación entre las variables psicológicas y conductuales

Atendiendo a la relación entre las puntuaciones del BDI-II y la prueba ASR, se halló una correlación positiva y estadísticamente significativa para la totalidad, excepto para la subescala de intrusiones. En este caso, los niveles de fenilalanina no parecen estar asociadas al estatus psicológico y a la sintomatología conductual disfuncional.

Estudios recientes encontraron resultados similares, sugiriendo que el manejo de la fenilcetonuria y el estrés asociado pueden contribuir a niveles más altos de síntomas depresivos (Mazzucato, 2022). En la misma línea, Gentile et al. (2010) en su revisión sistemática identificaron que adultos con fenilcetonuria tienen una mayor prevalencia de síntomas depresivos y que estas puntuaciones suelen estar relacionadas estrechamente con las subescalas de problemas internalizantes del ASR, destacando la importancia de la evaluación y el tratamiento psicológico en esta población.

Respecto a la no correlación entre el BDI-II y la subescala de intrusiones del ASR, la justificación principal apunta al componente cognitivo asociado a esta subescala (Burton et al., 2022), lo cual ha quedado reflejado en el apartado anterior, en el cual se ha puesto de manifiesto que el BDI-II no se ha asociado a las variables cognitivas evaluadas de forma generalizada.

8.9. Relación entre variables psicológicas, conductuales y calidad de vida

Tal y como se ha expuesto en capítulos previos, el cuestionario de PKU-QoL se divide en cuatro bloques principales: síntomas, fenilcetonuria en general, administración de suplementos y restricción de la dieta proteica. En primer lugar, el área de sintomatología mostró numerosas asociaciones significativas tanto con el BDI-II como con subescalas del ASR. En particular, existen estudios con resultados similares que apoyan la idea de que los dolores de cabeza son comunes en individuos con esta patología puesto que se asocian a mayores niveles de fenilalanina

en sangre, y estos pueden estar correlacionados con una mayor incidencia de problemas somáticos y comportamentales, lo cual podría disminuir significativamente la calidad de vida (Jahangiri et al., 2024). Asimismo, la correlación existente con el comportamiento desafiante puede estar relacionada con la frustración derivada de las restricciones dietéticas y el manejo continuo de la condición, dificultando las relaciones interpersonales y la adherencia al tratamiento, impactando a su vez de forma negativa la calidad de vida de la persona (Manti et al., 2022).

En la misma línea, se asociaron el cansancio y las quejas somáticas, siendo el cansancio un síntoma frecuente en personas con fenilcetonuria, y directamente relacionado con la fatiga crónica, afectando la energía y capacidad para llevar a cabo actividades en el día a día. La combinación de estos factores puede estar asociado a una reducción significativa en la calidad de vida. El estudio de Burton et al. (2022) indica la importancia de un manejo adecuado de los niveles de fenilalanina en sangre para ayudar a mitigar estos síntomas.

Asociado a esto último, la falta de concentración, los problemas de pensamiento y el comportamiento agresivo se vieron interrelacionados, resultados similares al estudio de Caletti et al. (2020). En este sentido, la falta de concentración y los problemas de pensamiento pueden generar un comportamiento agresivo debido a la irritabilidad y a la dificultad para pensar de manera concisa cuando hay niveles descompensados de fenilalanina. Estas últimas dificultades explicarían la correlación existente obtenida también entre el enlentecimiento de pensamiento y el comportamiento agresivo, ya que pueden sentir frustración por no poder pensar de una manera clara, y por otro lado la relación entre los sentimientos de irritabilidad y las quejas somáticas, dado que pueden contribuir a sentir un malestar general aumentando a su vez los niveles de estrés y ansiedad (Enns et al., 2010).

Por otro lado, se observó una asociación estadísticamente significativa entre el temblor de manos y las quejas somáticas, similares a los encontrados en Gentile et al. (2010) y Mazzucato (2022). Un temblor de manos puede interferir con las actividades de la vida diaria como escribir, comer o realizar tareas que requieren de mayor precisión, afectando la calidad de vida funcional, si además estas se presentan acompañadas de dolores y molestias físicas. Al considerar la sintomatología específica relacionada con los aspectos del estado de ánimo, también se hallaron fuertes asociaciones. Estudios han sugerido vínculos similares, manifestando que los desequilibrios en los niveles de fenilalanina pueden afectar al funcionamiento cerebral, y como resultado, influir en el estado de todos estos aspectos sintomáticos afectando así la calidad de vida (Bilder et al., 2022; Simon et al., 2008).

En segundo lugar, el área sobre calidad de vida general percibida obtuvo asimismo correlaciones significativas con el BDI-II y las medidas del ASR. De manera concreta, la correlación entre el impacto emocional, las quejas somáticas y el comportamiento desafiante en personas con fenilcetonuria puede ser un área compleja y multidimensional, pues el impacto emocional puede incluir ansiedad, depresión, estrés e inclusive dificultades en el manejo de las emociones, las cuales pueden verse relacionadas directamente con las restricciones dietéticas, el miedo a las posibles complicaciones de salud y las dificultades en las relaciones sociales debido a la enfermedad (Bilder et al., 2013). El comportamiento desafiante puede manifestarse como irritabilidad, agresión, falta de cooperación u otro tipo de comportamientos disruptivos, los cuales pueden ser una forma de expresar los desafíos emocionales y somáticos de la fenilcetonuria, junto a las limitaciones impuestas por la dieta y el tratamiento (Hood et al., 2015).

Las personas con fenilcetonuria deben enfrentarse de manera regular a análisis en sangre para controlar los niveles de fenilalanina, lo cual puede sugerir una mayor carga del manejo de la

enfermedad en cuanto a niveles de depresión, y, por ende, mostrar un comportamiento irascible, afectando directamente la salud mental y calidad de vida de estas personas (Anastasoaie et al., 2008; Bosch et al., 2007; Matalon et al., 2007). Asimismo, la ansiedad que generan estos exámenes y su asociación a comportamiento agresivo también se ha reportado en otros estudios como el de el de Burton et al. (2013). Más destacado es aún durante el embarazo, período en el cual es razonable suponer que la preocupación aumenta ya que altos niveles de fenilalanina pueden ser perjudiciales para el desarrollo del feto (Bier et al., 2024; Munyame et al., 2018; Nielsen et al., 2023; Rohde et al., 2021).

En tercer lugar, respecto al área de ingesta de suplementos, se obtuvo una única correlación positiva entre la adherencia a estos y el comportamiento agresivo. Esto supondría que, pese a que una buena adherencia a los suplementos es fundamental y óptimo en el manejo de la fenilcetonuria, la presión constante que tienen las personas por consumirlos, generaría o aumentaría los niveles de estrés y por ende, un comportamiento más irritable. Aunque esta correlación en particular ha sido menos estudiada, se pueden observar resultados similares en la literatura previa (Bilder et al., 2016; MacDonald et al., 2016). Esta exigencia en afectados por fenilcetonuria es crónica, por lo que mayor investigación permitirá elaborar mejores estrategias para abordar el manejo de la sintomatología disfuncional asociada. Por último, en lo que respecta al área sobre el impacto de la dieta, destacó la relación entre la adherencia a la dieta y la sintomatología depresiva, la cual ha sido también reportada en el estudio de Romani et al. (2017), quienes lo atribuyen a la preocupación constante por la restricción dietética, así como por las consecuencias físicas y emocionales que conlleva. El impacto tanto general, como práctico y social, se han asociado también a sintomatología conductual disfuncional. En este sentido, estos hallazgos concuerdan con estudios previos, los cuales ponen de manifiesto que personas con

fenilcetonuria experimentan dificultades en su calidad de vida debido a las restricciones, y, por ende, su vida emocional y social se ven afectadas (Bosch et al., 2015). Asimismo, la relación entre la presencia de sentimientos de culpa por no seguir la dieta de manera adecuada y los problemas de atención es un hallazgo también reportado por Gama et al. (2022) y Trefz et al. (2015), los cuales apoyan la idea de que la falta de cumplimiento dietético se asocia a dificultades para mantener la atención. Finalmente, en este estudio se ha hallado una asociación entre el impacto por el sabor de la comida y el comportamiento desafiante, así como entre el hecho de disfrutar de la comida y el comportamiento retraído. Pese a no encontrar otros estudios que analicen este aspecto, se puede atribuir a la falta de variedad y cantidad de alimentos que la personas con fenilcetonuria pueden consumir, lo cual afectaría su capacidad para disfrutar plenamente de la comida, y, por ende, a la esfera conductual asociada.

Trasladando estos análisis a la asociación con los niveles de fenilalanina (<600µmol/l y >600µmol/l) no se han observado resultados estadísticamente significativos en nuestro estudio. Esto contrasta con la literatura previa, que sí reporta relaciones significativas (Chiesa et al., 2024; Jahangiri et al., 2024; Jurecki et al., 2017).

En síntesis, analizando los resultados en términos de calidad de vida, se pone de manifiesto que el manejo de la enfermedad puede tener un impacto significativo sobre su percepción. La necesidad de seguir una dieta estricta y mantener niveles adecuados de fenilalanina puede afectar las relaciones sociales, la participación en actividades cotidianas y la percepción general de bienestar. Además, es destacable el vínculo que ello tiene con la sintomatología ansioso-depresiva y el impacto derivado sobre la esfera psicológica.

8.10. Influencia de variables clínicas sobre el rendimiento cognitivo en el grupo con fenilcetonuria

Trabajos previos ya reportaron la influencia de ciertas variables clínicas sobre el rendimiento cognitivo de pacientes con fenilcetonuria (Romani et al., 2017). En este sentido, se han obtenido resultados mixtos al respecto. Por un lado, al igual que en la publicación de Gassió et al. (2005), el rendimiento en memoria visual y velocidad de procesamiento se han visto influenciados por el tratamiento dietético y los niveles de fenilalanina, sin embargo, el rendimiento en el funcionamiento ejecutivo, habilidades visuoespaciales, memoria verbal y teoría de la mente fue totalmente independiente del impacto de las variables clínicas asociadas.

Esto indica que los déficits asociados a estos dominios no se ven influenciados por cuestiones diagnósticas, que a su vez pueden ser heterogéneas entre pacientes con fenilcetonuria, y que, por tanto, pueden asociarse a la caracterización cognitiva de la propia enfermedad, resultados que se comparten mayoritariamente con el estudio de Romani et al. (2017).

8.11. Limitaciones del estudio y perspectivas

Este estudio presenta varias limitaciones importantes. En primer lugar, la relativa al tamaño de muestra reducido que se incluye, el cual limita la generalización de los resultados y su representatividad entre esta población clínica. No obstante, esta limitación es común a otras investigaciones en adultos afectados por esta enfermedad (Mancilla et al., 2021; Montanari et al., 2022; McWhorter et al., 2022; Timmer et al., 2021).

En segundo lugar, el tipo de diseño del estudio presenta una limitación importante al ser un estudio transversal, ya que se obtuvo una medida de los participantes en un único momento temporal. En este sentido, este tipo de diseño tiene implicaciones significativas para la interpretación de los resultados, ya que los niveles de fenilalanina pueden fluctuar

considerablemente a lo largo de los años debido a factores como la adherencia dietética, el estrés y otras comorbilidades (Arnold et al., 2018). Estudios longitudinales han mostrado que los déficits cognitivos y los problemas de comportamiento pueden intensificarse o atenuarse con el tiempo dependiendo de diversos factores, incluyendo la calidad del tratamiento recibido y el apoyo social (Sharman et al., 2013). Dado el diseño de este trabajo, no existe la oportunidad de sumar evidencias al respecto.

En tercer lugar y haciendo alusión a la importancia de las medidas de fenilalanina a lo largo de la vida, destaca la falta de un registro histórico detallado de los niveles de esta sustancia, pues ha demostrado ser crucial en el manejo de pacientes con fenilcetonuria (Pilotto et al., 2021). Este enfoque holístico permite correlacionar con mayor precisión los resultados de las pruebas cognitivas y psicológicas con las fluctuaciones en los niveles de fenilalanina. Por ejemplo, los estudios de Aldridge et al., (2020) y Romani et al. (2017), encontraron que las fluctuaciones agudas en los niveles de fenilalanina pueden estar directamente relacionadas con cambios en la atención y la memoria a corto plazo, mientras que los niveles elevados crónicos se asocian con problemas en la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento.

En cuarto lugar, mencionar los problemas técnicos asociados a las evaluaciones en línea, pese a no tener una relevancia significativa como desconexiones de la red.

En quinto lugar, señalar como limitación el carácter genérico de los instrumentos seleccionados, con la excepción del cuestionario de calidad de vida PKU QoL. Esta generalidad puede haber limitado la sensibilidad para captar aspectos específicos relacionados con la fenilcetonuria, y la imposibilidad de valorar cada uno de los dominios cognitivos con exhaustividad. En este sentido, el estudio de Bosch et al. (2015) sugiere que la utilización de herramientas genéricas puede no reflejar adecuadamente las particularidades de enfermedades

raras como la fenilcetonuria, subrayando la importancia de contar con instrumentos diseñados específicamente para estas condiciones.

Por último, las fechas en las que se llevó a cabo el reclutamiento muestral coincidieron con la pandemia asociada al COVID-19, lo cual exigió el cambio en la modalidad de evaluación, afectando a la participación, además de que podría haber impactado en el estado psicosocial tanto de los pacientes como de aquellos que conformaron el grupo control.

Considerando lo anteriormente expuesto, la presente investigación supone un trabajo que se acerca a una caracterización cognitiva preliminar de una muestra de adultos con fenilcetonuria, representativa de todo el territorio estatal. Además, suma evidencias acerca de la viabilidad de emplear la modalidad en línea como contexto de evaluación, y más con la utilidad que ello supone para las personas afectadas por enfermedades poco frecuentes dada su elevada dispersión geográfica.

Asimismo, pone de relevancia la necesidad de una atención integral y multidisciplinar dirigida a adultos con esta enfermedad, en la que los aspectos cognitivos y psicológicos fueron parte esencial de su abordaje. Por último, y aunque se requiere mayor investigación futura y aún quedan desafíos en el estudio de esta patología, los hallazgos en esta tesis ofrecen una base de partida para el posible desarrollo de algún programa de intervención y apoyos específicos para adultos con fenilcetonuria con el objetivo de mejorar su calidad de vida y promover su bienestar general.

9. Conclusiones

Esta tesis tuvo como objetivo evaluar el rendimiento cognitivo de un grupo de adultos con fenilcetonuria, y analizar además aspectos psicológicos, conductuales y de calidad de vida. Las conclusiones extraídas de esta investigación se dividen en siete secciones. Estas conclusiones resumen los resultados obtenidos a partir de la comparativa entre el grupo clínico y el grupo de control, así como del análisis de los aspectos clínicos relativos al grupo con fenilcetonuria.

1. El grupo de personas con fenilcetonuria obtuvo puntuaciones significativamente inferiores al grupo control los dominios de funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales con componente visuomotor, memoria verbal y visual, velocidad de procesamiento y teoría de la mente. Por lo tanto, estos resultados confirman parcialmente la **hipótesis 1**, dado que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en otros dominios como la fluidez verbal, habilidades visuoespaciales sin componente visuomotor y lenguaje.
2. El estatus psicológico, en concreto la sintomatología depresiva, no mostró una diferencia significativa entre las puntuaciones del grupo clínico y el grupo control. Esta información rechaza la **hipótesis 2**, la cual asumía que los participantes con fenilcetonuria mostrarían mayor nivel de síntomas depresivos.
3. Las personas con fenilcetonuria no obtuvieron puntuaciones que apoyaran una posible presencia de sintomatología conductual disfuncional en comparación al grupo control sano. Estos resultados rechazan la **hipótesis 3**, la cual planteaba que el grupo clínico mostraría mayor comportamiento disfuncional respecto al grupo control.
4. El nivel de calidad de vida en pacientes con fenilcetonuria se ha visto afectada. Los principales factores que generan un impacto negativo son: la ansiedad asociada a los niveles

de fenilalanina en sangre a nivel general y durante el embarazo, la presencia de sentimientos de culpa si no se sigue una dieta adecuadamente, y la falta de una buena adherencia a los suplementos, en conjunto con el sabor de estos. Este hecho viene a confirmar parcialmente la **hipótesis 4**, ya que, aunque estos aspectos resultaron significativos, hubo factores que no sugieren tener un impacto directo sobre la calidad de vida.

5. En los subgrupos del grupo clínico, dividido entre pacientes con <600µmol/l y >600µmol/l, aquellos afectados con <600µmol/l mostraron un mejor rendimiento en habilidades visuoespaciales, lenguaje y velocidad de procesamiento. Sin embargo, no se hallaron diferencias entre los subgrupos en el estatus psicológico y en habilidades cognitivas tales como funciones ejecutivas, fluidez verbal, memoria y teoría de la mente. Esto confirma parcialmente la **hipótesis 5**, que planteaba que existe un mayor déficit cognitivo en pacientes con >600µmol/l.
6. Existe una asociación entre un mayor impacto de la calidad de vida en pacientes con fenilcetonuria y sintomatología psicológica y conductual, lo cual confirma la **hipótesis 6**.
7. Las variables clínicas asociadas al diagnóstico tales como los niveles de fenilalanina y la adherencia a la dieta, parecen influir sobre el rendimiento en algunas habilidades cognitivas como lo son la memoria visual y la velocidad de procesamiento, lo cual confirmaría la **hipótesis 7.**

En resumen, se puede señalar que, según los resultados obtenidos, se puede apuntar la existencia de un déficit cognitivo en pacientes adultos con fenilcetonuria, en comparación al grupo control sano. Sin embargo, es de especial interés destacar que, aunque existe un rendimiento anómalo a nivel cognitivo, no se hallaron síntomas depresivos ni conductuales significativos, lo cual puede deberse a que, en los últimos años, se ha hecho énfasis en la importacia de seguir una

dieta controlada y mantener los niveles de fenilalanina dentro del rango de valores óptimos, para evitar así desequilibrios de este tipo. Aún así, es de especial importancia que estos pacientes tengan apoyo psicológico para tratar síntomas de ansiedad que puedan aparecer relativos a los niveles en sangre de de fenilalanina, para tener una organización y optimización de lo que implica el tener que ingerir suplementos de manera diaria, y, en definitiva, para que puedan tener una mejor calidad de vida.

Estos hallazgos subrayan la importancia de tener información suficiente tanto para los pacientes y su entorno cercano, a fin de mantener estables sus niveles de fenilalanina y cumplir con la adherencia terapéutica, como para los profesionales involucrados, con el objetivo de que conozcan las características y necesidades de cada uno de los pacientes de manera individualizada y puedan aportar alternativas terapéuticas más optimizadas.

9. Conclusions

This thesis aimed to evaluate the cognitive performance of a group of adults with phenylketonuria, and additionally analyze psychological, behavioral, and quality of life aspects. The conclusions drawn from this research are divided into seven sections. These conclusions summarize the results obtained from the comparison between the clinical group and the control group, as well as from the analysis of clinical aspects related to the group with phenylketonuria.

1. The group of individuals with phenylketonuria scored significantly lower than the control group in executive functions, visuospatial skills with a visuomotor component, verbal and visual memory, processing speed, and theory of mind. Therefore, these results partially confirm hypothesis 1, as no statistically significant differences were found in other domains such as verbal fluency, visuospatial skills without a visuomotor component, and language.
2. Psychological status, specifically depressive symptoms, did not show a significant difference between the scores of the clinical group and the control group. This information rejects hypothesis 2, which assumed that participants with phenylketonuria would show higher levels of depressive symptoms.
3. Individuals with phenylketonuria did not obtain scores supporting a possible presence of dysfunctional behavioral symptoms compared to the healthy control group. These results reject hypothesis 3, which proposed that the clinical group would exhibit more behavioral symptoms than the control group.
4. The quality of life of patients with phenylketonuria has been affected. The main factors generating a negative impact are anxiety associated with blood phenylalanine levels in

general and during pregnancy, feelings of guilt if the diet is not followed properly, and poor adherence to supplements, along with their taste. This fact partially confirms part of hypothesis 4, as although these aspects were significant, some factors did not suggest a direct impact on quality of life.

5. In the subgroups of the clinical group, divided between patients with <600μmol/l and >600μmol/l, those with <600μmol/l showed better performance in visuospatial skills, language, and processing speed. However, no differences were found between the subgroups in psychological status and cognitive skills such as executive functions, verbal fluency, memory, and theory of mind. This partially confirms hypothesis 5, which proposed that there is greater cognitive deficit in patients with >600μmol/l.
6. There is an association between a greater impact on quality of life in patients with phenylketonuria and psychological and behavioral symptoms, which confirms hypothesis 6.
7. Clinical variables associated with the diagnosis, such as phenylalanine levels and diet adherence, seem to influence performance in some cognitive skills such as visual memory and processing speed, which would confirm hypothesis 7.

In summary, it can be noted that, according to the obtained results, there is evidence of cognitive deficits in adult patients with phenylketonuria compared to the healthy control group. However, it is particularly noteworthy that despite the presence of abnormal cognitive performance, no significant depressive or behavioral symptoms were found. This may be due to the increased emphasis in recent years on the importance of maintaining a controlled diet and keeping phenylalanine levels within the optimal range to avoid such imbalances. Nonetheless, it is especially important that these patients receive psychological support to manage anxiety

symptoms related to blood phenylalanine levels, to organize and optimize the daily intake of supplements, and ultimately, to achieve a better quality of life.

These findings underline the importance of providing sufficient information both to patients and their close environment, to maintain stable phenylalanine levels and adhere to therapeutic guidelines, as well as to the professionals involved so that they understand the characteristics and needs of each patient individually and can offer more optimized therapeutic alternatives.

10. Referencias bibliográficas

Abgottspon, S., Muri, R., Christ, S.E., Hochuli, M., Radojewski, P., Trepp, R., y Everts, R. (2022). Neural correlates of working memory and its association with metabolic parameters in early treated adults with phenylketonuria. *NeuroImage: Clinical, 34,* 2213-1582. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.102974

Achenbach, T., y Rescorla, L. (2003) *Manual for the ASEBA adult forms & profiles*. University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.

Acheson, D.J., y Hagoort, P. (2013). Stimulating the brain's language network: syntactic ambiguity resolution after TMS to the inferior frontal gyrus and middle temporal gyrus. *Journal of Cognnitive Neuroscience. 25*(10):1664-77. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00430

Adelman, L.S., Mann, J.D., Caley, D.W., y & Bass, N.S. (1973). Neuronal lesions in the cerebellum following the administration of excess phenylalanine to neonatal rats, *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *32*(3), 380–393. https://doi.org/10.1097/00005072-197307000-00004

Aitkenhead, L., Krishna, G., Ellerton, C., Moinuddin, M., Matcham, J., Shiel, L., Hossain, S., Kiffin, M., Foley, J., Skeath, R., Cleary, M., Lachmann, R., y Murphy, E. (2021). Long-term cognitive and psychosocial outcomes in adults with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Diseases, 44*(6):1353-1368. https://doi.org/10.1002/jimd.12413

Al Hafid, N., y Christodoulou. (2015) Phenylketonuria: A review of current and future treatments. *Transl Pediatr*, *4*(4), *304-17.* https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.07

Albrecht, J., S. F., y Burgard, P. (2009). Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis. *Neuroscience Biobehavioural Review, 33*(3), 414-421. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.11.001

Aldridge, K., Cole, K.K., Moffitt Gunn, A.J., Peck, D., White, D.A. y Christ, S.E. (2020). The effects of early treated phenylketonuria on volumetric measures of the cerebellum. *Molecular Genetic Metabolism Reports, 25*, 100647. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100647

Alptekin, I. M., Koc, N., Gunduz, M., y Cakiroglu, F. P. (2018). The impact of phenylketonuria on PKU patients' quality of life: Using of the phenylketonuria-quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Clinical Nutrition Espen, 27*, 79-85. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.06.005

Altman, G., Hussain, K., Green, D., Boyd, J.G., y Wilcox, G. (2021). Mental health diagnoses in adults with phenylketonuria: A retrospective systematic audit in a large UK single centre. *Orphanet Journal of Rare Diseases 16,* 520. https://doi.org/10.1186/s13023-021-02138-z

Alvarez, J. A., y Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychology review, 16*(1), 17–42. https://doi.org/10.1007/s11065-006-9002-x

Anastasoaie, V., Kurzius, L., Forbes, P., y Waisbren, S. (2008). Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism, 95*(1), 17-20. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.06.014

Anderson, P. J., y Leuzzi, V. (2010). White matter pathology in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism, 99,* S3-S9. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.005

Anderson, P. J., Wood, S. J., Francis, D. E., Coleman, L., Anderson, V., y Boneh, A. (2004). Neuropsychological functioning in children with early treated phenylketonuria: Impact of white matter abnormalities. *Developmental Medicine & Child Neurology, 46*(4), 230-238. https://doi.org/10.1017/s0012162204000386.

Anderson, P. J., Wood, S. J., Francis, D. E., Coleman, L., Anderson, V., y Boneh, A. (2007). Are neuropsychological impairments in children with early treated phenylketonuria (PKU) related to matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Developmental Neuropsychology, 32*(2). 645-668. https://doi.org/10.1080/87565640701375963

Andrade, F., Cano, A., Unceta Suarez, M., Arza, A., Vinuesa, A., Ceberio, L., López-Oslé, N., de Frutos, G., López-Oceja, R., Aznal, E., González-Lamuño, D., y de Las Heras, J. (2021). Urine phenylacetylglutamine determination in patients with hyperphenylalaninemia. *Journal of Clinical Medicine, 10*(16), 3674. https://doi.org/10.3390/jcm10163674

Andrews, A., y McMinimee, K. (2024). Navigating social determinants of health barriers in the management of phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism Reports.* https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2024.101080

Anjema, K., van Rijn, M., Verkerk, P. H., Burgerhof, J. G., Heiner-Fokkema, M. R., y van Spronsen, F. J. (2011). PKU: high plasma phenylalanine concentrations are associated with increased prevalence of mood swings. *Molecular Genetics and Metabolism*, *104*(3), 231–234. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.05.017

Antenor-Dorsey, J. A., Hershey, T., Rutlin, J., Shimony, J. S., McKinstry, R. C., Grange, D. K., Christ, S. E., y White, D. A. (2013). White matter integrity and executive abilities in

individuals with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism, 109*(2), 125–131. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.03.020

Antshel, K. M. (2010). ADHD, learning, and academic performance in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism, 99*, S52-S58. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.09.013

Antshel, K. M., y Waisbren, S. E. (2003). Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression. *Journal of Abnorm Child Psychology, 31*(6):565-74. https://doi.org/10.1023/a:1026239921561

Arnold, G. L. (2018). Inborn errors of metabolism in the 21st century: Past to present. *Annals of Translational Medicine, 6*(24), 467. https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.36

Ashe, K., Kelso, W., Farrand, S., Panetta, J., Fazio, T., De Jong, G., y Walterfang, M. (2019). Psychiatric and cognitive aspects of phenylketonuria: The limitations of diet and promise of new treatments. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 561. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00561

Baglioni, V., Bozza, F., Lentini, G., Beatrice, A., Cameli, N., Colacino Cinnante, E. M., Terrinoni, A., Nardecchia, F., y Pisani, F. (2024). Psychiatric manifestations in children and adolescents with inherited metabolic diseases. *Journal of Clinical Medicine, 13*(8), 2190. https://doi.org/10.3390/jcm13082190

Balakrishnan, U. (2021). Inborn errors of metabolism—approach to diagnosis and management in neonates. *Indian Journal of Pediatrics 88,* 679–689. https://doi.org/10.1007/s12098-021-03759-9

Barkley, R. A. (1997). ADHD and the nature of self-control. *Journal of Cognitive Psychotherapy, 14*, 111-113.

Bartus, A., Palasti, F., Juhasz, E., Kiss, E., Simonova, E., Sumanszki, C., y Reismann, P. (2018). The influence of blood phenylalanine levels on neurocognitive function in adult PKU patients. *Metabolism Brain Diseases, 33*(5), 1609-1615. https://doi.org/10.1007/s11011-018-0267-6

Bauman, M.L., y Kemper, T.L. (1982). Morphologic and histoanatomic observations of the brain in untreated human phenylketonuria. *Acta Neuropathologica, 58*(1), 55-63. https://doi.org/10.1007/BF00692698

Beck A.T., Steer, R.A., y Brown, G.K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II.* Psychological Corporation.

Becsei, D., Hiripi, R., Kiss, E., Szatmári, I., Arató, A., Reusz, G., Szabó, A. J., Bókay, J., y Zsidegh, P. (2021). Quality of life in children living with PKU – a single-center, cross-sectional, observational study from Hungary. *Molecular Genetics and Metabolism Reports, 29*, 100823. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100823

Belanger, A.M., Przybylska, M., Gefteas, E., Furgerson, M., Geller, S., Kloss, A., Cheng, S.H., Zhu, Y., y Yew, N. S. (2018). Inhibiting neutral amino acid transport for the treatment of phenylketonuria. *Journal of Clinical Investigation, 3*(14), e121762. https://doi.org/10.1172/jci.insight.121762

Bellcross, C. A., Harmond, L., Floyd-Browning, P., y Singh, R. (2015). Infrastructure and educational needs of newborn screening short-term follow-up programs within the southeast

regional newborn screening & genetics collaborative: A pilot survey. *Healthcare*, *3*(4), 964–972. https://doi.org/10.3390/healthcare3040964

Berguig, G.Y., Martin, N.T., Creer, A.Y., Xie, L., Zhang, L., Murphy, R., Pacheco, G., Bullens, S., Olbertz, J., y Weng, H.H. (2019). Of mice and men: Plasma phenylalanine reduction in PKU corrects neurotransmitter pathways in the brain. *Molecular Genetics and Metabolism, 128*(4), 422-430. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.08.004

Best, J.R., y Miller, P.H. (2010). A developmental perspective on executive function. *Child Development, 81*, 1641-60.

Bier, C., Dickey, K., Bibb, B., Crutcher, A., Sponberg, R., Chang, R., Boyer, M., Davis-Keppen, L., Matthes, C., Tharp, M., Vice, D., Cooney, E., Morand, M., Ray, J., Lah, M., McNutt, M., y Andersson, H. C. (2024). Outcomes in 14 live births resulting from pegvaliase-treated pregnancies in PKU-affected females. *Molecular Genetics and Metabolism, 141*(3), 108152. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108152

Bik-Multanowski, M., Pietrzyk, J. J., y Midro, A. (2015). MTRNR2L12: A candidate blood marker of early Alzheimer's disease-like dementia in adults with Down syndrome. *Journal of Alzheimer's disease*, *46*(1), 145–150. https://doi.org/10.3233/JAD-143030

Bik-Multanowski, M., Pietrzyk, J. J., y Mozrzymas, R. (2011). Routine use of CANTAB system for detection of neuropsychological deficits in patients with PKU. *Molecular Genetics and Metabolism, 102*(2), 210-213. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.10.003

Bilder, D. A., Arnold, G. L., Dimmock, D., Grant, M. L., Janzen, D., Longo, N., Nguyen-Driver, M., Jurecki, E., Merilainen, M., Amato, G., y Waisbren, S. (2021). Improved attention linked

to sustained phenylalanine reduction in adults with early treated phenylketonuria. *American Journal of Medical Genetics, 188*(3), 768-778. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62574

Bilder, D. A., Kobori, J. A., Cohen-Pfeffer, J. L., Johnson, E. M., Jurecki, E. R., y Grant, M. L. (2017). Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. *Molecular Genetics and Metabolism, 121*(1), 1-8. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.03.002

Bilder, D. A., Noel, J. K., Baker, E. R., Irish, W., Chen, Y., Merilainen, M. J., Prasad, S., y Winslow, B. J. (2016). Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria. *Developmental Neuropsycholy, 41*(4), 245-260. https://doi.org/10.1080/87565641.2016.1243109

Bilder, D.A., Burton, B.K., Coon, H., Leviton, L., Ashworth, J., Lundy, B.D., Vespa, H., Bakian, A.V., y Longo, N. (2013). Psychiatric symptoms in adults with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, *108*(3):155-60. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.12.006

Blau, N., Hennermann, J. B., Langenbeck, U., y Lichter-Konecki, U. (2011). Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular Genetics and Metabolism, 104*, S2–S9. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.017

Blau, N., van Spronsen, F. J., y Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *Lancet, 376*(9750), 1417-1427. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60961-0

Bodamer, O.A. (2010). Screening for phenylketonuria. *Annales Nestlé, 68*, 53-57. https://doi.org/10.1159/000312812

Bodner, K. E., Aldridge, K., Moffitt, A. J., Peck, D., White, D. A., y Christ, S. E. (2012). A volumetric study of basal ganglia structures in individuals with early treated phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism, 107*(3), 302-307. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.08.007

Böhles, H., Ullrich, K., Endres, W., Behbehani, AW., y Wendel, U. (1991). Inadequate iron availability as a possible cause of low serum carnitine concentrations in patients with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics, 150*(6), 425-428. https://doi.org/10.1007/BF02093725

Boot, E., Hollak, C. E. M., Huijbregts, S. C. J., Jahja, R., van Vliet, D., Nederveen, A. J., Nieman, D. H., Bosch, A. M., Bour, L. J., Bakermans, A. J., Abeling, N. G. G. M., Bassett, A. S., van Amelsvoort, T. A. M. J., van Spronsen, F. J., y Booij, J. (2017). Cerebral dopamine deficiency, plasma monoamine alterations and neurocognitive deficits in adults with phenylketonuria. *Psychological Medicine, 47*(16), 2854-2865. https://doi.org/10.1017/S0033291717001398

Borges, A. C., Broersen, K., Leandro, P., y Fernandes, T. G. (2022). Engineering organoids for in vitro modeling of phenylketonuria. *Frontiers in Molecular Neuroscience, 14*, 787242. https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.787242

Bortoluzzi, V.T., Dutra Filho, C.S. y Wannmacher, C.M.D. (2021). Oxidative stress in phenylketonuria—evidence from human studies and animal models, and possible implications for redox signaling. *Metabolic Brain Disease, 36*, 523–543. https://doi.org/10.1007/s11011-021-00676-w

Bosch, A. M., Burlina, A., Cunningham, A., Bettiol, E., Moreau-Stucker, F., Koledova, E., Benmedjahed, K., y Regnault, A. (2015). Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *10*(1), 80. https://doi.org/10.1186/s13023-015-0294-x

Bosch, A. M., Maurice-Stam, H., Wijburg, F. A., y Grootenhuis, M. A. (2009). Remarkable differences: The course of life of young adults with galactosaemia and PKU. *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, *32*(6), 706. https://doi.org/10.1007/s10545-009-1253-2

Bosch, A. M., Tybout, W., van Spronsen, F. J., De Valk, H. W., Wijburg, F. A., y Grootenhuis, M. A. (2007). The course of life and quality of life of early and continuously treated dutch patients with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, *30*(1), 29-34. https://doi.org/10.1007/s10545-006-0433-6

Bösch, F., Landolt, M. A., Baumgartner, M. R., Zeltner, N., Kölker, S., Gleich, F., Burlina, A., Cazzorla, C., Packman, W., V. D. Schwartz, I., Vieira Neto, E., Ribeiro, M. G., Martinelli, D., Olivieri, G., y Huemer, M. (2020). Health-related quality of life in paediatric patients with intoxication-type inborn errors of metabolism: Analysis of an international data set. *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, 1-11. https://doi.org/10.1002/jimd.12301

Bösch, F., Zeltner, N. A., Baumgartner, M. R., Huemer, M., y Landolt, M. A. (2022). Key patient-reported outcomes in children and adolescents with intoxication-type inborn errors of metabolism: An international Delphi-based consensus. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *17*(1), 26. https://doi.org/10.1186/s13023-022-02183-2

Brooks, D. L., Carrasco, M. J., Qu, P., Peranteau, W. H., Ahrens-Nicklas, R. C., Musunuru, K., Alameh, M. G., y Wang, X. (2023). Rapid and definitive treatment of phenylketonuria in variant-humanized mice with corrective editing. *Nature communications*, *14*(1), 3451. https://doi.org/10.1038/s41467-023-39246-2

Brown, A. A., Clocksin, H. E., Abbene, E. E., Ursery, M., y Christ, S. E. (2022). The relationship between metabolic control and basal ganglia morphometry and function in individuals with early treated phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, *137*(3), 249–256. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.09.006

Brown, C. S., y Lichter-Konecki, U. (2016). Phenylketonuria (PKU): A problem solved? *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, *6*, 8-12. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.12.004

Brumm, V. L., y Grant, M. L. (2010). The role of intelligence in phenylketonuria: A review of research and management. *Molecular Genetics and Metabolism*, *99*, S18-S21. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.015

Brumm, V. L., Azen, C., Moats, R. A., Stern, A. M., Broomand, C., Nelson, M. D., y Koch, R. (2004). Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: A preliminary review. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *27*(5), 549–566. https://doi.org/10.1023/b:boli.0000042985.02049.ff

Brumm, V. L., Bilder, D., y Waisbren, S. E. (2010). Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99, S59-S63. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.182

Burlina, A. P., Lachmann, R. H., Manara, R., Cazzorla, C., Celato, A., van Spronsen, F. J., y Burlina, A. (2019). The neurological and psychological phenotype of adult patients with early treated phenylketonuria: A systematic review. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 42*(2), 209–219. https://doi.org/10.1002/jimd.12065

Burton, B. K., y Leviton, L. (2010). Reaching out to the lost generation of adults with early treated phenylketonuria (PKU). *Molecular Genetics and Metabolism, 101*(2-3), 146-148. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.06.006

Burton, B. K., Hermida, Á, Bélanger-Quintana, A., Bell, H., Bjoraker, K. J., Christ, S. E., Grant, M. L., Harding, C. O., Huijbregts, S. C. J., Longo, N., McNutt, M. C., Nguyen-Driver, M., Santos Pessoa, A. L., Rocha, J. C., Sacharow, S., Sanchez-Valle, A., Sivri, H. S., Vockley, J., Walterfang, M., Whittle, S., y Muntau, A. C. (2022). Management of early treated adolescents and young adults with phenylketonuria: Development of international consensus recommendations using a modified delphi approach. *Molecular Genetics and Metabolism, 137*(1-2), 114-126. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.07.012

Burton, B. K., Leviton, L., Vespa, H., Coon, H., Longo, N., Lundy, B. D., Johnson, M., Angelino, A., Hamosh, A., y Bilder, D. (2013). A diversified approach for PKU treatment: Routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. *Molecular Genetics and Metabolism, 108*(1), 8-12. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.11.003

Buyanova, R.S., y Arsalidou, M. (2021). Cerebral White matter myelination and relations to age, gender, and cognition: A selective review. *Frontiers in Human Neuroscience, 15,* 662031. https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.662031

Cabello, J.F., y Giugliani, R. (2015). Errores innatos del metabolismo. *Revista Médica Clínica Las Condes, 26*(4) 483-486. https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.06.022

Caletti, M.T., Bettocchi, I., Baronio, F., Brodosi, L., Cataldi, S., Petroni, M.L., Cassio, A., y Marchesini, G. (2020). Maternal PKU: Defining phenylalanine tolerance and its variation during pregnancy, according to genetic background. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 30*(6), 977-983. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.02.003

Campistol, J. (2019). Fenilcetonuria de diagnóstico precoz. Bases fisiopatológicas del daño neuronal y opciones terapéuticas. *Medicina (Buenos Aires), 79*(3), 2-5.

Cannet, C., Bayat, A., Frauendienst-Egger, G., Freisinger, P., Spraul, M., Himmelreich, N., Kockaya, M., Ahring, K., Godejohann, M., MacDonald, A., y Trefz, F. (2023). Phenylketonuria (PKU) urinary metabolomic phenotype is defined by genotype and metabolite imbalance: Results in 51 early treated patients using ex vivo ^{1}h-nmr analysis. *Molecules, 28*(13), 4916. https://doi.org/10.3390/molecules28134916

Cano, A., Resseguier, N., Ouattara, A., De Lonlay, P., Arnoux, J., Brassier, A., Schiff, M., Pichard, S., Fabre, A., Hoebeke, C., Guffon, N., Fouilhoux, A., Broué, P., Touati, G., Dobbelaere, D., Mention, K., Labarthe, F., Tardieu, M., De Parscau, L., & Auquier, P. (2020). Health status of French young patients with inborn errors of metabolism with lifelong restricted diet. *The Journal of Pediatrics, 220,* 184-192.e6. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.059

Cassis, L., Cortès-Saladelafont, E., Molero-Luis, M., Yubero, D., González, M. J., Ormazábal, A., Fons, C., Jou, C., Sierra, C., Castejon Ponce, E., Ramos, F., Armstrong, J., O'callaghan, M. M., Casado, M., Montero, R., Meavilla-Olivas, S., Artuch, R., Barić, I., Bartoloni, F., & Garcia-Cazorla, Á. (2015). Review and evaluation of the methodological quality of the

existing guidelines and recommendations for inherited neurometabolic disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 10,* 164. https://doi.org/10.1186/s13023-015-0376-9

Cazzorla, C., Bensi, G., Biasucci, G., Leuzzi, V., Manti, F., Musumeci, A., Papadia, F., Stoppioni, V., Tummolo, A., Vendemiale, M., Polo, G., y Burlina, A. (2018). Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, *16*, 39–45. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.06.007

Channon, S., Goodman, G., Zlotowitz, S., Mockler, C., y Lee, P. J. (2007). Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Archives of Disease in Childhood, 92*(3), 213-218. https://doi.org/10.1136/adc.2006.104786

Channon, S., Mockler, C., y Lee, P. (2005). Executive functioning and speed of processing in phenylketonuria. *Neuropsychology, 19*(5), 679–686. https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.5.679

Chen, S., Zhu, M., Hao, Y., Feng, J., y Zhang, Y. (2019). Effect of delayed diagnosis of phenylketonuria with imaging findings of bilateral diffuse symmetric white matter lesions: A case report and literature review. *Frontiers in Neurology*, *10*, 1040. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01040

Chiesa, A., Spécola, N., Poubel, M., Vela-Amieva, M., Jurecki, E., Vilela, D. R. F., Mesojedovas, D., Carneiro, G. C., Eiroa, H., Nakamura, K. H., de Almeida, M. L., Cunha, R. B., Amorim, T., y Schwartz, I. V. D. (2024). Adherence to PKU guidelines among patients with phenylketonuria: A cross-sectional national multicenter survey-based study in Argentina, Brazil, and Mexico. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, *38*, 101026. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.101026

Christ, S. E., Clocksin, H. E., Burton, B. K., Grant, M. L., Waisbren, S., Paulin, M., Bilder, D. A., White, D. A., y Saville, C. (2020). Executive function in phenylketonuria (PKU): Insights from the behavior rating inventory of executive function (BRIEF) and a large sample of individuals with PKU. *Neuropsychology, 34*(4), 456-466. https://doi.org/10.1037/neu0000625

Christ, S. E., Clocksin, H. E., Zalik, M., Goodlett, B. D., Sacharow, S. J., y Abbene, E. E. (2023). Neuropsychological assessment of adults with phenylketonuria using the NIH toolbox. *Molecular Genetics and Metabolism, 139*(1), 107579. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107579

Christ, S. E., Huijbregts, S. C. J., de Sonneville, L. M. J., y White, D. A. (2010). Executive function in early treated phenylketonuria: Profile and underlying mechanisms. *Molecular Genetics and Metabolism, 99,* S22-S32. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.007

Christ, S. E., Price, M. H., Bodner, K. E., Saville, C., Moffitt, A. J., y Peck, D. (2016). Morphometric analysis of gray matter integrity in individuals with early treated phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism, 118*(1), 3-8. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.02.004

Christ, S.E., Moffitt, A.J., Peck, D., y White, D.A. (2013). The effects of tetrahydrobiopterin (BH4) treatment on brain function in individuals with phenylketonuria. *Neuroimage: Clinical, 3,* 539-547. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.08.012

Clacy, A., Sharman, R., y McGill, J. (2014). Depression, anxiety, and stress in young adults with phenylketonuria: associations with biochemistry. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, *35*(6), 388–391. https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000072

Cleary, M., Trefz, F., Muntau, A. C., Feillet, F., van Spronsen, F. J., Burlina, A., Bélanger-Quintana, A., Giżewska, M., Gasteyger, C., Bettiol, E., Blau, N., y Macdonald, A. (2013). Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: A review of possible relationships with outcomes. *Molecular Genetics and Metabolism, 110*(4), 418-423. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.09.001

Clocksin, H. E., Abbene, E. E., y Christ, S. (2023). A comprehensive assessment of neurocognitive and psychological functioning in adults with early treated phenylketonuria. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *29*(7), 641–650. https://doi.org/10.1017/S1355617722000686

Costa-Lathan, C., Vazquez-Agra, N., Marques-Afonso, A.T., Cruces-Sande, A., Martinez-Olmos, M.A., Araujo-Vilar, D., y Hermida-Ameijeiras, A. (2023). The role of phenylalanine levels in the neuropsychological and neuroanatomical status of adult patients with phenylketonuria: The impact of fluctuations. *Journal of Investigative Medicine*, *71*(2),149-158. https://doi.org/10.1177/10815589221143485

Daly, A., Evans, S., Pinto, A., Ashmore, C., y MacDonald, A. (2021). Protein substitutes in PKU: Their historical evolution. *Nutrients*, *13*(2), 484. https://doi.org/10.3390/nu13020484

Darling, G., Mathias, P., O´Regan, M., & Naughten, E. (1992). Serum selenium levels in individuals on PKU diets. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *15*(5), 769-763. https://10.1007/BF01800019.

Dawson, C., Murphy, E., Maritz, C., Chan, H., Ellerton, C., Carpenter, R. H. S., y Lachmann, R. H. (2011). Dietary treatment of phenylketonuria: The effect of phenylalanine on reaction time

Journal of Inherited Metabolic Disease, *34*(2), 449-454. https://doi.org/10.1007/s10545-010-9276-2

De Almeida Duarte, C. M., Piazzon, F. B., Rocco, I. S., y De Mello, C. B. (2023). Influence of blood phenylalanine level variations on the development of executive functions and social cognition in children with phenylketonuria. *Jornal de Pediatria, 99*(5), 507-513. https://doi.org/10.1016/j.jped.2023.04.003

De Felice, S., Romani, C., Geberhiwot, T., Macdonald, A., y Palermo, L. (2018). Language processing and executive functions in early treated adults with phenylketonuria (PKU). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *13*(1), 150. https://doi.org/10.1080/02643294.2017.1422709

de Groot, M.J., Hoeksma, M., Blau, N., Reijngoud, D.J., y van Spronsen, F.J. (2010). Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Molecular Genetics and Metabolism, 99*(1), S86-9. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.016

Deneault E. (2024). Recent Therapeutic Gene Editing Applications to Genetic Disorders. *Current Issues in Molecular Biology*, *46*(5), 4147–4185. https://doi.org/10.3390/cimb46050255

Deon, M., Sitta, A., Faverzani, J. L., Guerreiro, G. B., Donida, B., Marchetti, D. P., Mescka, C. P., Ribas, G. S., Coitinho, A. S., Wajner, M., y Vargas, C. R. (2015). Urinary biomarkers of oxidative stress and plasmatic inflammatory profile in phenylketonuric treated patients. *International Journal of Developmental Neuroscience, 47*, 259-265. https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2015.10.001

Diamond, A. (2006). The Early Development of Executive Functions. In E. Bialystok & F. I. M. Craik (Eds.), *Lifespan cognition: Mechanisms of change* (pp. 70–95). Oxford University. https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195169539.003.0006

Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology, 64,* 135-168. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750

Ding, Z., Harding, C.O., Rebuffat, A., Elzaouk, L., Wolff, J.A., y Thöny, B. (2008). Correction of murine PKU following AAV-mediated intramuscular expression of a complete phenylalanine hydroxylating system. *Molecular Therapy Journals, 16*(4), 673-81. https://doi.org/10.1038/mt.2008.17

Driesen, K., y Witters, P. (2022). Understanding inborn errors of metabolism through metabolomics. *Metabolities, 12*(5), 398. https://doi.org/10.3390/metabo12050398

Dulín Íñiguez, E., Eguileor Gurtubai, I., Espada Sáez-Torre, M., Pàmpols Ros, T., y Zubizarreta Alberdi, R. (2021). Actividad de los programas de cribado neonatal en España. Revisión desde sus inicios hasta 2016. Ministerio de Sanidad.

Durham-Shearer S.J., Judd, P.A., Whelan, K., y Thomas, J.E. (2008). Knowledge, compliance and serum phenylalanine concentrations in adolescents and adults with phenylketonuria and the effect of a patient-focused educational resource. *Journal of Human Nutrition and Dietetics, 21*(5), 474–485. https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2008.00879.x

Elhawary, N. A., AlJahdali, I. A., Abumansour, I. S., Elhawary, E. N., Gaboon, N., Dandini, M., Madkhali, A., Alosaimi, W., Alzahrani, A., Aljohani, F., Melibary, E. M., y Kensara, O. A. (2022). Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Human genomics, 16*(1), 22. https://doi.org/10.1186/s40246-022-00398-9

Ellsworth, C., A., y Kirkland, C. (1957). Brace, X-ray induced pyknosis of cerebellar granule cells in guinea pigs and its suppression by barbiturate anesthesia. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *16*(1), 3–17. https://doi.org/10.1097/00005072-195701000-00002

Enns, G. M., Koch, R., Brumm, V., Blakely, E., Suter, R., y Jurecki, E. (2010). Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: Revisiting the evidence. *Molecular Genetics and Metabolism, 101*(2-3), 99-109. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.05.017

Erlandsen, H., y Stevens, R.C. (1999). The structural basis of phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism, 68*(2), 103-125. https://doi.org/ 10.1006/mgme.1999.2922

Escribá, R., Ferrer-Lorente, R. y Raya, Á. (2021). Inborn errors of metabolism: Lessons from iPSC models. *Reviews of Endocrine and Metabolic Disorders, 22,* 1189–1200. https://doi.org/10.1007/s11154-021-09671-z

Estroy, Y., Scaglia, F., y Bodamer, O. (2000). Psychiatric symptoms of inherited metabolic disease. *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, *23*(1), 2-6. https://doi.org/10.1023/a:1005685010766

Evans, S., Daly, A., Chahal, S., Ashmore, C., MacDonald, J., y MacDonald, A. (2018). The influence of parental food preference and neophobia on children with phenylketonuria (PKU). *Molecular Genetics and Metabolism Reports, 14,* 10-14. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.10.007

Feldmann, R., Denecke, J., Grenzebach, M., y Weglage, J. (2005). Frontal lobe-dependent functions in treated phenylketonuria: blood phenylalanine concentrations and long-term

deficits in adolescents and young adults. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 28*(4), 445-55. https://doi.org/10.1007/s10545-005-0445-7

Feldmann, R., Denecke, J., Pietsch, M., Grenzebach, M., y Weglage, J. (2002). Phenylketonuria: No specific frontal lobe-dependent neuropsychological deficits of early-treated patients in comparison with diabetics. *Pediatric Research, 51*, 761–765. https://doi.org/10.1203/00006450-200206000-00017

Feldmann, R., Och, U., Beckmann, L. S., Weglage, J., y Rutsch, F. (2024). Children and adolescents with early treated phenylketonuria: Cognitive development and fluctuations of blood phenylalanine levels. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 21*(4), 431. https://doi.org/10.3390/ijerph21040431

Feldmann, R., Osterloh, J., Onon, S., Fromm, J., Rutsch, F., y Weglage, J. (2019). Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Report of a 10-year follow-up. *Molecular Genetics and Metabolism*, *126*(3), 246-249. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.12.011

Ferreira, C. R., y Gahl, W. A. (2017). Disorders of metal metabolism. *Translational Science of Rare Diseases, 2(*3-4), 101-139. https://doi.org/10.3233/trd-170015

Ferreira, C. R., Rahman, S., Keller, M., y Zschocke, J. (2021). An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *Journal of Inherited Metabolic Disease, 44*(1), 164-177. https://doi.org/10.1002/jimd.12348

Ferreira, C. R., van Karnebeek, C. D. M., Vockley, J., y Blau, N. (2018). A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genetics in Medicine, 21*, 102-106. https://doi.org/10.1038/s41436-018-0022-8

Ferrier, D.F. (2014) Lippincott´s Illustrated Reviews: Bioquímica, 6ª Edición, Wolters Kluwer.

Firman, S. J., Ramachandran, R., Whelan, K., Witard, O. C., y O'Keeffe, M. (2022). Protein status in phenylketonuria: A scoping review. *Clinical Nutrition, 41*(4), 894–922. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.010

Floyd-Browning, P., Perry, W., y Andersson, H. C. (2013). Newborn screening: A national snapshot with implications for emergency preparedness. *The Journal of Pediatrics, 162*(5), 955-957. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.058

Fonnesbeck, C. J., McPheeters, M. L., Krishnaswami, S., Lindegren, M. L., y Reimschisel, T. (2013). Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: A hierarchical meta-analysis. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 36*(5), 757-766. https://doi.org/10.1007/s10545-012-9564-0

Ford, S., O, Driscoll, M., y Macdonald, A. (2018). Living with phenylketonuria: Lessons from the PKU community. *Molecular Genetics and Metabolism Reports, 17*, 57-63. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.10.002

Fukao, T., y Nakamura, K. (2019). Advances in inborn errors of metabolism. *Journal of Human Genetics, 64*, 65. https://doi.org/10.1038/s10038-018-0535-7

Gama, M. I., Pinto, A., Daly, A., Rocha, J. C., y MacDonald, A. (2022). The impact of the quality of nutrition and lifestyle in the reproductive years of women with PKU on the long-term health of their children. *Nutrients, 14*(5). https://doi.org/1021. 10.3390/nu14051021

Garbade, S. F., Shen, N., Himmelreich, N., Haas, D., Trefz, F. K., Hoffmann, G. F., Burgard, P., y Blau, N. (2019). Allelic phenotype values: A model for genotype-based phenotype

prediction in phenylketonuria. *Genetic Medicine, 21*(3), 580-590. https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41436-018-0081-x

Garg, U., y Dasouki, M. (2006). Expanded newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry: clinical and laboratory aspects. *Clinical Biochemistry, 39*(4), 315-32. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.12.009

Gassió, R., Artuch, R., Vilaseca, M. A., Fusté, E., Boix, C., Sans, A., y Campistol, J. (2005). Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenyl-alaninaemia: Experience in a paediatric population. *Developmental Medicine and Child Neurology, 47*(7), 443-448. https://doi.org/10.1017/S0012162205000861

Gassió, R., Artuch, R., Vilaseca, M.A., Fusté, E., Colome, R., y Campistol, J. (2008). Cognitive functions and the antioxidant system in phenylketonuric patients. *Neuropsychology, 22*(4), 426-431. https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.4.426

Gassió, R., Vilaseca, M. A., Lambruschini, N., Boix, C., Fusté, M. E., y Campistol, J. (2010). Cognitive functions in patients with phenylketonuria in long-term treatment with tetrahydrobiopterin. *Molecular Genetic Metabolism, 99,* S75-S78. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.187

Gentile, J.K., Ten Hoedt, A.E., y Bosch, A.M. (2010). Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities--a review. *Molecular Genetic Metabolism, 99*(1), S64-7. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.183.

Goldberg, M.C., Mostofsky, S.H., Cutting, L.E., Mahone, E.M., Astor, B.C., Denckla, M.B., y Landa, R.J. (2005). Subtle executive impairment in children with autism and children with

ADHD. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 35*(3), 279-93. https://doi.org/10.1007/s10803-005-3291-4

Golden, C.J. (1978). *Stroop color and word test*. Stoelting, Chicago.

Golden, C.J. (2010). *Stroop color and word test* [*Stroop test de colores y palabras*]. Madrid: TEA Ediciones.

González-Lamuño, D., y Couce Pico, M.L. (2019). *Cribado Neonatal. Pediatr Integral, 23*(3), 169.e1-169.e10.

González, M.J., Gassió, R., Artuch, R., y Campistol, J. (2016). Impaired neurotransmission in early treated phenylketonuria patients. *Seminars in Pediatric Neurology, 23*(4), 332-340. https://doi.org/10.1016/j.spen.2016.11.007

Gramer, G., Haege, G., Glahn, E. M., Hoffmann, G. F., Lindner, M., y Burgard, P. (2013). Living with an inborn error of metabolism detected by newborn screening—Parents' perspectives on child development and impact on family life. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 37*(2), 189-195. https://doi.org/10.1007/s10545-013-9639-6

Griffiths, P. D., Harwood, G., Ward, P., Turnbull, D., Smith, M. L., y Smith, P. E. (1997). The role of the frontal cortex in the inhibitory function of the prefrontal cortex in phenylketonuria. *Brain, 120*(11), 1947-1957. https://doi.org/10.1093/brain/120.11.1947

Grosse, S.D. (2010). Late-treated phenylketonuria and partial reversibility of intellectual impairment. *Child Developmental, 81*(1), 200-11. https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01389.x

Gupta, K., Jain, A., Sawant, V. D., y Save, S. (2023). Irreversible neurological effects of late diagnosis phenylketonuria: A case presentation. *International Journal of Medical Biochemistry, 6*(2), 133-136. https://doi.org/10.14744/ijmb.2023.54376

Halliwell B. (2001). Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging, 18,* 685–716

Happé, F. (1994). An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 24,* 129-154.

Harding, C. O., Amato, R. S., Stuy, M., Longo, N., Burton, B. K., Posner, J., Weng, H. H., Merilainen, M., Gu, Z., Jiang, J., Vockley, J., y PRISM-2 Investigators (2018). Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. *Molecular Genetics and Metabolism*, *124*(1), 20–26. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.003

Hawks, Z. W., Strube, M. J., Johnson, N. X., Grange, D. K., y White, D. A. (2018). Developmental trajectories of executive and verbal processes in children with phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, *43*(3), 207-218. https://doi.org/10.1080/87565641.2018.1438439

Hellewell, S.C., Welton, T., Eisenhuth, K., Tchan, M.C., y Grieve, S.M. (2021). Diffusion kurtosis imaging detects subclinical white matter abnormalities in Phenylketonuria. *Neuroimage: Clinical, 29,* 102555. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102555

Hillert, A., Anikster, Y., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Burton, B. K., Carducci, C., Chiesa, A. E., Christodoulou, J., Đorđević, M., Desviat, L. R., Eliyahu, A., Evers, R. A. F., Fajkusova,

L., Feillet, F., Bonfim-Freitas, P. E., Giżewska, M., Gundorova, P., Karall, D., Kneller, K., Kutsev, S. I., y Blau, N. (2020). The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. *American Journal of Human Genetics*, *107*(2), 234–250. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.06.006

Himmelreich, N., Blau, N., y Thöny, B. (2021). Molecular and metabolic bases of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular Genetics and Metabolism*, *133*(2), 123-136. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.04.003

Hofman, D. L., Champ, C. L., Lawton, C. L., Henderson, M., y Dye, L. (2018). A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Disease*, *13*(1), 150. https://doi.org/10.1186/s13023-018-0893-4

Homaei, S., Barone, H., Kleppe, R., Betari, N., Reif., A, y Haavik, J. (2022). ADHD symptoms in neurometabolic diseases: Underlying mechanisms and clinical implications. *Neuroscience Biobehavioural Review*, *132*, 838-856. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.012

Hommes, F.A. y Moss, L. (1992), Myelin turnover in hyperphenylalaninaemia. A re-evaluation with the HPH-5 mouse. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *15*, 243-251. https://doi.org/10.1007/BF01799638

Hood, A., Antenor-Dorsey, J., Rutlin, J., Hershey, T., Shimony, J. S., McKinstry, R. C., Grange, D. K., Christ, S. E., Steiner, R., y White, D. A. (2015). Prolonged exposure to high and variable phenylalanine levels over the lifetime predicts brain white matter integrity in children with phenylketonuria. *Molecular Genetic Metabolism*, *114*(1), 19-24. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.11.007

Hörster, F., Baumgartner, M.R., Viardot, C., Suormala, T., Burgard, P., Fowler, B., Hoffmann, G.F., Garbade, S.F., Kölker, S., y Baumgartner, E.R. (2007). Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatric Research, 62*(2). 225-30. https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3180a0325f.

Hoytema van Konijnenburg, E. M. M., Wortmann, S. B., Koelewijn, M. J., Tseng, L. A., Houben, R., Stöckler-Ipsiroglu, S., Ferreira, C. R., y van Karnebeek, C. D. M. (2021). Treatable inherited metabolic disorders causing intellectual disability: 2021 review and digital app. *Orphanet Journal of Rare Disease, 16*(1), 170. https://doi.org/10.1186/s13023-021-01727-2

Huang, F., Sirinakis, G., Allgeyer, E. S., Schroeder, L. K., Duim, W. C., Kromann, E. B., Phan, T., Rivera-Molina, F.E., Myers, J.R., Irnov, I., Lessard, M., Zhang, Y., Handel, M.A., Jacobs-Wagner, C., Lusk, C.P., Rothman, J.E., Toomre, D., Booth, M.J., y Bewersdorf, J. (2016). Ultra high-resolution 3D imaging of whole cells. *Cell, 166*(4), 1028-1040. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.016

Huijbregts, S. C. J., Bosch, A. M., Simons, Q. A., Jahja, R., Brouwers, M. C. G. J., De Sonneville, L. M. J., De Vries, M. C., Hofstede, F. C., Hollak, C. E. M., Janssen, M. C. H., Langendonk, J. G., Rubio-Gozalbo, M., van der Meere, J. J., van der Ploeg, A. T., y van Spronsen, F. J. (2018). The impact of metabolic control and tetrahydrobiopterin treatment on health-related quality of life of patients with early treated phenylketonuria: A PKU-COBESO study. *Molecular Genetic Metabolism*, *125*(1-2), 96-103. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.07.002

Huijbregts, S., de Sonneville, L., Liucht, R., Sergeant, J., y van Spronsen, F. (2002). Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsycholy, 22*(2), 481-499. https://doi.org/10.1207/S15326942DN2202_4

Huttenlocher, P. (2000). The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies. *European Journal of Pediatrics 159*(2), S102–S106. https://doi.org/10.1007/PL00014371

Ismail, I. T., Showalter, M. R., y Fiehn, O. (2019). Inborn errors of metabolism in the era of untargeted metabolomics and lipidomics. *Metabolites*, *9*(10), 242. https://doi.org/10.3390/metabo9100242

Jahangiri, Z., Rostampour, N., Hovsepian, S., Chegini, R., y Hashemipour, M. (2024). Quality of life in patients with phenylketonuria: A systematic review. *Advanced Biomedical Research*, *13*, 15. https://doi.org/10.4103/abr.abr_238_23

Jahja, R., Huijbregts, S. C. J., de Sonneville, L. M. J., van der Meere, J. J., Legemaat, A. M., Bosch, A. M., Hollak, C. E. M., Rubio-Gozalbo, M. E., Brouwers, M. C. G. J., Hofstede, F. C., de Vries, M. C., Janssen, M. C. H., van der Ploeg, A. T., Langendonk, J. G., y van Spronsen, F. J. (2017). Cognitive profile and mental health in adult phenylketonuria: A PKU-COBESO study. *Neuropsychology, 31*(4), 437–447. https://doi.org/10.1037/neu0000358

Jahja, R., Huijbregts, S.C., de Sonneville, L.M., van der Meere, J.J., Bosch, A.M., Hollak, C.E., Rubio-Gozalbo, M.E., Brouwers, M.C., Hofstede, F.C., de Vries, M.C., Janssen, M.C., van der Ploeg, A.T., Langendonk, J.G., y van Spronsen, F.J. (2013). Mental health and social functioning in early treated Phenylketonuria: the PKU-COBESO study. *Molecular Genetics Metabolism, 110*(1), S57-61. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.011

Jahja, R., van Spronsen, F. J., de Sonneville, L. M. J., van der Meere, J. J., Bosch, A. M., Hollak, C. E. M., Rubio-Gozalbo, M., Brouwers, M. C. G. J., Hofstede, F. C., de Vries, M. C., Janssen, M. C. H., van der Ploeg, A. T., Langendonk, J. G., y Huijbregts, S. C. J. (2016). Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: A PKU-COBESO study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *39*(3), 355-362. https://doi.org/10.1007/s10545-016-9918-0

Jameson, E., y Remmington, T. (2020). Dietary interventions for phenylketonuria. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *7*(7), CD001304. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001304.pub3

Janos, A. L., Grange, D. K., Steiner, R. D., y White, D. A. (2012). Processing speed and executive abilities in children with phenylketonuria. *Neuropsychology*, *26*(6), 735-743. https://doi.org/10.1037/a0029419

Janzen, D., y Nguyen, M. (2010). Beyond executive function: Non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Molecular Genetics Metabolism*, *99*, S47-S51. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.009

Jaulent, P., Charriere, S., Feillet, F., Douillard, C., Fouilhoux, A., y Thobois, S. (2020). Neurological manifestations in adults with phenylketonuria: new cases and review of the literature. *Journal of Neurology*, *267*, 531–542 (2020). https://doi.org/10.1007/s00415-019-09608-2

Johnston, J. J., Lichter-Konecki, U., Wilson, E., Cobb, B. R., Evans, B. M., Schnur, R. E., y Wong, L. J. (2004). Discordant PKU phenotype in one family due to disparate genotypes and a novel

mutation. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *27*(2), 157–163. https://doi.org/10.1023/B:BOLI.0000028782.39513.20

Jurecki, E. R., Cederbaum, S., Kopesky, J., Perry, K., Rohr, F., Sanchez-Valle, A., Viau, K. S., Sheinin, M. Y., y Cohen-Pfeffer, J. L. (2017). Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Molecular Genetics and Metabolism*, *120*(3), 190–197. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.01.001

Kaiser, R. A., Carlson, D. F., Allen, K. L., Webster, D. A., VanLith, C. J., Nicolas, C. T., Hillin, L. G., Yu, Y., Kaiser, C. W., Wahoff, W. R., Hickey, R. D., Watson, A. L., Winn, S. R., Thöny, B., Kern, D. R., Harding, C. O., y Lillegard, J. B. (2021). Development of a porcine model of phenylketonuria with a humanized R408W mutation for gene editing. *PloS one*, *16*, e0245831. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245831

Kaufman, A.S. y Lichtenberger, E.O. (2006) Assessing adolescent and adult intelligence. 3rd Edition, John Wiley & Sons, Hoboken.

Kiess, W., Kirstein, A. y Beblo, S. (2020). Inborn errors of metabolism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *33*(1), 1-3. https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0582

Kim, J., Lee, S., Lee, J., Park, J. C., Kim, K. H., Ko, J. M., Park, S. H., Kim, S. K., Mook-Jung, I., y Lee, J. Y. (2022). Neurotoxicity of phenylalanine on human iPSC-derived cerebral organoids. *Molecular Genetics and Metabolism*, *136*(2), 132–144. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.04.005

Klaassen, K., Djordjevic, M., Skakic, A., Kecman, B., Drmanac, R., Pavlovic, S., y Stojiljkovic, M. (2021). Untreated PKU patients without intellectual disability: *SHANK* gene family as a

candidate modifier. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, *29*, 100822. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100822

Knox, W. E. (1960). An evaluation of the treatment of phenylketonuria with diets low in phenylalanine. *Pediatrics*, *26*, 1–11

Koch, R., Burton, B., Hoganson, G., Peterson, R., Rhead, W., Rouse, B., Scott, R., Wolff, J., Stern, A., Guttler, F., Nelson, M., De la Cruz, F., Coldwell, J., Erbe, R., Geraghty, M., Shear, C., Thomas, J., y Azen, C. (2002). Phenylketonuria in adulthood: A collaborative study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *25*(5), 333-46. https://doi.org/10.1023/a:1020158631102

Korf, B., Connor, J.M., Pyeritz, R.E. and Rimoin, D.L. (2006) Nature and frequency of genetic disease. In: Rimoin, D.L., Connor, J.M., Pyeritz, R.E. y Korf, B. (eds.) *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics.* Churchill Livingstone Elsevier.

Kornguth, S., Gilbert-Barness, E., Langer, E., y Hegstrand, L. (1992). Golgi-Kopsch silver study of the brain of a patient with untreated phenylketonuria, seizures, and cortical blindness. *American Journal of Medical Genetics*, *44*(4), 443–448. https://doi.org/10.1002/ajmg.1320440412

Kumar Dalei, S., y Adlakha, N. (2022). Food regime for phenylketonuria: Presenting complications and possible solutions. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, *15*, 125–136. https://doi.org/10.2147/JMDH.S330845

Kylies, J., Brunne, B. y Rune, G.M. (2022). A culture model for the assessment of phenylalanine neurotoxicity in phenylketonuria. *In Vitro Models, 1*, 103–114. https://doi.org/10.1007/s44164-021-00007-4

la Marca, G., Carling, R. S., Moat, S. J., Yahyaoui, R., Ranieri, E., Bonham, J. R., y Schielen, P. C. J. I. (2023). Current state and innovations in newborn screening: Continuing to do good and avoid harm. *International Journal of Neonatal Screening*, *9*(1), 15. https://doi.org/10.3390/ijns9010015

Lai, L. M., Gropman, A. L., y Whitehead, M. T. (2022). MR neuroimaging in pediatric inborn errors of metabolism. *Diagnostics*, *12*(4), 861. https://doi.org/10.3390/diagnostics12040861

Lakovou, K., y Schulpis, K. (2021). The significant role of educational status in PKU patients: the beneficial effect of psychological support in depression. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, *33*(4), 20180233. https://doi.org/10.1515/ijamh-2018-0233

Lamichhane, B., Westbrook, A., Cole, M.W., y Braver, T.S. (2020). Exploring brain behavior relationships in the N-back task. *Neuroimage, 212*, 116683. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116683

Landvogt, C., Mengel, E., Bartenstein, P., Buchholz, H.G., Schreckenberger, M., Siessmeier, T., Scheurich, A., Feldmann, R., Weglage, J., Cumming, P., Zepp, F., y Ullrich, K. (2008). Reduced cerebral fluoro-l-dopamine uptake in adult patients suffering from phenylketonuria. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *28*(4), 824-831. https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600571

Lee, N., y Kim, D. (2022). Toxic metabolites and inborn errors of amino acid metabolism: What one informs about the other. *Metabolites*, *12*(6), 527. https://doi.org/10.3390/metabo12060527

Lesch, K., y Waider, J. (2012). Serotonin in the modulation of neural plasticity and networks: Implications for neurodevelopmental disorders. *Neuron: Cell, 76*(1), 175-191. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.013

Leuzzi, V., Carducci, C. A., Carducci, C. L., Pozzessere, S., Burlina, A., Cerone, R., Concolino, D., Donati, M. A., Fiori, L., Meli, C., Ponzone, A., Porta, F., Strisciuglio, P., Antonozzi, I., y Blau, N. (2010). Phenotypic variability, neurological outcome and genetics background of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Clinical Genetics*, *77*(3), 249–257. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01306.x

Levy, H.L., Lobbregt, D., Barnes, P.D., y Poussaint, T.Y. (1996). Maternal phenylketonuria: magnetic resonance imaging of the brain in offspring. *The Journal of Pediatrics, 128*(6), 770-775. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70328-1

Lindegren, M.L., Krishnaswami, S., Fonnesbeck, C., Reimschisel, T., Fisher, J., Jackson, K., Shields, T., Sathe, N.A., y McPheeters, M.L. (2012). *Adjuvant treatment for phenylketonuria (PKU)*. Agency for Healthcare Research and Quality (US).

Longo, N., Zori, R., Wasserstein, M.P., Vockley, J., Burton, B.K., Decker, C., Li, M., Lau, K., Jiang, J., Larimore, K., y Thomas, J.A. (2018). Long-term safety and efficacy of pegvaliase for the treatment of phenylketonuria in adults: Combined phase 2 outcomes through PAL-003 extension study. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 13*(1), 108. https://doi.org/10.1186/s13023-018-0858-7

Lord, B., Wastell, C., y Ungerer, J. (2005). Parent reactions to childhood phenylketonuria. *Families, Systems, & Health, 23*(2), 204–219. https://doi.org/10.1037/1091-7527.23.2.204

Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., y Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *The Lancet, 392*(10146), 508-520. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2

MacDonald, A., Davies, P., Daly, A., Hopkins, V., Hall, S.K., Asplin, D., Hendriksz, C., y Chakrapani, A. (2008). Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine control in phenylketonuria? *Journal of Human Nutrition Diet, 21*(4), 351-358. https://doi.org/ 10.1111/j.1365-277X.2008.00891.x

MacDonald, A., Ferguson, C., Rylance, G., Morris, A. A., Asplin, D., Hall, S.K., y Booth, I. W. (2003). Are tablets a practical source of protein substitute in phenylketonuria? *Archives of Disease in Childhood, 88*(4), 327-329. https://doi.org/ 10.1136/adc.88.4.327

MacDonald, A., Gokmen-Ozel, H., van Rijn, M., & Burgard, P. (2010). The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Diseases, 33*(6), 665-70. https://doi.org/10.1007/s10545-010-9073-y

MacDonald, A., Smith, T.A., de Silva, S., Alam, V., y van Loon, J.M. (2016). The personal burden for caregivers of children with phenylketonuria: A cross-sectional study investigating time burden and costs in the UK. *Molecular Genetics Metabolism Reports, 28*(9), 1-5. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.08.008

Macdonald, A., van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Beblo, S., Bélanger-Quintana, A., Burlina, A., Campistol, J., Coşkun, T., Feillet, F., Giżewska, M., Huijbregts, S. C., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., Rocha, J. C., Romani, C., Trefz, F., y van Spronsen, F. J. (2020). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 15*(1), 171. https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y

Mainka, T., Fischer, J.-F., Huebl, J., Jung, A., Lier, D., Mosejova, A., Skorvanek, M., de Koning, T. J., Kuehn, A. A., Freisinger, P., Ziagaki, A., y Ganos, C. (2021). The neurological and neuropsychiatric spectrum of adults with late-treated phenylketonuria. *Parkinsonism and Related Disorders, 89,* 167-175. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.06.011

Maissen-Abgottspon, S., Muri, R., Hochuli, M., Reismann, P., Barta, A. G., Alptekin, I. M., Hermida-Ameijeiras, Á., Burlina, A. P., Burlina, A. B., Cazzorla, C., Carretta, J., Trepp, R., y Everts, R. (2023). Health-related quality of life in a European sample of adults with early treated classical PKU. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *18*(1), 300. https://doi.org/10.1186/s13023-023-02917-w

Malamud, N. (1966). Neuropathology of phenylketonuria. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *25*(2), 254-268. https://doi.org/10.1097/00005072-196604000-00006

Mancilla, V. J., Mann, A. E., Zhang, Y., y Allen, M. S. (2021). The adult phenylketonuria (PKU) gut microbiome. *Microorganisms*, *9*(3), 530. https://doi.org/10.3390/microorganisms9030530

Manti, F., Caviglia, S., Cazzorla, C., Dicintio, A., Pilotto, A., y Burlina, A. P. (2022). Expert opinion of an Italian working group on the assessment of cognitive, psychological, and neurological outcomes in pediatric, adolescent, and adult patients with phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *17*(1), 443. https://doi.org/10.1186/s13023-022-02488-2

Manti, F., Nardecchia, F., De Leo, S., Carducci, C., Romani, C., Palermo, L., Angeloni, A., y Leuzzi, V. (2023). Towards precision medicine for phenylketonuria: The effect of restoring

a strict metabolic control in adult patients with early treated phenylketonuria. *Molecular Genetic Metabolism, 140*(3), 107666. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107666

Martín-Rivada, Á, Palomino Pérez, L., Ruiz-sala, P., Navarrete, R., Cambra Conejero, A., Quijada Fraile, P., Moráis López, A., Belanger-quintana, A., Martín-hernández, E., Bellusci, M., Cañedo Villaroya, E., Chumillas Calzada, S., García Silva, M. T., Bergua Martínez, A., Stanescu, S., Martínez-pardo Casanova, M., Ruano, M. L. F., Ugarte, M., Pérez, B., y Pedrón-giner, C. (2022). Diagnosis of inborn errors of metabolism within the expanded newborn screening in the Madrid region. *Journal of Inherited Metabolic Diseases Reports, 63*(2): 146-161. https://doi.org/10.1002/jmd2.12265

Martinez, M., Harding, C. O., Schwank, G., y Thöny, B. (2024). State-of-the-art 2023 on gene therapy for phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 47*(1), 80–92. https://doi.org/10.1002/jimd.12651

Matalon, R., Michals-Matalon, K., Bhatia, G., Burlina, A. B., Burlina, A. P., Braga, C., Fiori, L., Giovannini, M., Grechanina, E., Novikov, P., Grady, J., Tyring, S. K., y Guttler, F. (2007). Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: Effect on blood phenylalanine. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 30*(2), 153-158. https://doi.org/10.1007/s10545-007-0556-4

Mazzucato, L. (2022). Neural mechanisms underlying the temporal organization of naturalistic animal behavior. *Elife, 11*, e76577. https://doi.org/10.7554/eLife.76577

McGuire, A. L., y Beskow, L. M. (2010). Informed consent in genomics and genetic research. *Annual Review of Genomics and Human Genetics, 11*, 361–381. https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082509-141711

McPheeters, M. L., Lindegren, M. L., Sathe, N., & Reimschisel, T. (2012). *Adjuvant treatment for phenylketonuria: future research needs: identification of future research needs from comparative effectiveness review no. 56*. Agency for Healthcare Research and Quality (US).

McWhorter, N., Dhillon, J., & Hoffman, J. (2022). Preliminary investigation of microbiome and dietary differences in patients with phenylketonuria on enzyme substitution therapy compared to traditional therapies. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 122*(7), 1283-1295.e3. https://doi.org/10.1016/j.jand.2021.12.011

McWhorter, N., Ndugga-Kabuye, M. K., Puurunen, M., y Ernst, S. L. (2022). Complications of the low phenylalanine diet for patients with phenylketonuria and the benefits of increased natural protein. *Nutrients*, *14*(23), 4960. https://doi.org/10.3390/nu14234960

Meinster, A. (1958). Phenylpyruvic oligophrenia. *Pediatrics, 21*(6), 1021-31

Mencarelli, L., Neri, F., Momi, D., Menardi, A., Rossi, S., Rossi, A., y Santarnecchi, E. (2019). Stimuli, presentation modality, and load-specific brain activity patterns during n-back task. *Human Brain Mapping*, *40*(13), 3810–3831. https://doi.org/10.1002/hbm.24633

Mezzomo, T. R., Dias, M. R. M. G., Santos, T., y Pereira, R. M. (2024). Dietary intake in individuals with phenylketonuria: an integrative review. Ingesta dietética en individuos con fenilcetonuria: Una revisión integradora. *Nutricion Hospitalaria*, *41*(1), 212–223. https://doi.org/10.20960/nh.04579

Mezzomo, T. R., Messaggi Gomes Dias, M. R., y Pereira, R. M. (2023). Adults with early diagnosis of phenylketonuria have higher resting energy expenditure than adults with late diagnosis. *Clinical Nutrition Espen, 56,* 166-172. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.05.011

Montanari, C., Ceccarani, C., Corsello, A., Zuvadelli, J., Ottaviano, E., Dei Cas, M., Banderali, G., Zuccotti, G., Borghi, E., y Verduci, E. (2022). Glycomacropeptide safety and its effect on gut microbiota in patients with phenylketonuria: A pilot study. *Nutrients, 14*(9), 1883. https://doi.org/10.3390/nu14091883

Moseley, K., Koch, R., y Moser, A.B. (2022). Lipid status and long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations in adults and adolescents with phenylketonuria on phenylalanine-restricted diet. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 25*(1), 56-64. https://doi.org/10.1023/a:1015142001578

Moyle, J. J., Fox, A. M., Arthur, M., Bynevelt, M., y Burnett, J. R. (2007). Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev, 17*(2), 91-101. https://doi.org/10.1007/s11065-007-9021-2

Mujawar S., Mishra R., Pawar S., Gatherer D., y Lahiri C. (2019). Delineating the Plausible Molecular Vaccine Candidates and Drug Targets of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii. *Front. Cell Infect. Microbiol. 9*, 203. https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00203

Muñóz Barroso, M. I. y Hernández Hernández, A. (2016). *Proyecto de innovación y mejora docente: Elaboración de guiones para el estudio interactivo de la relación estructura-función de proteínas: uso de Jmol para la docencia de Bioquímica en el grado de Biotecnología.* Universidad de Salamanca.

Munyame, C. R., Vaithilingam, N., Rahman, Y., Vara, R., y Freeman, A. (2018). Phenylketonuria in pregnancy. *The Obstetrician and Gynaecologist, 20*(4), 231-236. https://doi.org/10.1111/tog.12517

Muri, R., Maissen-Abgottspon, S., Reed, M. B., Kreis, R., Hoefemann, M., Radojewski, P., Pospieszny, K., Hochuli, M., Wiest, R., Lanzenberger, R., Trepp, R., y Everts, R. (2023). Compromised white matter is related to lower cognitive performance in adults with phenylketonuria. *Brain Communications*, *5*(3), 155. https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad155

Muri, R., Maissen-abgottspon, S., Rummel, C., Rebsamen, M., Wiest, R., Hochuli, M., Jansma, B. M., Trepp, R., y Everts, R. (2023). Cortical thickness and its relationship to cognitive performance and metabolic control in adults with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 45*(6), 1082-1093. https://doi.org/10.1002/jimd.12561

Nachev, P., Kennard, C., y Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(11), 856–869. https://doi.org/10.1038/nrn2478

Nardecchia, F., Manti, F., Chiarotti, F., Carducci, C., Carducci, C., y Leuzzi, V. (2015). Neurocognitive and neuroimaging outcome of early treated young adult PKU patients: A longitudinal study. *Molecular Genetics and Metabolism*, *115*(2-3), 84–90. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.04.003

Nielsen, M. R., Jørgensen, C., Ahring, K., Lund, A. M., y Ørngreen, M. C. (2023). The impact of phenylalanine levels during pregnancy on birth weight and later development in children born to women with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 46*(4), 586-594. https://doi.org/10.1002/jimd.12600

Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., y Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive

function. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *12*(2), 241–268. https://doi.org/10.3758/s13415-011-0083-5

Olofsson, S., Gralén, K., Hoxer, C., Okhuoya, P., y Persson, U. (2022). The impact on quality of life of diet restrictions and disease symptoms associated with phenylketonuria: A time trade-off and discrete choice experiment study. *The European Journal of Health Economics*, *23*(6), 993–1005. https://doi.org/10.1007/s10198-021-01415-9

Ormazábal, A., Artuch, R., Vilaseca, M., García-Cazorla, A., y Campistol, J. (2004). Pathogenetic mechanisms in phenylketonuria: disorders affecting the metabolism of neurotransmitters and the antioxidant system. *Nature Reviews Neurology*, *39*(10): 956-61.

Ozanne, A. E., Krimmer, H., y Murdoch, B. E. (1990). Speech and language skills in children with early treated phenylketonuria. *American Journal of Mental Retardation*, *94*(6), 625–632.

Ozonoff, S. (2000). Componentes de la función ejecutiva en el autismo y otros trastornos. En Russell, J. (Ed). El autismo como trastorno de la función ejecutiva (p. 177- 201). Médica Panamericana.

Ozonoff, S., Young, G. S., Belding, A., Hill, M., Hill, A., Hutman, T., Johnson, S., Miller, M., Rogers, S. J., Schwichtenberg, A. J., Steinfeld, M., y Iosif, A. M. (2014). The broader autism phenotype in infancy: When does it emerge? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *53*(4), 398–407.e2. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.12.020

Padmanabhan, A., y Luna, B. Developmental imaging genetics: linking dopamine function to adolescent behavior. *Brain Cognition, 89,* 27-38. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.09.011

Palermo, L., Geberhiwot, T., MacDonald, A., Limback, E., Hall, S. K., y Romani, C. (2017). Cognitive outcomes in early treated adults with phenylketonuria (PKU): A comprehensive picture across domains. *Neuropsychology, 31*(3), 255-267. https://doi.org/10.1037/neu0000337

Palermo, L., MacDonald, A., Limback, E., Robertson, L., Howe, S., Geberhiwot, T., y Romani, C. (2020). Emotional health in early treated adults with phenylketonuria (PKU): Relationship with cognitive abilities and blood phenylalanine. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 42*(2), 142–159. https://doi.org/10.1080/13803395.2019.1696753

Parmeggiani, B., y Vargas, C. R. (2018). Oxidative stress in urea cycle disorders: Findings from clinical and basic research. *Clinica Chimica Acta, 477, 121–126.* https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.11.041

Pennington, B.F, van Doorninck, W.J., McCabe, L.L., y McCabe, E.R. (1985). Neuropsychological deficits in early treated phenylketonuric children. *American Journal of Mental Deficiency, 89*(5), 467-74.

Pérez-Dueñas, B., Pujol, J., Soriano-Mas, C., Ortiz, H., Artuch, R., Vilaseca, M.A, y Campistol, J. (2006). Global and regional volumen changes in the brains of patients with phenylketonuria. *Neurology*, *66*(7), 1074-1078. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000204415.39853.4a

Perez-Garcia, C. G., Diaz-Trelles, R., Vega, J. B., Bao, Y., Sablad, M., Limphong, P., Chikamatsu, S., Yu, H., Taylor, W., Karmali, P. P., Tachikawa, K., y Chivukula, P. (2022). Development of an mRNA replacement therapy for phenylketonuria. *Molecular Therapy, Nucleic acids*, *28*, 87–98. https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.02.020

Pey, A. L., Pérez, B., Desviat, L. R., Martínez, M. A., Aguado, C., Erlandsen, H., Gámez, A., Stevens, R. C., Thórólfsson, M., Ugarte, M., y Martínez, A. (2004). Mechanisms underlying responsiveness to tetrahydrobiopterin in mild phenylketonuria mutations. *Human Mutation*, *24*(5), 388–399. https://doi.org/10.1002/humu.20097

Pfaendner, N. H., Reuner, G., Pietz, J., Jost, G., Rating, D., Magnotta, V. A., Mohr, A., Kress, B., Sartor, K., y Hähnel, S. (2005). MR imaging-based volumetry in patients with early treated phenylketonuria. *American Journal of Neuroradiology*, *26*(7), 1681–1685

Phyo, A. Z. Z., Freak-Poli, R., Craig, H., Gasevic, D., Stocks, N. P., Gonzalez-Chica, D. A., y Ryan, J. (2020). Quality of life and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, *20*(1), 1596. https://doi.org/10.1186/s12889-020-09639-9

Pietz, J., Dunckelmann, R., Rupp, A., Rating, D., Meinck, H.M., Schmidt, H., y Bremer, H.J. (1998). Neurological outcome in adult patients with early treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, *157*(10), 824-30. https://doi.org/10.1007/s004310050945

Pietz, J., Kreis, R., Schmidt, H., Meyding-Lamadé, U.K., Rupp, A., y Boesch, C. (1996). Phenylketonuria: findings at MR imaging and localized in vivo H-1 MR spectroscopy of the brain in patients with early treatment. *Radiology*, *201*(2), 413-20. https://doi.org/10.1148/radiology.201.2.8888233

Pilotto, A., Zipser, C. M., Leks, E., Haas, D., Gramer, G., Freisinger, P., Schaeffer, E., Liepelt-Scarfone, I., Brockmann, K., Maetzler, W., Schulte, C., Deuschle, C., Hauser, A. K., Hoffmann, G. F., Scheffler, K., van Spronsen, F.J., Padovani, A., Trefz, F., y Berg, D. (2021).

Phenylalanine effects on brain function in adult phenylketonuria. *Neurology, 96*(3), e399-e411. 1 https://doi.org/0.1212/WNL.0000000000011088

Pinheiro de Oliveira, F., Mendes, R.H., Dobbler, P.T., Mai, V., Pylro, V.S., Waugh, S.G., Vairo, F., Refosco, L.F., Roesch, L.F., y Schwartz, I.V. (2016). Phenylketonuria and gut microbiota: a controlled study based on next-generation sequencing. *PLoS One, 11*(6), e0157513. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157513

Pinto, A., Ilgaz, F., Evans, S., van Dam, E., Rocha, J. C., Karabulut, E., Hickson, M., Daly, A., y MacDonald, A. (2023). Phenylalanine tolerance over time in phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients, 15*(16), 3506. https://doi.org/10.3390/nu15163506

Poubel, M., y Haack, A. (2022). Quality of life in adults with phenylketonuria: a systematic review / Qualidade de vida em adultos com fenilcetonúria: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Development*, *8*(3), 22257–22281. https://doi.org/10.34117/bjdv8n3-428

Quay, H. C. (1997). Inhibition and attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *25*(1), 7–13. https://doi.org/10.1023/a:1025799122529

Rajabi, F., Rohr, F., Wessel, A., Martell, L., Dobrowolski, S. F., Guldberg, P., Güttler, F., y Levy, H. L. (2019). Phenylalanine hydroxylase genotype-phenotype associations in the United States: A single center study. *Molecular Genetics and Metabolism*, *128*(4), 415–421. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.09.004

Rani, V., Deep, G., Singh, R. K., Palle, K., y Yadav, U. C. (2016). Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life sciences*, *148*, 183–193. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.002

Regier, D.S., y Greene, C.L. (2000). Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: Adam, M.P, Feldman, J., Mirzaa, G.M, et al., editors. *GeneReviews*®. University of Washington. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/

Regier, D. S., Bąk, A., Bausell, H., O'Reilly, E., y Cowsert, L. M. (2022). Starting the conversation on gene therapy for phenylketonuria: Current perspectives of patients, caregivers, and advocates. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, *31*, 100855. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2022.100855

Rey, A. (1941). The psychological exam of a case of traumatic encephalopathy [L´examen psychologique dans les cas d´encéphalopathie traumatique]. *Architecture and Psychology Resources*, *28*, 286-340.

Rey, A. (1980). *Complex figure copy test* [*Test de copia de una figura compleja*]. TEA Ediciones.

Robain, O., Wen, G. Y., Wisniewski, H. M., Shek, J. W., y Loo, Y. H. (1981). Purkinje cell dendritic development in experimental phenylketonuria. A quantitative analysis. *Acta Neuropathologica*, *53*(2), 107–112. https://doi.org/10.1007/BF00689990

Robain, O., Wisniewski, H. M., Loo, Y. H., y Wen, G. Y. (1983). Experimental phenylketonuria: effect of phenylacetate intoxication on number of synapses in the cerebellar cortex of the rat. *Acta Neuropathologica*, *61*(3-4), 313–315. https://doi.org/10.1007/BF00692004

Robertson, L., Adam, S., Ellerton, C., Ford, S., Hill, M., Randles, G., Woodall, A., Young, C., y MacDonald, A. (2022). Dietetic management of adults with phenylketonuria (PKU) in the UK: A care consensus document. *Nutrients*, *14*(3), 576. https://doi.org/10.3390/nu14030576

Rocha, J. C., y MacDonald, A. (2016). Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, *7*, 155–163. https://doi.org/10.2147/PHMT.S49329

Rocha, J.C., y MacDonald, A. (2018). Treatment options and dietary supplements for patients with phenylketonuria. Expert Opin. *Orphan Drugs*, *6*, 667–681.

Rohde, C., Thiele, A. G., Baerwald, C., Ascherl, R. G., Lier, D., Och, U., Heller, C., Jung, A., Schönherr, K., Joerg-Streller, M., Luttat, S., Matzgen, S., Winkler, T., Rosenbaum-Fabian, S., Joos, O., y Beblo, S. (2021). Preventing maternal phenylketonuria (PKU) syndrome: Important factors to achieve good metabolic control throughout pregnancy. *Orphanet Journal of Rare Disease*, *16*(1), 477. https://doi.org/10.1186/s13023-021-02108-5

Romani, C., MacDonald, A., De Felice, S., y Palermo, L. (2018). Speed of processing and executive functions in adults with phenylketonuria: Quick in finding the word, but not the ladybird. *Cognitive Neuropsychology*, *35*(3-4), 171-198. https://doi.org/10.1080/02643294.2017.1320278

Romani, C., Manti, F., Nardecchia, F., Valentini, F., Fallarino, N., Carducci, C., De Leo, S., MacDonald, A., Palermo, L., y Leuzzi, V. (2019). Adult cognitive outcomes in phenylketonuria: explaining causes of variability beyond average Phe levels. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *14*(1), 273. https://doi.org/10.1186/s13023-019-1225-z

Romani, C., Olson, A., Aitkenhead, L., Baker, L., Patel, D., Spronsen, F. V., MacDonald, A., Wegberg, A. v., y Huijbregts, S. (2022). Meta-analyses of cognitive functions in early treated adults with phenylketonuria. *Neuroscience and Behavioural Review*, *143*, 104925. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104925

Romani, C., Palermo, L., MacDonald, A., Limback, E., Hall, S. K., y Geberhiwot, T. (2017). The impact of phenylalanine levels on cognitive outcomes in adults with phenylketonuria: Effects across tasks and developmental stages. *Neuropsychology, 31*(3), 242–254. https://doi.org/10.1037/neu0000336

Russo, G. L., Puleo, S., Cavella, S., Scala, I., Fidaleo, M., y Di Monaco, R. (2024). Advancements in food science for Phenylketonuria (PKU) management: A comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1–15. https://doi.org/10.1080/10408398.2024.2360075

Rutten, M. G. S., Rots, M. G., y Oosterveer, M. H. (2020). Exploiting epigenetics for the treatment of inborn errors of metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 43*(1), 63–70. https://doi.org/10.1002/jimd.12093

Saudubray, J. M., Baumgartner, M. R., y Walter, J. (2016). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* Springer.

Saudubray, J.M., & Garcia-Cazorla, À. (2018). Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatric Clinics of North America, 65*(2), 179-208. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.002

Schuck, P. F., Malgarin, F., Cararo, J. H., Cardoso, F., Streck, E. L., y Ferreira, G. C. (2015). Phenylketonuria pathophysiology: On the role of metabolic alterations. *Aging and Disease, 6*(5), 390–399. https://doi.org/10.14336/AD.2015.0827

Scriver, C. R., y Kaufman, S. (2001). Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency, Chapter 77. In C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, & D. Valle (Eds.), *The*

Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease (8th ed., pp. 1667–1724). New York: McGraw-Hill.

Scriver, C.R. (2007). The PAH gene, phenylketonuria, and a aparadigm shift. *Human Mutations, 28*(9), 831-845. https://doi.org/ 10.1002/humu.20526.

Scriver, C.R., Hurtubise, M., Konecki, D., Phommarinh, M., Prevost, L., Erlandsen, H., Stevens, R., Waters, P. J., Ryan, S., McDonald, D., y Sarkissian, C. (2003). PAHdb 2003: What a locus-specific knowledge base can do. *Human Mutations, 21,* 333-344. https://doi.org/10.1002/humu.10200

Seashore, M., Friedman, E., Novelly, R., y Bapat, V. (1985). Loss of intellectual function in children with phenylketonuria after relaxation of dietary phenylalanine restriction. *Pediatrics 75*, 226-232.

Sestito, S., Brodosi, L., Ferraro, S., Carella, R., De Giovanni, D., Mita, D., Moretti, M., Moricca, M.T., Concolino, D., y Tummolo, A. (2024). Benefits of a prolonged-release amino acid mixture in four pregnant women with phenylketonuria. *Nutrition and Health, 23,* 2601060241248522. https://doi.org/10.1177/02601060241248522

Sharman, R., Mulgrew, K., y Katsikitis, M. (2013). Qualitative analysis of factors affecting adherence to the phenylketonuria diet in adolescents. *Clinical Nurse Specialist, 27*(4), 205–210. https://doi.org/10.1097/NUR.0b013e31829555d5

Shchelochkov, O. A., Manoli, I., Juneau, P., Sloan, J. L., Ferry, S., Myles, J., Schoenfeld, M., Pass, A., McCoy, S., Van Ryzin, C., Wenger, O., Levin, M., Zein, W., Huryn, L., Snow, J., Chlebowski, C., Thurm, A., Kopp, J. B., Chen, K. Y., y Venditti, C. P. (2021). Severity

modeling of propionic acidemia using clinical and laboratory biomarkers. *Genetics in Medicine*, *23*(8), 1534–1542. https://doi.org/10.1038/s41436-021-01173-2

Shoraka, H. R., Haghdoost, A. A., Baneshi, M. R., Bagherinezhad, Z., y Zolala, F. (2020). Global prevalence of classic phenylketonuria based on Neonatal Screening Program Data: systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Pediatrics*, *63*(2), 34–43. https://doi.org/10.3345/kjp.2019.00465

Siegert, S., Roscher, A., Moeslinger, D., Konstantopoulou, V., y Herle, M. (2022). Risk factors for impaired health-related quality of life in a cohort of pediatric patients with inborn metabolic diseases. *European Journal of Pediatrics*, *181*(3), 1063–1070. https://doi.org/10.1007/s00431-021-04300-y

Simon, E., Schwarz, M., Roos, J., Dragano, N., Geraedts, M., Siegrist, J., Kamp, G., y Wendel, U. (2008). Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health and Quality of Life Outcomes*, *6*(1), 25. https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-25

Sinclair, L. (1982). A new look at the inborn errors of metabolism. *Annals of Clinical Biochemistry, 19*, 314-321.

Singh, R. H., Rohr, F., Frazier, D., Cunningham, A., Mofidi, S., Ogata, B., Splett, P. L., Moseley, K., Huntington, K., Acosta, P. B., Vockley, J., y Van Calcar, S. C. (2014). Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine*, *16*(2), 121–131. https://doi.org/10.1038/gim.2013.179

Sitta, A., Barschak, A. G., Deon, M., Terroso, T., Pires, R., Giugliani, R., Dutra-Filho, C. S., Wajner, M., y Vargas, C. R. (2006). Investigation of oxidative stress parameters in treated

phenylketonuric patients. *Metabolic Brain Disease, 21*(4), 287–296. https://doi.org/10.1007/s11011-006-9035-0

Smith, A. (1982). *Symbol digits modalities test.* Western Psychological Services.

Smith, A. (2002). *Symbol and digit modalities test* [*Test de símbolos y* dígitos]. Madrid: TEA Ediciones.

Smith, I., y Knowles, J. (2000). Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *European Journal of Pediatrics, 159*(2), S89-93. https://doi.org/10.1007/pl00014392

Solares, I., Heredia-Mena, C., Castelbón, F. J., Jericó, D., Córdoba, K. M., Fontanellas, A., Enríquez de Salamanca, R., y Morales-Conejo, M. (2021). Diagnosis and management of inborn errors of metabolism in adult patients in the emergency department. *Diagnostics, 11*(11), 2148. https://doi.org/10.3390/diagnostics11112148

Soleymani, Z., Keramati, N., Rohani, F., y Jalaei, S. (2015). Factors influencing verbal intelligence and spoken language in children with phenylketonuria. *Indian Pediatrics, 52*(5), 397-401. https://doi.org/10.1007/s13312-015-0644-8

Sosa, V., Moliné, T., Somoza, R., Paciucci, R., Kondoh, H., y LLeonart, M. E. (2013). Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing Research Reviews*, *12*(1), 376–390. https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.10.004

Specola, N. (2012). Neuropatología de la fenilcetonuria (PKU). *Acta Pedriatrica de México, 33*(6): 340-342.

Steiner, L., Muri, R., Wijesinghe, D., Jann, K., Maissen-Abgottspon, S., Radojewski, P., Pospieszny, K., Kreis, R., Kiefer, C., Hochuli, M., Trepp, R., y Everts, R. (2024). Cerebral

blood flow and white matter alterations in adults with phenylketonuria. *Neuroimage: Clinical, 41,* 103550. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103550

Stepien, K. M., Heaton, R., Rankin, S., Murphy, A., Bentley, J., Sexton, D., y Hargreaves, I. P. (2017). Evidence of oxidative stress and secondary mitochondrial dysfunction in metabolic and non-metabolic disorders. *Journal of Clinical Medicine*, *6*(7), 71. https://doi.org/10.3390/jcm6070071

Stevenson, M. P., McEwan, J., Bentsen, P., Schillab, T., Glue, P., Trani, P., Wheeler, B., y Healy, D. (2021). Nature walks versus medication: a pre-registered randomized controlled trial in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Environmental Psychology, 77,* 101679. https://doi.org/10.1016/j.jenvp.2021.101679

Stevenson, M., y McNaughton, N. (2013). A comparison of phenylketonuria with attention deficit hyperactivity disorder: Do markedly different aetiologies deliver common phenotypes? *Brain Research Bulletin*, *99,* 63-83. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.10.003

Sundermann, B., Garde, S., Dehghan Nayyeri, M., Weglage, J., Rau, J., Pfleiderer, B., y Feldmann, R. (2020). Approaching altered inhibitory control in phenylketonuria: A functional MRI study with a Go-NoGo task in young female adults. *European Journal of Neuroscience*, *52*(8), 3951-3962. https://doi.org/10.1111/ejn.14738

Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Cunningham-Rundles, C., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Oksenhendler, E., Picard, C., Puel, A., Puck, J., Seppänen, M. R. J., Somech, R., Su, H. C., Sullivan, K. E., Torgerson, T. R., y Meyts, I. (2022). Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of

Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*, *42*(7), 1473–1507. https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3

Tankeu, A. T., Pavlidou, D. C., Superti-Furga, A., Gariani, K., y Tran, C. (2023). Overweight and obesity in adult patients with phenylketonuria: A systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *18*(1), 37. https://doi.org/10.1186/s13023-023-02636-2

ten Hoedt, A. E., de Sonneville, L. M. J., Francois, B., ter Horst, N. M., Janssen, M. C. H., Rubio-Gozalbo, M., Wijburg, F. A., Hollak, C. E. M., y Bosch, A. M. (2011). High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *34*(1), 165-171. https://doi.org/10.1007/s10545-010-9253-9

Thau-Zuchman, O., Pallier, P. N., Savelkoul, P. J. M., Kuipers, A. A. M., Verkuyl, J. M., y Michael-Titus, A. (2022). High phenylalanine concentrations induce demyelination and microglial activation in mouse cerebellar organotypic slices. *Frontiers in Neuroscience*, *16*, 926023. https://doi.org/10.3389/fnins.2022.926023

Theron, M., Jeannesson, E., Canton, M., Namour, F., Oussalah, A., Feillet, F., y Wiedemann, A. (2023). Blood phenylalanine fluctuation in phenylketonuric children treated by BH4 or low-phenylalanine diet from birth. *Scientific Reports*, *13*(1), 9559. https://doi.org/10.1038/s41598-023-36550-1

Thiel, T., y Rapp, B. (2013). Comorbidity of ADHD and early and continuously treated phenylketonuria: A case-control study. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 36*(6), 931-936.

Thiele, A. G., Spieß, N., Ascherl, R., Arelin, M., Rohde, C., Kiess, W., y Beblo, S. (2021). Psychological well-being of early and continuously treated phenylketonuria patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 59*(1), 69-80. https://doi.org/10.1002/jmd2.12202

Timmer, C., Davids, M., Nieuwdorp, M., Levels, J. H. M., Langendonk, J. G., Breederveld, M., Ahmadi Mozafari, N., y Langeveld, M. (2021). Differences in faecal microbiome composition between adult patients with UCD and PKU and healthy control subjects. *Molecular Genetic and Metabolism Reports, 29*, 100794. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100794

Trefz, F. K., van Spronsen, F. J., MacDonald, A., Feillet, F., Muntau, A. C., Belanger-Quintana, A., Burlina, A., Demirkol, M., Giovannini, M., y Gasteyger, C. (2015). Management of adult patients with phenylketonuria: Survey results from 24 countries. *European Journal of Pediatrics, 174*(1), 119-127. https://doi.org/10.1007/s00431-014-2458-4

Trepp, R., Muri, R., Abgottspon, S., Bosanska, L., Hochuli, M., Slotboom, J., Rummel, C., Kreis, R., y Everts, R. (2020). Impact of phenylalanine on cognitive, cerebral, and neurometabolic parameters in adult patients with phenylketonuria (the PICO study): A randomized, placebo-controlled, crossover, noninferiority trial. *Trials, 21*(1), 178. https://doi.org/10.1186/s13063-019-4022-z

Trimarco, B., Manti, F., Nardecchia, F., Melogno, S., Testa, M., Meledandri, G., Carducci, C., Penge, R., y Leuzzi, V. (2020). Executive functioning, adaptive skills, emotional and behavioral profile: A comparison between autism spectrum disorder and phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism Reports, 23, 100577*. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.1005

Trivedi, H., Fayaz, O., KorbanAn, C., y Chung, C. (2024). Analysis of Metabolic Conditions and Current Therapeutic Approaches: A Systematic Review. *Research Square.* https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4228679/v1

Ubaldi, F., Frangella, C., Volpini, V., Fortugno, P., Valeriani, F., y Romano Spica, V. (2023). Systematic Review and Meta-Analysis of Dietary Interventions and Microbiome in Phenylketonuria. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(24), 17428. https://doi.org/10.3390/ijms242417428

Ugalde-Abiega, B., Stanescu, S., Belanger, A., Martinez-Pardo, M., y Arrieta, F. (2023). New challenges in management of phenylketonuria in pregnancy: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, *17*(1), 465. https://doi.org/10.1186/s13256-023-04209-0

Unger, S., Weigel, J., Stepan, H., y Baerwald, C. G. O. (2009). A case of maternal PKU syndrome despite intensive patient counseling. *Wiener Medizinische Wochenschrift, 159*, 507–510. https://doi.org/10.1007/s10354-009-0695-3

Valéra, M. C., Noirrit-Esclassan, E., Dupuis, M., Fontaine, C., Lenfant, F., Briaux, A., Cabou, C., Garcia, C., Lairez, O., Foidart, J. M., Payrastre, B., y Arnal, J. F. (2018). Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *477*, 132–139. https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.06.010

van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Giżewska, M., Huijbregts, S. C., Kearney, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., Trefz, F. K., van Rijn, M., Walter, J. H., y MacDonald, A. (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with

phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *5*(9), 743–756. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5

van Spronsen, F.J, van Rijn, M., Dorgelo, B., Hoeksma, M., Bosch, A.M., Mulder, M.F., de Klerk, J.B., de Koning, T., Rubio-Gozalbo, M.E., de Vries, M., & Verkerk, P.H. (2009). Phenylalanine tolerance can already reliably be assessed at the age of 2 years in patients with PKU. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *32*(1), 27-31. https://doi.org/10.1007/s10545-008-0937-3

van Spronsen, F.J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., y Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria. *Nature Reviews Disease Primers*, *7*(1), 36. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0

van Vliet, D., van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Bik-Multanowski, M., Blau, N., Bulut, F. D., Casas, K., Didycz, B., Djordjevic, M., Federico, A., Feillet, F., Gizewska, M., Gramer, G., Hertecant, J. L., Hollak, C. E. M., Jørgensen, J. V., Karall, D., Landau, Y., Leuzzi, V., ... van Spronsen, F. J. (2018). Can untreated PKU patients escape from intellectual disability? A systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *13*(1), Article 149. https://doi.org/10.1186/s13023-018-0890-7

van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., Burlina, A., Campistol, J., Feillet, F., Giżewska, M., Huijbregts, S. C., Kearney, S., Leuzzi, V., Maillot, F., Muntau, A. C., van Rijn, M., Trefz, F., Walter, J. H., y van Spronsen, F. J. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *12*(1), 162. https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2

van Wegberg, A. M. J., Trefz, F., Gizewska, M., Ahmed, S., Chabraoui, L., Zaki, M. S., Maillot, F., van Spronsen, F. J., Ahring, K., Al Mutairi, F., Arnoux, J. B., Ballhausen, D., Baruteau, J., Bernstein, L., Bijarnia-Mahay, S., Boemer, F., Bordugo, A., Brodosi, L., Brooks, S., y Zolkowska, J. (2021). Undiagnosed phenylketonuria can exist everywhere: Results from an international survey. *The Journal of Pediatrics, 239,* 231-234. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.070

VanZutphen, K., Packman, W., Sporri, L., Needham, M., Morgan, C., Weisiger, K. y Packman, S. (2007). Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clinical Genetics, 72*, 13-18. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00816.x

Vardy, E. R. L. C., MacDonald, A., Ford, S., y Hofman, D. L. (2020). Phenylketonuria, co-morbidity, and ageing: A review. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 43*(2), 167-178. https://doi.org/10.1002/jimd.12186

Veiga-da-Cunha, M., Van Schaftingen, E., & Bommer, G. T. (2020). Inborn errors of metabolite repair. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 43*(1), 14–24. https://doi.org/10.1002/jimd.12187

Vela-Amieva, M., Ibarra-González, I., Fernández-Lainez, C., Monroy-Santoyo, S., Guillén-López, S., Belmont-Martínez, L., y Hernández-Montiel, A. (2011). Causes of delay in referral of patients with phenylketonuria to a specialized reference centre in Mexico. *Journal of Medical Screening, 18*(3), 115-20. https://doi.org/10.1258/jms.2011.011028

Viau, K., Martell, L., Wessel, A., Rohr, F., Hollander, S., Putman, M. S., y Sacharow, S. (2023). Nutritional status of adults with phenylketonuria on pegvaliase: A 15-month prospective

study. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, *37*, 101015. https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.101015

Vilaseca, M. A., Briones, P., Ferrer, I., Campistol, J., Riverola, A., Castillo, P., y Ramon, F. (1993). Controlled diet in phenylketonuria may cause serum carnitine deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *16*(1), 101–104. https://doi.org/10.1007/BF00711322

Wechsler, D. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition. WAIS-IV*. Pearson.

Wechsler, D. (2012). *Wechsler Adult Intelligence Scale. WAIS-IV* [*WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV*]. Madrid: NCS Pearson.

Vilaseca, M. A., Briones, P., Ferrer, I., Campistol, J., Riverola, A., Castillo, P., y Ramon, F. (1993). Controlled diet in phenylketonuria may cause serum carnitine deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *16*(1), 101–104. https://doi.org/10.1007/BF00711322

Vlaardingerbroek, H., Hornstra, G., De Koning, T. J., Smeitink, J. A. M., Bakker, H. D., De Klerk, H. B. C., y Rubio-Gozalbo, M. E. (2006). Essential polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocytes of children with inborn errors of amino acid metabolism. *Molecular Genetics and Metabolism*, *88*(2), 159-165. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.01.012

Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K., Frazier, D. M., Mitchell, J., Smith, W. E., Thompson, B. H., Berry, S. A., y American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutics Committee (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, *16*(2), 188–200. https://doi.org/10.1038/gim.2013.157

Waisbren, S.E., Noel, K., Fahrbach, K., Cella, C., Frame, D., Dorenbaum, A., y Levy, H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism, 92*(1-2), 63-70. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.05.006

Walterfang, M., Bonnot, O., Mocellin, R., yVelakoulis, D. (2013). The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 36*, 687-702. https://doi.org/10.1007/s10545-013-9618-y

Watson, M.S., Mann, M.Y., Lloyd-Puryear, A., Rinaldo, P., y Rodney Howell, R. (2006). Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genetics in Medicine, 8*(1), 1S–252S. https://doi.org/10.1097/01.gim.0000223891.82390.ad

Weglage, J., Fromm, J., van Teeffelen-Heithoff, A., Möller, H. E., Koletzko, B., Marquardt, T., Rutsch, F., y Feldmann, R. (2013). Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Results of a long-term study. *Molecular Genetics and Metabolism, 110*, S44-S48. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.08.013

Weglage, J., Grenzebach, M., Pietsch, M., Feldmann, R., Linnenbank, R., Denecke, J., y Koch, H.G. (2000). Behavioural and emotional problems in early treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 23*(5), 487-96. https://doi.org/10.1023/a:1005664231017

Weglage, J., Wiedermann, D., Denecke, J., Feldmann, R., Koch, H.G., Ullrich, K., y Möller, H.E. (2002). Individual blood-brain barrier phenylalanine transport in siblings with classical phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 25*(6), 431-6. https://doi.org/10.1023/a:1021234730512.

Welsh, M. C. (1996). A prefrontal dysfunction model of early-treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics*, *155*(1), S87–S89. https://doi.org/10.1007/pl00014259

Welsh, M. C., Pennington, B. F., Ozonoff, S., Rouse, B., y McCabe, E. R. (1990). Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Development*, *61*(6), 1697–1713

Welsh, M., DeRoche, K., y Gilliam, D. (2008). Neurocognitive models of early-treated phenylketonuria: Insights from meta-analysis and new molecular genetic findings. In C. A. Nelson & M. Luciana (Eds.), *Handbook of developmental cognitive neuroscience* (2nd ed., pp. 677–689). Boston Review.

White, D. A., Nortz, M. J., Mandernach, T., Huntington, K., y Steiner, R. D. (2001). Deficits in memory strategy use related to prefrontal dysfunction during early development: evidence from children with phenylketonuria. *Neuropsychology*, *15*(2), 221–229. https://doi.org/10.1037//0894-4105.15.2.221

Whiteside, S. P., Deacon, B. J., Benito, K., y Stewart, E. (2016). Factors associated with practitioners' use of exposure therapy for childhood anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, *40*, 29–36. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.04.001

Witalis, E., Mikoluc, B., Motkowski, R., Sawicka-Powierza, J., Chrobot, A., Didycz, B., Lange, A., Mozrzymas, R., Milanowski, A., Nowacka, M., Piotrowska-Depta, M., Romanowska, H., Starostecka, E., Wierzba, J., Skorniewska, M., Wojcicka-Bartlomiejczyk, B. I., Gizewska, M., Car, H., & Polish Society of Phenylketonuria (2017). Phenylketonuria patients' and their parents' knowledge and attitudes to the daily diet - multi-centre study. *Nutrition & Metabolism*, *14*, 57. https://doi.org/10.1186/s12986-017-0207-1

Woolf, L. I., y Adams, J. (2020). The early history of PKU. *International Journal of Neonatal Screening*, *6*(3), 59. 10.3390/ijns6030059

Yeshaw, W. M., van der Zwaag, M., Pinto, F., Lahaye, L. L., Faber, A. I., Gómez-Sánchez, R., Dolga, A. M., Poland, C., Monaco, A. P., van IJzendoorn, S. C., Grzeschik, N. A., Velayos-Baeza, A., y Sibon, O. C. (2019). Human VPS13A is associated with multiple organelles and influences mitochondrial morphology and lipid droplet motility. *eLife*, *8*, e43561. https://doi.org/10.7554/eLife.43561

Yue, W., Verhoeven, C., Bernnink, H. C., Wang, J., y Santen, R. J. (2019). Pro-apoptotic effects of estetrol on long-term estrogen-deprived breast cancer cells and at low doses on hormone-sensitive cells. *Sage Journal*, *13*. https://doi.org/10.1177/1178223419844198

Zeltner, N. A., Huemer, M., Baumgartner, M. R., y Landolt, M. A. (2014). Quality of life, psychological adjustment, and adaptive functioning of patients with intoxication-type inborn errors of metabolism - a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *9*, 159. https://doi.org/10.1186/s13023-014-0159-8

Zhang, C., Zhang, P., Yan, Y., Zhou, B., Wang, Y., Tian, X., Hao, S., Ma, P., Zheng, L., Zhang, Q., Hui, L., Wang, Y., Cao, Z., y Ma, X. (2023). The spectrum of phenylalanine hydroxylase variants and genotype-phenotype correlation in phenylketonuria patients in Gansu, China. *Human Genomics*, *17*(1), 36. https://doi.org/10.1186/s40246-023-00475-7

Zschocke, I., Mrowietz, U., Karakasili, E., y Reich, K. (2014). Non-adherence and measures to improve adherence in the topical treatment of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *28*(2), 4–9. https://doi.org/10.1111/jdv.12445

Zuñiga Vinueza, A. M. (2023). Recent Advances in Phenylketonuria: A Review. *Cureus*, *15*(6), e40459. https://doi.org/10.7759/cureus.40459

Anexos

Anexo 1. Resolución Comité de Ética

Deusto
Comité de Ética en Investigación

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE DEUSTO
Ref: ETK-33/18-19

Tras la evaluación del proyecto de tesis Aspectos Neuropsicológicos de personas afectadas por la Fenilcetonuria, realizada por Dña. Paula Luna Ovalle, y que el Dr. D. Juan Francisco López Paz presenta para su evaluación, en calidad de Director, el Comité de Ética en Investigación de la Universidad de Deusto, tal y como se hace constar en el acta de la reunión del 20 de mayo de 2019 en la que se tomó el acuerdo, emite un **INFORME FAVORABLE.**

El Comité de Ética en Investigación considera que desde el punto de vista ético el proyecto es adecuado en todo lo referente a la protección y evitación de riesgos a los participantes y el respeto a la autonomía. Asimismo, se ajusta a los principios metodológicos, éticos y jurídicos que debe tener este tipo de investigación. No se observan riesgos de ningún tipo para los participantes y se establecen medidas adecuadas que ofrecen suficientes garantías éticas durante su desarrollo.

El proyecto tiene en cuenta la regulación sobre de protección de datos personales (UE 2016/679) aprobada por la Comisión y el Consejo de la UE en abril de 2016 en relación al i) procedimiento de consentimiento informado; ii) acceso a datos personales; iii) el uso de datos para el interés público; y iv) las responsabilidades de los investigadores responsables del proyecto.

El Comité de Ética ha examinado toda la documentación para recabar el consentimiento, en el que se facilita de manera adecuada toda la información necesaria para la participación, garantizando el cumplimiento de todas las exigencias éticas de consentimiento y confidencialidad. En Anexo a este informe se aporta información relevante sobre la política de protección de datos en la investigación de la Universidad de Deusto que es preciso incorporar obligatoriamente a la parte final del documento para recabar el consentimiento informado de los participantes (o el de sus representantes).

Y para que así conste,

Cristina de la C.

Dra. Dña. Cristina de la Cruz Ayuso
Coordinadora de la Comisión de Ética en Investigación
Universidad de Deusto

En Bilbao a 5 de Abril de 2019

ANEXO: Política de Protección de datos en la Investigación de la Universidad de Deusto

Con la aceptación de este consentimiento, usted está aceptando el uso de sus datos personales y/o el de las personas a las que representa y autorizando su tratamiento para las actividades que a continuación se indican.

INFORMACIÓN SOBRE PROTECCIÓN DE DATOS	
Responsable	UNIVERSIDAD DE DEUSTO
Finalidad	Los datos personales recabados tienen por objeto gestionar: 1. Las actividades y proyectos de investigación realizados por el personal docente e investigador. 2. La elaboración de la memoria de investigación de la Universidad. 3. La difusión de publicaciones. 4. La elaboración de perfiles de interés o preferencia y de actividades desarrolladas. 5. El envío por medios físicos y electrónicos de información divulgativa de las actividades de investigación desarrolladas y resultados alcanzados.
Legitimación	• Ejecución del contrato. • Interés legítimo.
Destinatarios	No se cederán datos a terceros, salvo cumplimiento de obligación legal, desarrollo de convenios educativos y/o consentimiento.
Derechos	Acceder, rectificar y suprimir los datos, así como otros derechos, como se explica en la información adicional.
Información adicional	Puede acceder a la información adicional sobre el tratamiento de sus datos personales en el siguiente enlace (https://bit.ly/2R77X6A) [1]

He leído y aceptado el apartado de información legal	□

[1] El link remite a la página web de la Universidad de Deusto sobre privacidad donde Ud. puede encontrar información adicional sobre el procedimiento establecido por la Universidad de Deusto en su política de privacidad para la protección y seguridad de los datos personales relativas a investigación.

Anexo 2. Dossier informativo de la investigación para el reclutamiento de la muestra

¿Quiénes somos?

El Equipo de Investigación Neuro-e-Motion de la Facultad de Psicología y Educación de la Universidad de Deusto, lleva a cabo desde 2004 una serie de actuaciones dirigidas a la evaluación e intervención de personas afectadas por enfermedades raras prestando especial atención a aspectos fundamentales como la calidad de vida relacionada con la salud, el apoyo social o los correlatos cognitivos, teniendo en cuenta tanto a los propios afectados como a sus familiares.

Normas éticas

El estudio cumple con las normas éticas requeridas en la investigación con seres humanos, respetando lo establecido en las leyes y normas nacionales (Ley 41/2002, de 14 de noviembre) en sus actualizaciones, y en las normativas vigentes: consentimiento informado y derecho a la información, no discriminación, gratuidad y posibilidad abandonar el estudio en cualquiera de sus fases. Se garantiza así mismo la confidencialidad de la persona y sus datos, conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999, 13 diciembre).

Contacto

www.neuroemotion.deusto.es
paula.lunao@deusto.es

Deusto
Universidad de Deusto
Deustuko Unibertsitatea
University of Deusto

Neuro-e-Motion
Equipo de Investigación sobre aspectos Neuropsicológicos y Psicosociales de las Enfermedades Raras

Estudio sobre aspectos cognitivos de afectados por la Fenilcetonuria (PKU)

Introducción

Esta investigación se centra en los aspectos cognitivos de las personas afectadas por la Fenilcetonuria (PKU). Este trastorno metabólico hereditario, se debe a una deficiencia en la función de la enzima fenilalanina hidroxilasa o PAH, por lo que se da una acumulación de fenilalanina en sangre y tejidos.

La fenilalanina (PHE) es un aminoácido encargado de la formación de las proteínas, por lo tanto, está presente en la mayoría de los alimentos. Los individuos afectados por esta enfermedad no son capaces de transformar la fenilalanina en tirosina, otro aminoácido esencial en el proceso de formación de los neurotransmisores.

Aunque la detección sistemática de recién nacidos y la puesta en práctica precoz de una dieta baja en fenilalanina reducen significativamente el riesgo de un deterioro cognitivo, algunas investigaciones sugieren que incluso pacientes tratados de modo óptimo siguen presentando deficiencias cognitivas y conductuales.

Es por ello por lo que es importante conocer la naturaleza exacta y etiología de estos deterioros neuropsicológicos que presentan los pacientes tratados precozmente.

Realizar este estudio es clave, dado que las deficiencias cognitivas tienen el potencial suficiente de impactar sobre la función y calidad de vida de una persona con Fenilcetonuria.

¡Agradecemos tu participación!

Objetivos del proyecto

Definir el perfil cognitivo de una muestra de afectados con diagnóstico de Fenilcetonuria (PKU) en función del seguimiento del tratamiento dietético.

¿Cómo participar?

Podrán participar aquellas personas que cumplan estos criterios: a) tener un diagnóstico de Fenilcetonuria (PKU) establecido por el especialista en metabolopatías; b) tener una edad mínima de 18 años; c) firma del consentimiento informado; d) contar con acceso a internet, y ordenador con cámara y micrófono; e) residir en España.

*Se aplicará un protocolo individual de evaluación neuropsicológica, comportamental, psicológica y de calidad de vida de una duración aproximada entre 2 y 3 horas en **formato online.**

Aquellos que lo soliciten podrán recibir un informe individual con los resultados de los cuestionarios (la validez del informe será únicamente informativa y en ningún caso equivaldrá a una prueba diagnóstica o pericial).

Las sesiones se llevarán a cabo a nivel nacional, durante los meses de **septiembre 2020 a febrero de 2021.**

Los horarios y días de las evaluaciones se concretarán con los interesados de manera individual.

SI ESTAS INTERESADO/A EN PARTICIPAR ESCRIBENOS AL SIGUIENTE CORREO ELECTRÓNICO:

paula.lunao@deusto.es

Anexo 3. Artículo publicado

Hindawi
Behavioural Neurology
Volume 2023, Article ID 9681740, 9 pages
https://doi.org/10.1155/2023/9681740

Research Article

Cognitive Functioning in Adults with Phenylketonuria in a Cohort of Spanish Patients

P. M. Luna,[1] J. F. López-Paz,[1] M. García,[1] I. Amayra,[1] O. Martínez,[1] M. Pérez,[1] A. A. Rodríguez,[1] P. Pérez-Núñez,[1] I. Ceberio,[1] N. Mansilla,[2] and C. Soria[3]

[1]*University of Deusto, Department of Psychology, Av. de las Universidades 24, Bilbao 48007, Spain*
[2]*Suportias, Nursing Department, Av. Juan Carlos I, 13, Madrid 28806, Spain*
[3]*Suportias, Health Psychology Department, Av. Juan Carlos I, 13, Madrid 28806, Spain*

Correspondence should be addressed to P. M. Luna; paula.lunao@deusto.es

Received 28 June 2022; Revised 14 December 2022; Accepted 15 December 2022; Published 8 February 2023

Academic Editor: Enzo Emanuele

Copyright © 2023 P. M. Luna et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The early introduction of a low phenylalanine (Phe) diet has been demonstrated to be the most successful treatment in subjects with phenylketonuria (PKU), especially for preventing severe cognitive and neurological damages. However, it still concerns that even if treated in the first months of life with supplements and following a diet, they can show slight scores below people without PKU in neuropsychological assignments. We investigated 20 adults with classical PKU aged 19–48 years (mean age 29 years) and 20 heathy controls matched by age, gender, and years of education. Patients and controls were assessed with an extended neuropsychological battery, as well as psychological aspects and quality of life, also the last Phe level result was obtained. Results showed that the most affected cognitive domains are processing speed, executive functioning, memory, and also theory of mind, but very well-preserved verbal fluency, language, and visuospatial functioning. In quality of life, some significant results were seen specially in anxiety of Phe levels, anxiety of Phe levels during pregnancy, guilt if poor adherence to supplements, and if dietary protein restriction not followed. No significant results were obtained for the psychological variables. In conclusion, it has been shown that a combination of a low Phe diet, supplement intake, and keeping Phe levels in a low range seems appropriate to have the most normal and alike cognitive performance to persons without PKU.

Universidad de Deusto
Deustuko Unibertsitatea
University of Deusto