



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

TRABALLO DE FIN DE GRAO

**AVALIACIÓN DO DESENVOLVEMENTO
NEUROCOGNITIVO EN PACIENTES CON
FENILCETONURIA E A SÚA
CORRELACIÓN COS NIVEIS DE
FENILALANINA PLASMÁTICOS**

**EVALUACIÓN DEL DESARROLLO
NEUROCOGNITIVO EN PACIENTES CON
FENILCETONURIA Y SU CORRELACIÓN
CON LOS NIVELES DE FENILALANINA
PLASMÁTICOS**

**EVALUATION OF NEUROCOGNITIVE
DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH
PHENYLKETONURIA AND ITS
CORRELATION WITH PLASMA
PHENYLALANINE LEVELS**

Autora: Laura Domínguez García

Titor: Álvaro Hermida Ameijeiras

Departamento: Área de Medicina

Junio 2021

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	1
RESUMEN.....	2
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 Descripción de la enfermedad	4
1.2 Síntomas y signos	5
1.3 Diagnóstico.....	6
1.4 Tratamiento.....	7
1.5 PKU y embarazo.....	9
2. ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS DE LA FENILCETONURIA	10
3. MÉTODOS UTILIZADOS PARA MEDIR EL COEFICIENTE INTELECTUAL	13
3.1 Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-IV).....	13
3.2 Escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC-IV).....	15
3.3 Escala McCarthy de aptitudes y psicomotricidad para niños	15
3.4 Test breve de inteligencia de Kaufman (K-BIT)	16
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	18
4.1 Justificación.....	18
4.2 Objetivos.....	18
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
5.1 Población a estudio	19
5.2 Estrategia de búsqueda	19
5.3 Variables de estudio.....	20
5.4 Análisis estadístico	20
5.5 Aspectos éticos	21
6. RESULTADOS.....	21
6.1 Estadística descriptiva general de la muestra	21
6.2 Grado de control de la fenilalanina.....	23
6.3 Resultados test K-BIT	24
7. DISCUSIÓN	28
7.1 Hallazgos del estudio y resultados previos.....	28
7.2 Limitaciones y fortalezas.....	29
8. CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	31

LISTA DE ABREVIATURAS

- **AA:** ácido araquidónico
- **BH4:** tetrahidrobiopterina
- **CI:** coeficiente intelectual
- **CoQ10:** coenzima Q10
- **DHA:** ácido docosahexaenoico
- **FDA:** U.S Food and Drugs Administration
- **GA-I:** academia glutárica tipo I
- **GMP:** glicomacropéptido
- **IMC:** índice de masa corporal
- **LCHADD:** deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga
- **LNAA:** aminoácidos neutrales de cadena larga
- **MCADD:** deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media
- **MS/MS:** espectrometría de masas en tándem
- **OPG:** osteoprotegerina
- **PAL:** fenilalanina amonialiasa
- **PHE:** fenilalanina
- **PKU:** fenilcetonuria
- **PUFA:** ácidos grasos poliinsaturados
- **RANKL:** Ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B
- **RCU:** retraso del crecimiento intrauterino
- **RMN:** resonancia magnética nuclear
- **TEA:** trastorno del espectro autista

RESUMEN

Introducción: La fenilcetonuria es una enfermedad metabólica hereditaria causada por un exceso del aminoácido fenilalanina debido a un déficit de actividad de la enzima que permite su degradación, la fenilalanina hidroxilasa. Entre otras manifestaciones, los pacientes desarrollan retraso del desarrollo neurocognitivo, el cual acaba siendo irreversible. El principal objetivo del presente estudio es analizar ese grado de déficit de desarrollo neurocognitivo a través del cálculo del coeficiente intelectual en una cohorte de pacientes con fenilcetonuria y la influencia que sobre este cálculo pueden ejercer los niveles de fenilalanina plasmáticos.

Material y métodos: Estudio de corte transversal que estudió a pacientes diagnosticados de PKU que hubiesen realizado un test K-BIT de inteligencia. Además, se analizaron otros valores que pueden influir en el resultado de esa prueba.

Resultados: se incluyeron 14 pacientes. Se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre algunos de los resultados del test K-BIT y los niveles de PHE en el momento del test, así como una diferencia de medias estadísticamente significativa entre la toma de sapropterina y los resultados del test K-BIT en el subtipo matrices.

Conclusión: Los resultados del test K-BIT parecen depender del buen control de la PHE en los pacientes con PKU, sobre todo en el momento del test. Parece claro que el diagnóstico precoz es vital para el control de los niveles de PHE, lo cual recalca la importancia de este diagnóstico precoz. La toma de sapropterina mejora los niveles de control de PHE y parece mejorar los resultados del test K-BIT.

RESUMO

Introdución: A fenilcetonuria é una enfermidade metabólica hereditaria causada por un exceso do aminoácido fenilalanina debido á ausencia da enzima que permite a súa degradación, a fenilalanina hidroxilasa. Entre outras manifestacións, os pacientes desenrolan retraso do desenvolvemento neurocognitivo, feito recollido en numerosas publicacións. O principal obxectivo do presente estudo é analizar ese grado de déficit de desenvolvemento neurocognitivo a través do cálculo do coeficiente intelectual nunha cohorte de pacientes con fenilcetonuria e a influencia que sobre este cálculo poden exercer os niveis de fenilalanina plasmáticos.

Material e métodos: estudo de corte transversal que estudou pacientes diagnosticados de PKU que realizaron un test K-BIT de intelixencia. Ademais, analizáronse outros valores que poden influír no resultado de sa proba.

Resultados: incluíronse 14 pacientes. Atopouse unha correlación negativa estadisticamente significativa entre algúns dos resultados do test K-BIT e os niveis de PHE no momento do test, así como unha diferencia de medias estadisticamente significativa entre a toma de sapropterina e os resultados do test K-BIT no subtipo matrices.

Conclusión: Os resultados do test K-BIT parecen depender do bo control da PHE nos pacientes con PKU, sobre todo no momento do test. Parece claro que o diagnóstico precoz é vital para o control dos niveis de PHE, o que recalca a importancia deste diagnóstico precoz. A toma de sapropterina parece mellorar os niveis de control de PHE e parece que mellora os resultados do test K-BIT.

ABSTRACT

Introduction: Phenylketonuria is a hereditary metabolic disease caused by an excess of the amino acid phenylalanine due to the absence of the enzyme that allows its degradation, phenylalanine hydroxylase. Among other manifestations, patients develop delayed neurocognitive development, a fact evidenced in numerous publications. The main objective of this study was to analyze the degree of neurocognitive development deficit in a cohort of patients with PKU through the assessment of their IQs and the influence that plasma phenylalanine levels might exert on this assessment.

Material and methods: This cross-sectional study examined patients diagnosed with PKU who had performed a Kauffman Brief intelligence test (K-BIT). In addition, other parameters that might influence the results of the K-BIT were analyzed, including sapropterin intake.

Results: Fourteen patients were included. A statistically significant negative correlation was found between some of the K-BIT results and phenylalanine levels at the time of the test, as well as a statistically significant mean difference between sapropterin intake and the K-BIT results in the data matrix subtype.

Conclusion: The results of the K-BIT test seem to depend on the good control of phenylalanine levels in patients with PKU, especially at the time of the test. It seems clear that early diagnosis is vital for the control of phenylalanine levels, which underscores the importance of early diagnosis. Taking sapropterin improves phenylalanine levels and it seems to improve K-BIT test results.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La fenilcetonuria (PKU) es un trastorno hereditario autosómico recesivo que condiciona el acúmulo de un aminoácido llamado fenilalanina (PHE) debido al déficit de fenilalanina hidroxilasa. La fenilalanina, que es obtenida a través de la dieta, puede ser encontrada en todas las proteínas y en algunos edulcorantes artificiales como el aspartamo.⁽¹⁾

Es el error innato del metabolismo de aminoácidos más frecuente ⁽²⁾ por eso es una de las enfermedades que se estudian en el cribado básico neonatal que se lleva a cabo en los recién nacidos en España y muchos otros países mediante la “prueba del talón”. Este cribado mediante espectrometría de masas en tándem (que es el que se utiliza en España desde 2014) no sólo incluye PKU, sino también puede ampliarse a hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), academia glutárica tipo I (GA-I) y anemia falciforme, entre otras. ⁽³⁾

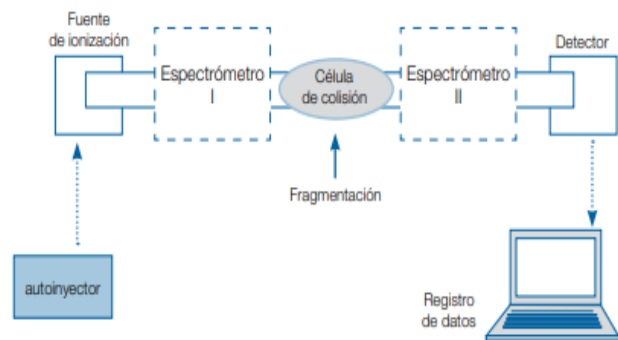


Figura 1: descripción de un espectrómetro de masas ⁽⁴⁾

Hoy en día el cribado neonatal es muy heterogéneo entre los distintos países del mundo. Por ejemplo, en los países desarrollados están bien definidos y en Estados Unidos, de hecho, primariamente el cribado neonatal incluye 35 enfermedades de una manera muy estable entre los diferentes estados ⁽⁵⁾, pero en ciertos países de Asia, África y América del Sur sólo se realiza la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria (en algunos países incluso solo una de las patologías) y no usan MS/MS ⁽⁶⁾. Se está intentando aumentar el número de enfermedades diagnosticadas gracias al cribado neonatal, tanto metabólicas como inmunológicas, hematológicas, endocrinas e incluso el cribado de la sordera. ⁽⁷⁾

La prevalencia de la PKU es variable según la zona geográfica, en los Estados Unidos y en Europa varía desde 1 de cada 10000/15000 recién nacidos. En cambio, en zonas como Turquía la incidencia aumenta a 1 de cada 4000 recién nacidos. ⁽⁸⁾

Genéticamente, PKU es causada por un diverso número de mutaciones en el gen PAH (12q22-q24.2) que codifican a la enzima fenilalanina hidroxilasa. Estas mutaciones condicionan un déficit, total o parcial, de la actividad de esta enzima (la mutación más común reemplaza el aminoácido arginina por el triptófano en la posición 408

(Arg408Trp/R408W)). Han sido encontradas más de 900 mutaciones en este gen que condicionan deficiencia de actividad de la fenilalanina hidroxilasa. ⁽⁹⁾

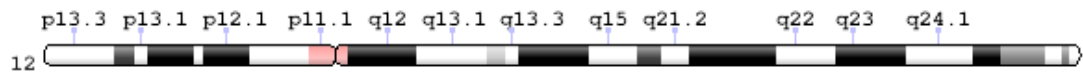


Figura 2: localización del gen PAH en el cromosoma 12. ⁽¹⁰⁾

Esta enzima es el encargado de transformar la fenilalanina en tirosina junto con una coenzima llamado tetrahidrobiopterina (BH4), oxígeno molecular y hierro. La tirosina es un aminoácido con muchas funciones, entre ellas la síntesis hormonal, síntesis de neurotransmisores y la síntesis de melanina. Es importante recalcar que no todos los casos de PKU se deben a la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa, sino que también puede ocurrir en el caso de una alteración de la síntesis de BH4 por deficiencias de dihidrobiopterina sintetasa o una alteración de su regeneración debido a deficiencia de dihidropteridina reductasa.

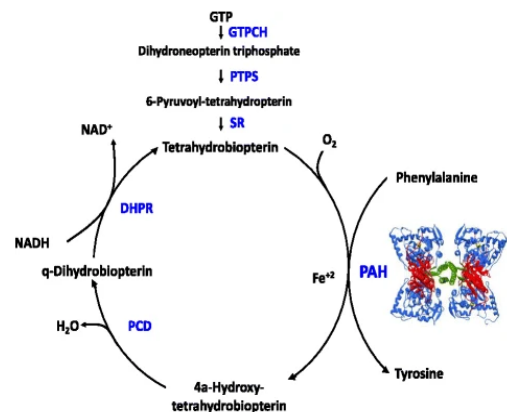


Figura 3: Ruta metabólica de la PHE ⁽¹¹⁾

1.2 SINTOMAS Y SIGNOS

En ausencia de diagnóstico y tratamiento para esta enfermedad, los síntomas se desarrollan pocos meses después de nacer, con mayor o menor gravedad dependiendo del grado de déficit de fenilalanina según la mutación que posea el paciente. El síntoma principal es el retraso del desarrollo neurocognitivo y la discapacidad intelectual, aunque también pueden presentar retraso del crecimiento, microcefalia, convulsiones y temblores, rash eccematoso, vómitos y olor “a ratón”, causado por el ácido fenilacético que se acumula en orina y sudor. Además, pueden desarrollar trastornos del comportamiento (hiperactividad, TEA, etc.) e incluso psicosis. Diferentes estudios han determinado una mayor prevalencia de asma, urticaria, enfermedades vesiculares, anemia y sobre todo insuficiencia renal secundaria a hipertensión en pacientes adultos con PKU con respecto a sujetos sanos ⁽¹²⁾. Los pacientes suelen tener piel ojos y cabello más claro que el de sus hermanos y familiares debido al déficit de tirosina, que es un aminoácido necesario para la síntesis de melanina. ⁽¹³⁾

Algunos pacientes con PKU han referido síntomas y signos de osteoporosis de manera precoz, desde espículas calcificadas de cartílago en las metáfisis distales de huesos

largos⁽¹⁴⁾ hasta baja densidad mineral ósea.⁽¹⁵⁾ Aun así, no hay consenso en la literatura científica sobre la implicación clínica y el grado de estas anomalías óseas.⁽¹⁶⁾

La etiología de este daño óseo es aún desconocida, no se sabe si es por la propia PKU o por el tratamiento dietético que estos pacientes tienen que mantener de por vida⁽¹⁷⁾, aunque los últimos estudios sostienen que puede ser debido a una inhibición del mecanismo de formación del hueso, que implicaba una mayor osteoclastogénesis que la población sin PKU. Además, el ratio RANKL/OPG es mayor en pacientes con PKU que en pacientes sanos.⁽¹⁸⁾ La medición de los precursores de osteoclastos en sangre periférica puede ser un buen marcador de reabsorción ósea acelerada en estos pacientes.

Hay que tener en cuenta que dependiendo de la mutación genética implicada en el déficit de fenilalanina la clínica puede ser más o menos acusada, incluso puede ser agravada por mecanismos independientes de la propia fenilalanina, por ejemplo, en el caso de un déficit de BH4 se produce también un déficit en el cofactor de tirosina hidroxilasa, que interviene en la síntesis de dopamina y serotonina. Por tanto, la deficiencia de BH4 puede alterar la síntesis de estos neurotransmisores y producir síntomas neurológicos independientemente de la acumulación de fenilalanina.

1.3 DIAGNOSTICO

Hoy en día, la PKU se diagnostica gracias a la prueba del talón o prueba de Guthrie, llevada a cabo en España desde el año 1968 y que consiste en la recogida de una gota de sangre del talón del recién nacido mediante un pinchazo a las 24/72 h de nacer. Esa gota de sangre se recoge en un papel de filtro y se deja secar, y posteriormente se lleva al laboratorio para su análisis. La prueba debe ser siempre realizada después de que el recién nacido haya ingerido algún tipo de proteína, ya sea de leche materna o de leche de fórmula.⁽¹⁹⁾

Según los niveles de fenilalanina (PHE) en sangre, hay diferentes grados en la enfermedad, como se muestra en la tabla inferior:

	Niveles de PHE en sangre	Actividad residual PAH	Tolerancia de PHE diaria
PKU clásica	600-1200 $\mu\text{mol/l}$ (>10-20 mg/dl)	<5%	<350 mg
Hiperfenilalaninemia moderada	360-600 $\mu\text{mol/l}$ (6-10 mg/l)	<10%	400-600 mg
Hiperfenilalaninemia leve	<360 $\mu\text{mol/l}$ (<6 mg/dl)	10-35%	No requieren restricción

Tabla 1: Clasificación de los diferentes tipos de PKU⁽²⁰⁾

Ante todos los pacientes con resultados positivos de aumento de fenilalanina (habiendo sido comprobado mediante una segunda determinación de los niveles), debemos hacer diagnóstico diferencial entre PKU, defectos de la coenzima BH4, exceso de ingesta proteica y enfermedad hepática.

Es importante recalcar que el hecho de que un recién nacido con un resultado positivo debe ser enviado a un especialista con conocimiento y experiencia en la enfermedad para poder establecer un tratamiento precoz, asegurando el mejor porvenir para estos pacientes.

Los pacientes que no hayan sido sometidos a la prueba del talón y presenten retraso del desarrollo u otros síntomas relacionados con la PKU deben someterse a una medición del nivel de sus aminoácidos en sangre.

Debido al cribado neonatal y al rápido comienzo del tratamiento para la PKU, los pacientes suelen conseguir unas expectativas educacionales más o menos esperadas y pueden vivir independientemente como adultos, aunque los defectos neuropsicológicos pueden ser algo notables y su integración social sí que puede llegar a estar disminuida con respecto a la población general. ⁽²¹⁾

1.4 TRATAMIENTO

El *gold standard* del tratamiento de la PKU es la restricción dietética de proteínas en combinación con fórmulas médicas que suplementan vitaminas, minerales y todos los aminoácidos esenciales excepto la fenilalanina. ⁽²²⁾ Todos los pacientes con niveles de fenilalanina >10 mg/dL deben ser tratados, pero no hay unanimidad en la literatura sobre si los pacientes con niveles de PHE <6 mg/dL deben ser tratados, hay muy pocos trabajos que lo han estudiado. Por ejemplo, *Diamond et Al.* estudiaron que individualmente, entre un grupo de pacientes con PKU con los niveles entre 6 y 10 mg/dL hay ciertas alteraciones neurocognitivas, pero como grupo fueron comparables a la población general. ⁽²³⁾ Es importante recalcar a los pacientes que el tratamiento es de por vida.

- Restricción dietética de proteínas: Las proteínas pueden ser de alto o bajo valor biológico según la proporción de un aminoácido esencial con respecto al patrón de referencia. Las proteínas de alto valor biológico son por ejemplo carne, pescado, huevos, leche... y las de bajo valor biológico son entre otras legumbres, cereales y frutos secos; por lo que los requerimientos dietéticos son alimentos hipoproteicos para aportar la menor cantidad de fenilalanina posible (frutas, verduras, ciertos cereales, etc.) o alimentos hidrolizados para eliminar la fenilalanina. Sin embargo, una mínima cantidad de fenilalanina es requerida para el crecimiento y el metabolismo, la cual es satisfecha mediante la proteína natural de la leche o de esos alimentos hipoproteicos.
- Fórmulas esenciales de aminoácidos: Al proporcionarle a los pacientes una dieta hipoproteica, estos pacientes van a tener un déficit de otros aminoácidos, algunos

esenciales, que deben ser proporcionados mediante este tipo de fórmulas. Además, algunos de los déficits que presentan estos pacientes son taurina (por falta de carne), ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), como ácido araquidónico (AA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Se ha demostrado que la administración de suplementos de PUFA mejora el rendimiento visual y la destreza motora en pacientes con PKU. ⁽²⁴⁾ Una nueva terapia dietética en los pacientes con PKU es el glicomacropéptido (GMP) y tiene un contenido muy bajo en PHE, lo que hace de este péptido un gran aliado para los pacientes ya que mejora el cumplimiento terapéutico (por su palatabilidad y sus mejores propiedades organolépticas), el control metabólico de los pacientes y su calidad de vida debido a que ayuda a la retención de proteínas y a la utilización de la PHE. ⁽²⁵⁾

En pacientes con tratamiento para PKU de más de 12 años, los niveles deben situarse 2 y 6 mg/dL. ⁽²⁶⁾ En pacientes bajo tratamiento nutricional es necesario un control analítico anual que debe incluir parámetros antropométricos (peso, altura, IMC, etc.), control de aminoácidos en plasma, homocisteína y ácido metilmalónico para controlar el posible déficit de B12 y hemoglobina, VCM y ferritina para el déficit de hierro.

En pacientes mayores de 12 años que tengan más de la mitad de los controles de nivel de fenilalanina fuera de límite durante más de seis meses, hay que plantearse la posibilidad de hacer mediciones más seguidas, ayuda psicológica e incluso ingreso hospitalario para garantizar el control. Si hablamos de que el 100% de los controles están fuera de objetivo durante más de seis meses y hay otros signos de falta de adherencia al tratamiento (falta de cooperación, falta a las consultas, etc.) se debería consultar a servicios sociales.

Una nueva diana terapéutica en el tratamiento de la PKU es el dihidrocloruro de sapropterina (Kuvan). ⁽²⁷⁾ Este fármaco, aprobado en el año 2002 por la FDA es una forma sintética de la tetrahidrobiopterina (BH4). Se ha demostrado que aunque los pacientes no tengan el déficit de BH4, cuando cuentan con cierta función residual de la actividad enzimática del fenilalanina hidroxilasa un 25-50% de los pacientes responden a la administración de sapropterina, ya que éste actúa como una chaperona farmacológica, facilitando la unión de la fenilalanina hidroxilasa a la fenilalanina, lo que reduce la concentración plasmática de PHE y aumenta la tolerancia dietética de PHE en los pacientes con PKU que responden a esta terapia. ⁽²⁸⁾ Cuanto más leve sea el déficit de fenilalanina hidroxilasa mejor respuesta a la sapropterina tendrán, aunque hay pacientes que con una deficiencia total podrían también responder, no obstante, de manera excepcional.

Un nuevo tratamiento para la PKU es la sustitución enzimática. La FDA ha aprobado recientemente un tratamiento (Pegvaliase) mediante una forma recombinante de la enzima fenilalanina amoniliasa (PEG-PAL), el cual actúa como sustituto de la fenilalanina hidroxilasa. PAL convierte la fenilalanina en ácido cinámico y pequeñas trazas de amoníaco, los cuales son fácilmente eliminables. ⁽²⁹⁾ Como efectos

secundarios, sólo se recalcaron la hipersensibilidad (prurito, náusea, mareos, etc.) y pequeñas tasas de reacciones anafilácticas. ⁽³⁰⁾

En cuanto al tratamiento de la PKU mediante terapia génica, ciertos estudios con adenovirus recombinantes han dado como resultado el desarrollo del gen PAH en el hígado de un modelo murino con PKU, lo que consiguió corregir la hiperfenilalaninemia en alrededor de un año ⁽³¹⁾. Sin embargo, este modelo murino acababa perdiendo la actividad de PAH con el tiempo debido a la propia regeneración fisiológica de los hepatocitos. Otra diana terapéutica prometedora es el músculo esquelético, ya que es más accesible que el hígado y las células tienen una mayor vida media. Sin embargo, las enzimas requeridas para la biosíntesis de BH4 no se expresan en este tejido. ⁽³²⁾ Estas son las dos teorías más aceptadas y plausibles para la terapia génica en la PKU, que sigue en estudio.

1.5 PKU Y EMBARAZO

La elevación en sangre de PHE en mujeres embarazadas puede producir efectos teratogénicos en el feto, tanto físicos como cognitivos, incluyendo microcefalia, retraso del crecimiento intrauterino, defectos cardíacos congénitos y retraso mental, entre otros. Es muy probable que el daño fetal debido al exceso de PHE materno pueda ser prevenido con una buena terapia dietética materna, pero ésta debe comenzar antes de la concepción con un objetivo de PHE <6 mg/dL para asegurar el correcto desarrollo fetal. ⁽³³⁾

Dentro de los síntomas fetales, destaca el retraso mental como el más frecuente, que ocurre en el 90% de los fetos de pacientes que no tuvieron ningún tipo de control de la PHE durante el embarazo. Además, niveles elevados de PHE en las primeras 10 semanas de embarazo se relacionan con defectos cardíacos congénitos y RCU.

Es importante recalcar el hecho de que niveles de PHE >2 mg/dL pueden producir también retraso del crecimiento intrauterino, especialmente durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, por tanto, el control de los niveles de PHE durante el embarazo es realmente necesario. ⁽³⁴⁾

A pesar de que el *gold standard* de tratamiento para la PKU es el control dietético, a veces no es suficiente, pero no todos los fármacos para la PKU pueden ser utilizados durante el embarazo. LNAA (aminoácidos neutrales de cadena larga) están contraindicados en el embarazo o en mujeres que planeen quedarse embarazadas, ya que este tratamiento no tiene por función disminuir los niveles de PHE, que es lo que necesitamos en este momento por todo lo explicado anteriormente. ⁽³⁵⁾ La sapropterina ha sido clasificada como un fármaco de clase C en el embarazo por la FDA, lo que implica que debemos usarlo sólo cuando el beneficio del fármaco sea mayor que el potencial riesgo fetal, a pesar de que no hay datos en la literatura de teratogenicidad o efectos fetales adversos en humanos. En ratones se observó un efecto raro, holoprosencefalia, con dosis diez veces superiores a las recomendadas en humanos durante la organogénesis. ⁽³⁶⁾ En cuanto al momento del parto, hay datos que indican una relación posible entre sapropterina y parto prematuro y aborto espontáneo. ⁽³⁷⁾

En cuanto al postparto, las pacientes deben continuar con una monitorización estricta y continuar con su dieta implementada. Necesitarán aumentar el número de calorías y específicamente de proteínas para la lactancia materna, en caso de que así lo deseen. No hay ninguna contraindicación para que una mujer con PKU de lactancia materna a un hijo sano. En cambio, los estudios sobre si dar lactancia materna a un niño con PKU concluyen que es beneficioso, ya que la ganancia de peso y los niveles séricos de PKU del niño durante el primer año estuvieron más en rango que en pacientes que no recibieron lactancia materna.⁽³⁸⁾

2. ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS DE LA FENILCETONURIA

Cuando los niveles de fenilalanina son muy elevados, se produce daño cerebral y apoptosis neuronal, dando lugar a alteraciones estructurales del sistema nervioso central, con interferencia en el proceso de maduración cerebral, en la migración de los neuroblastos y en la estratificación del córtex condicionando la aparición de un retraso psicomotor y un deterioro intelectual severos e irreversibles en poco tiempo. Por eso es tan importante que el tratamiento dietético se inicie en los primeros días de vida y antes de que aparezcan los síntomas clínicos. Los programas de screening en el recién nacido y la rápida introducción del tratamiento dietético han modificado drásticamente su pronóstico.

Aún no se tiene claridad sobre cómo se produce el daño neurológico severo en esta enfermedad, se cree que los responsables son la fenilalanina y sus metabolitos, ya que la hiperfenilalaninemia y la consecuente disminución del transporte de aminoácidos neutros al cerebro disminuye la síntesis de las proteínas cerebrales y neurotransmisores, afecta a la sustancia blanca e incrementa el daño oxidativo. Ciertos estudios que comparan a pacientes con PKU sin tratamiento con individuos sanos de la misma edad muestran descenso en el volumen cerebral y:

- **Alteraciones en sustancia gris:** al hablar de las alteraciones en la sustancia gris hay que tener en cuenta el período crítico del desarrollo cerebral que va desde el nacimiento hasta la adolescencia, durante el cual se forma el 80% de las sinapsis corticales. Si en este periodo el cerebro del paciente se expone a la hiperfenilalaninemia, éste sufrirá cambios complejos cualitativos y cuantitativos, no visibles por Tomografía Computada, ya que éstos describen lesiones destructivas, degenerativas o neoplásicas, hechos muy diferentes a los que ocurren en la PKU. Esta enfermedad puede producir una reducción del volumen de las estructuras de la materia gris (corteza, tálamo e hipocampo).⁽³⁹⁾
- **Alteraciones en sustancia blanca:** cabe destacar que no hay correlación entre las lesiones a nivel de la sustancia blanca y la sintomatología del paciente. Las alteraciones de la sustancia blanca observadas en los estudios de imágenes pueden representar desde espongiosis hasta vacuolización de la mielina o desmielinización total. Además, una teoría que puede explicar estos cambios se basa en que la hiperfenilalaninemia inhibe la síntesis de colesterol en las células nerviosas al inhibir

a la enzima HMG-COA reductasa, lo que se traduce en una disminución de CoQ10 siendo esta enzima fundamental en el metabolismo neuronal. ⁽⁴⁰⁾

Las secuencias morfológicas en la RMN de pacientes con PKU muestran lesiones de alta intensidad de señal en secuencia T2, en la sustancia blanca periventricular parieto-temporo-occipital (región periatrinal y peritrigonal). Estas lesiones pueden correlacionarse con trastornos conductuales o motores, pero no con el nivel del coeficiente intelectual. ⁽⁴¹⁾ Además, se ha demostrado que pacientes con PKU pueden tener alterados los valores de los Potenciales Evocados Visuales, pero no es significativo.

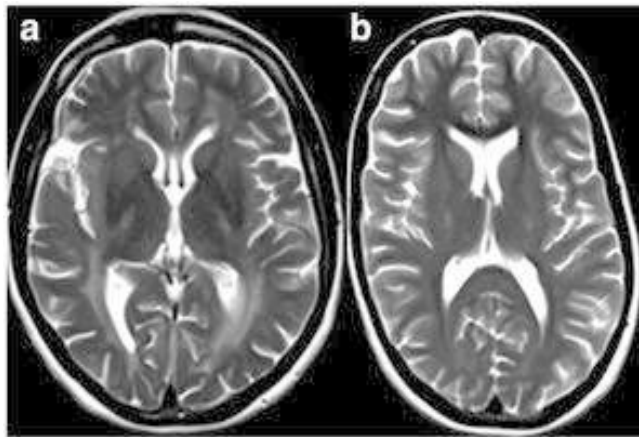


Figura 4: RMN cerebral corte axial en secuencia T2 comparando a dos pacientes con PKU, el paciente A tiene alteraciones significativas difusas en la sustancia blanca, y el paciente B no. ⁽⁴²⁾

- **Alteraciones moleculares:** se ha demostrado que el acúmulo de fenilalanina en el cerebro produce una alteración en la producción y en el transporte de ciertos neurotransmisores cerebrales, especialmente dopamina, noradrenalina y serotonina.

Por otra parte, se ha observado en algunos modelos animales que niveles elevados de PHE producen una disminución de la velocidad de conducción neuronal y una disfunción de la actividad de la bomba Na^+/K^+ ATPasa en las membranas celulares.

Además, se ha relacionado directamente al aumento del estrés oxidativo con niveles altos de PHE, lo que se traduce en daño cerebral. Esto es debido a que en la fenilcetonuria está aumentada la producción de radicales libres de oxígeno, y además los antioxidantes están disminuidos, por lo que hay un desbalance que produce un daño oxidativo. Este desbalance produce daños al reaccionar los radicales con algunas biomoléculas y producir daños en lípidos, ADN y proteínas. El tejido cerebral es mucho más susceptible a este daño oxidativo.

- **Alteraciones en los neurotransmisores:** la hiperfenilalaninemia causa disfunción de ciertos neurotransmisores como la tirosina y el triptófano. La hipotirosinemia no solo es causada por el hecho de que haya deficiencia de PAH (lo que impide su síntesis), sino porque cuando hay hiperfenilalaninemia, hay una unión competitiva de la PHE al transportador LAT1, el cual tiene más afinidad por la PHE, por tanto, impide el paso de la tirosina y por ejemplo, el triptófano, los cuales son necesarios

para la síntesis de dopamina y serotonina respectivamente.⁽⁴³⁾ Esto explica los síntomas parkinsonianos y depresivos asociados a la PKU, ya que la dopamina es esencial para el correcto funcionamiento del córtex prefrontal, que se encarga de las funciones ejecutivas; y la serotonina se encarga de los procesos cognitivos mediados por el córtex orbitofrontal y la regulación del ánimo, emociones y el comportamiento.⁽⁴⁴⁾

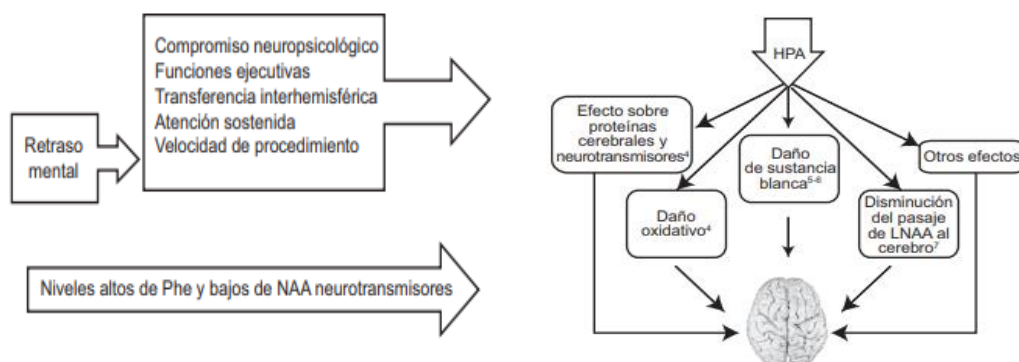


Figura 5 y 6: compromiso neuropsicológico en la fenilcetonuria y mecanismos de neurotoxicidad de la misma.⁽⁴⁵⁾

Todas estas alteraciones neurológicas se manifiestan semiológicamente en el paciente en forma de:

- Los pacientes pueden tener problemas psicológicos asociados, y es común que los pacientes sufran de ansiedad y depresión. La severidad de los síntomas tiene una correlación con la elevación de PHE en la sangre, y por ello, al reducir la concentración de PHE, normalmente los síntomas mejoran,⁽⁴⁶⁾ aunque en ciertos estudios se ha demostrado que a veces ese descenso de PHE no ayuda en la corrección de los síntomas. Gran parte de la bibliografía sugiere un aumento en la prevalencia de problemas de déficit de la atención e hiperactividad y psicosis en pacientes con deficiencia de fenilalanina hidroxilasa. Además, se ha observado que, a largo plazo, los niños con PKU son criados mucho más estrictamente y tienen más dificultad para las relaciones sociales en la vida adulta.⁽⁴⁷⁾

Pacientes sin tratamiento	Pacientes niños y adolescentes tratados precozmente	Pacientes adultos tratados precozmente
Síntomas psicóticos	Déficit de atención	Humor depresivo
Comportamientos autísticos	Problemas escolares	Aislamiento social
Hiperactividad	Descenso de la motivación para conseguir sus objetivos	Ansiedad generalizada
Agresividad	Baja autoestima	Fobias

Humor depresivo	Competencias sociales disminuidas	Déficits sociales madurativos
Habilidades sociales disminuidas	Carencia de autonomía	Emociones positivas disminuidas
		Baja autoestima
		Carencia de autonomía

Tabla 2: síntomas neuropsiquiátricos de los pacientes con PKU en función del inicio del tratamiento. ⁽⁴⁸⁾

- En relación con la función ejecutiva y PKU: las funciones ejecutivas son el conjunto de funciones cognitivas que nos permiten controlar y autorregular nuestra propia conducta. Incluye, por ejemplo, prestar atención, inhibir respuestas inapropiadas, etc. Los defectos más evidentes en estas funciones debido a la PKU se han visto en la memoria de trabajo, atención y control inhibitorio. ⁽⁴⁹⁾ Sin embargo, en la literatura científica se evidencia gran variabilidad entre los hallazgos, en parte debido a la dificultad para llevar a cabo este tipo de estudios. ⁽⁵⁰⁾
- Centrándonos en el deterioro intelectual, se ha demostrado una relación inversamente proporcional entre Coeficiente Intelectual (CI) y niveles de fenilalanina ⁽⁵¹⁾ y además el CI del paciente varía según cuando haya iniciado la dieta, por tanto, el CI evalúa tanto el desarrollo intelectual como la respuesta al tratamiento. ⁽⁵²⁾ Aunque gran parte de la bibliografía defiende que el inicio precoz de la dieta libre de fenilalanina permite a los pacientes tener un CI medio, los datos pediátricos revelan que incluso así, su CI es entre seis y nueve puntos más bajo que el de sus padres y hermanos.

3. MÉTODOS UTILIZADOS PARA MEDIR EL COEFICIENTE INTELECTUAL

3.1 ESCALA DE INTELIGENCIA DE WECHSLER PARA ADULTOS (WAIS-IV)

Se trata del test más utilizado en Europa y América para medir la inteligencia y el coeficiente intelectual. Es muy importante en el ámbito médico, sobre todo para el diagnóstico de retraso mental, trastornos de aprendizaje y trastornos generales del desarrollo. ⁽⁵³⁾

Es importante destacar el hecho de que en el WAIS-4, si hay algún problema de aplicación de alguno de los ítems de la prueba, hay pruebas sustitutivas igual de válidas que las originales.

3.1.1 VARIABLES QUE ANALIZA EL TEST

WAIS-IV ofrece puntuaciones que reflejan el funcionamiento intelectual en cuatro áreas cognitivas: comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, y una puntuación compuesta que representa la aptitud intelectual general (CI total). Cada área cognitiva se evalúa a través de diferentes pruebas.

ASPECTOS QUE EVALÚA WAIS-IV			
COMPREENSIÓN VERBAL	RAZONAMIENTO PERCEPTIVO	MEMORIA DE TRABAJO	VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO
• SEMEJANZAS: el sujeto debe determinar las semejanzas entre dos objetos o conceptos. • VOCABULARIO: el sujeto debe nombrar un objeto y debe definir otros conceptos en dificultad creciente presentados al sujeto oral y visualmente. • INFORMACIÓN: el sujeto debe contestar ciertas preguntas sobre conocimientos generales. • COMPREENSIÓN: el sujeto debe ser capaz de saber que hacer en ciertas situaciones sociales.	• CUBOS: el sujeto debe ser capaz de reproducir con unos cubos blancos y rojos lo que le pida el examinador. • MATRICES: el sujeto debe ser capaz de completar una serie con la opción que más concuerde entre cinco posibles. • PUZZLES VISUALES: el sujeto debe elegir las tres piezas que reconstruyen un puzle que se presenta completo. • BALANZAS: el sujeto debe ser capaz de equilibrar una balanza mediante una serie de pesas. • FIGURAS INCOMPLETAS: el sujeto debe ser capaz de identificar el elemento que falta en un dibujo.	• DÍGITOS: el sujeto debe repetir una serie de dígitos en el orden presentado, en orden inverso y en orden creciente. • ARITMÉTICA: el sujeto debe resolver problemas aritméticos en un tiempo determinado. • LETRAS Y NÚMEROS: presentados una serie de números y letras mezclados, el sujeto debe repetir los números en orden ascendente y las letras en orden alfabético.	• BÚSQUEDA DE SÍMBOLOS: presentados dos símbolos, el sujeto debe decidir si alguno de ellos está dentro de un grupo. • CLAVE DE NÚMEROS: el sujeto debe completar, con los símbolos adecuados, unos cuadrados que tienen un dígito en su parte superior

Tabla 3: aspectos valorados por WAIS-4 ⁽⁵⁴⁾

3.2 ESCALA DE INTELIGENCIA DE WECHSLER PARA NIÑOS (WISC-IV)

Esta escala puede ser aplicada a niños entre seis años y dieciséis años y once meses. En cuanto a las variables estudiadas por esta escala, son muy similares a las estudiadas por el WAIS- IV, pero adaptadas a las edades de los pacientes a estudio. A la hora de comparar WISC-IV con WAIS-IV distinguimos:

- En cuanto a la comprensión verbal, este test añade una nueva prueba: adivinanzas, donde le pedimos al sujeto que encuentre un objeto común a partir de una serie de pistas.
- En el razonamiento perceptivo, elimina la prueba de puzles visuales y matices y añade conceptos que es que a partir de un dibujo defina un grupo de características comunes
- En la memoria de trabajo no hay cambios.
- En la velocidad de procesamiento se añaden registros, que consiste en que el sujeto localice dibujos objetivo dentro de un conjunto de dibujos ordenados aleatoriamente. ⁽⁵⁵⁾

3.3 ESCALA MCCARTHY DE APTITUDES Y PSICOMOTRICIDAD PARA NIÑOS

Fue diseñada por la doctora McCarthy como un instrumento no para medir la inteligencia de un niño, sino su grado de desarrollo. Puede aplicarse a niños entre dos años y medio y ocho años y medio. Evalúa cinco características (hay una sexta que es la general cognitiva, que incluye la verbal, la perceptivo-manipulativa y la numérica):

VERBAL	• MEMORIA PICTORICA: recuerdo del nombre de objetos representados en una lámina. • VOCABULARIO: identificación de objetos corrientes y definición de palabras. • MEMORIA VERBAL: repetición de series de palabras y frases del contenido de un cuento leído por el examinador. • FLUENCIA VERBAL: enumeración, durante 20 segundos, de todos los nombres posibles dentro de una categoría. • OPUESTOS: terminación de frases con el opuesto de un adjetivo
--------	---

PERCEPTIVO-MANIPULATIVA	• CONSTRUCCIÓN CON CUBOS: copia con cubos de una estructura construida por el examinador • ROMPECABEZAS: ensamble de piezas planas para formar el dibujo de un animal o alimento. • SECUENCIA DE GOLPEO: repetición en un xilófono de una secuencia de notas tocadas por el examinador. • ORIENTACIÓN DERECHA-IZQUIERDA: conocimiento de la derecha-izquierda de las cosas, principalmente del mismo sujeto. • COPIA DE DIBUJOS: copia de dibujos geométricos • DIBUJO DE UN NIÑO: ejecución de un dibujo de un niño de su mismo sexo. • FORMACIÓN DE CONCEPTOS: clasificación de piezas con los criterios de tamaño, color y forma.
NUMERICA	• CÁLCULO: operaciones aritméticas • MEMORIA NUMÉRICA: repetición de series de dígitos en el orden presentado por el examinador y en el orden inverso. • RECuento Y DISTRIBUCIÓN: formación de grupos iguales con cubos
MEMORIA	• MEMORIA PICTIÓRICA • MEMORIA VERBAL • MEMORIA NUMÉRICA • SECUENCIA DE GOLPEO
MOTRICIDAD	• COORDINACIÓN DE PIERNAS: actividades que implican las extremidades inferiores, tales como andar hacia atrás o permanecer sobre un pie. • COORDINACIÓN DE BRAZOS: actividades que exigen botar la pelota, recoger un objeto arrojado hacia el sujeto y lanzar un objeto para introducirlo por un agujero. • ACCIÓN IMITATIVA: copia de movimientos simples, tales como entrelazar las manos o mirar a través de un tubo • COPIA DE DIBUJOS • DIBUJO DE UN NIÑO: de su mismo sexo

Tabla 4: variables medidas por la escala McCarthy. ⁽⁵⁶⁾

3.4 TEST BREVE DE INTELIGENCIA DE KAUFMAN (K-BIT)

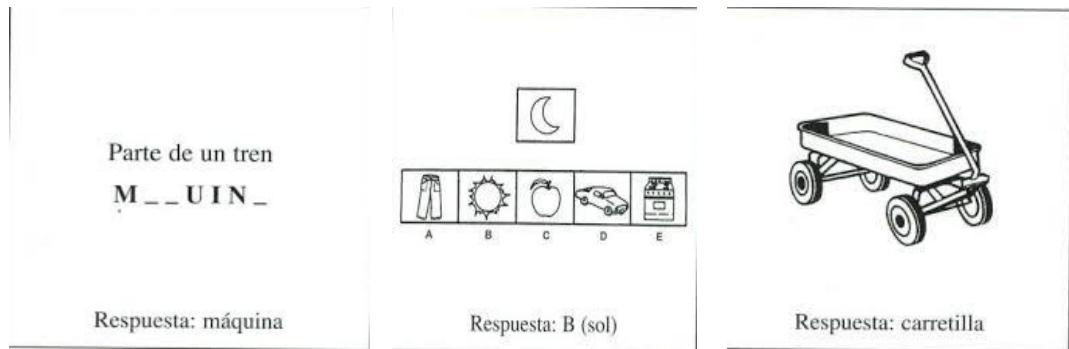
Es un test o prueba que permite medir la capacidad intelectual (inteligencia verbal y no verbal), aplicable a personas entre 4 y 90 años. Es un test sencillo de realizar y que solo requiere de 15 a 30 minutos, útil en aquellas situaciones en las que necesitamos una apreciación rápida de la inteligencia. ⁽⁵⁷⁾

La prueba consiste en dos subtest, uno relacionado con vocabulario que mide la inteligencia verbal y uno relacionado con razonamiento mediante tareas con matrices, que mide la inteligencia no verbal.

1. Vocabulario: el paciente debe responder el nombre de distintos dibujos de objetos cercanos a la experiencia del sujeto pero que debe recordar su nombre. Cuando los niños son mayores de 8 años se añade una prueba de tipo adivinanza. El paciente tiene que adivinar una palabra mediante una definición o frase relacionada con ello, junto con algunas letras de la palabra que tiene que adivinar. Por ejemplo, si la pista es “un color oscuro” y además le proporcionamos al paciente una tarjeta en la que

ponga: “N _ _ RO”, la respuesta que debería darnos el paciente sería: negro. Para hallar la puntuación total del subtest de vocabulario hay que sumar la puntuación de ambas pruebas.

2. **Matrices:** esta parte de la prueba comprende tareas relacionadas con el razonamiento lógico no espacial. Una parte consta de buscar la analogía entre las figuras (buscar si varios dibujos se relacionan entre ellos, etc.). Otra parte consiste en completar un diseño espacial al que le falta una pieza eligiendo entre varias parecidas.



Figuras 7, 8 y 9: Imágenes de las preguntas del K-Bit. Las imágenes 7 y 9 pertenecen al apartado “vocabulario”, mientras que la imagen 8 pertenece al apartado “matrices”. (¡Error! No se encuentra el o

El K-BIT ofrece tres puntuaciones distintas: una para vocabulario, una para matrices y lo que se conoce como el CI compuesto, el cual es una combinación de los dos.

Diferentes estudios han utilizado este test para determinar la inteligencia en pacientes con fenilcetonuria, siendo uno de los más utilizados por su sencillez y rapidez para su realización. ⁽⁵⁹⁾ ⁽⁶⁰⁾

Este test ha sido estudiado y validado por varios autores, tanto de manera individual ⁽⁶¹⁾ como comparándolo con otros test también usados para medir la inteligencia, como el WISC. ⁽⁶²⁾

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

4.1 JUSTIFICACIÓN

Dado que la fenilcetonuria es una enfermedad cuya prevalencia es notable dentro de las enfermedades metabólicas, es importante estudiarla con detenimiento para facilitarle a los pacientes los mejores planes de acción para su enfermedad.

Diferentes estudios han demostrado la correlación directamente proporcional de los niveles elevados de fenilalanina y las alteraciones neurocognitivas en los pacientes con fenilcetonuria. Estos estudios han hecho mayor hincapié en pacientes en la etapa infantil. En cambio, en la adolescencia y en la edad adulta, estas consecuencias no están tan estudiadas al no ser tan evidentes ni fáciles de cuantificar.

Aun así, se sabe que los pacientes con PKU a pesar de tener un buen control metabólico, los niveles de PHE influyen en ciertas áreas cognitivas como pueden ser la atención, la capacidad de concentración, memoria, etc.

No existe ningún test validado de forma específica para evaluar las alteraciones cognitivas en pacientes con PKU. Uno de los más empleados por su difusión y amplio uso en la población general es el K-BIT que también se ha empleado habitualmente en pacientes con alteraciones cognitivas en otras patologías.

Nuestra hipótesis de trabajo plantea que en pacientes con PKU, los niveles de PHE del paciente en el momento de realizar el test K-BIT influyen en los resultados de la prueba. De confirmarse este planteamiento, obligaría a estandarizar las condiciones de la realización de la prueba en los pacientes PKU.

4.2 OBJETIVOS

- Como principal objetivo, este trabajo pretende analizar los resultados obtenidos en el test K-BIT y correlacionarlos con el nivel de PHE que tuviera el paciente en el momento de la realización de dicho test (o en su defecto, el valor más cercano al momento de la prueba)
- Como objetivo secundario, queremos comprobar la hipótesis de que un buen control metabólico de los niveles de PHE se correlaciona con un mejor resultado en el test K-BIT y, por tanto, con un correcto desarrollo neurocognitivo.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se diseñó un estudio de corte transversal incluyendo a 14 pacientes comprendidos entre los 17 y 48 años, con diagnóstico de fenilcetonuria evaluados desde su diagnóstico en la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (Centro de Referencia Nacional en Enfermedades Metabólicas Hereditarias). Para ello fue necesaria la utilización de un registro de casos que recogía los datos clínicos de los pacientes con PKU, totalmente anonimizado mediante la eliminación de números de registro e identificación, datos de filiación tales como nombre y apellidos, dirección del paciente y procedencia, fecha de nacimiento, teléfonos de contacto y demás datos de la historia clínica que no se correspondan con la enfermedad de base. El proceso de selección de la muestra se ha realizado de manera no probabilística, resultando un total de 14 pacientes consecutivos.

Se incluyeron en el estudio pacientes que cumplieran los siguientes criterios:

- Diagnóstico de fenilcetonuria confirmado genética o enzimáticamente.
- Evidencia de un registro de niveles de PHE de los dos años anteriores al momento de la realización de la prueba neuropsicológica.
- Haber realizado un test neuropsicológico K-BIT
- Otorgaron su consentimiento a participar en este estudio.

Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes que:

- No cooperaron con el evaluador.
- No otorgaron su consentimiento a participar en un estudio.
- Presentaran problemas cognitivos severos que limitaron la comunicación y comprensión.

5.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Con el fin de recopilar una cantidad suficiente de información para elaborar un marco conceptual y una introducción acorde a la temática del trabajo, se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas tales como PubMed, ScienceDirect y MEDLINE PLUS.

Para la búsqueda del contenido se utilizó una combinación de encabezados MeSH y términos de texto libre, utilizando como palabras clave: 'phenylketonuria', 'phenylalanine', 'IQ', 'intelligence', 'variability', 'cognitive development', 'PHE control'. Estas fueron intercaladas por operadores booleanos o lógicos como 'AND', 'OR', o 'NOT'.

Para generar una cantidad adecuada de artículos y recursos sobre los que construir nuestra introducción, los idiomas seleccionados para generar la búsqueda fueron el inglés y el castellano y las fechas de publicación de los artículos fueron entre 1962 y

2020. Tras esta búsqueda fueron seleccionados un total de 51 artículos científicos que cumplían los criterios descritos anteriormente.

5.3 VARIABLES DE ESTUDIO

A continuación, se describen las variables incluidas en el estudio, así como la forma de obtenerlas:

Las variables demográficas, antropométricas y clínicas fueron recogidas respecto de la fecha de realización del test psicométrico a partir de los registros de historia clínica electrónica: sexo, edad a la realización de la prueba K-BIT, edad al diagnóstico de la PKU, raza, comorbilidades, nivel de estudios actuales y tratamiento dietético/farmacológico (toma de sapropterina).

Las variables analíticas fueron realizadas por el laboratorio de la Unidad de Metabolopatías de Santiago de Compostela: niveles plasmáticos de fenilalanina de los dos años previos a la realización del test, de los que se obtuvieron media, mediana, desviación estándar y valor mínimo y máximo en los dos años previos a la realización de la prueba. Además de ello se obtuvieron los niveles de zinc, selenio, y de fenilalanina del día más próximo a la realización del test.

Asimismo, se recogieron los resultados de las diferentes áreas exploradas en el test psicométrico. Estos test fueron llevados a cabo de acuerdo con las instrucciones de los respectivos manuales oficiales del test por profesionales cualificados con más de cinco años de experiencia en psicología infantojuvenil y siempre en las mismas condiciones para todos los pacientes.

El test breve de inteligencia de Kaufman K-BIT fue el test neuropsicológico utilizado en este estudio, cuyas características se pueden ver en el punto 3.4.

5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se presentaron como medias $\pm$ desviación estándar, mediana y rango y las proporciones se expresaron con un intervalo de confianza del 95%. Las variables discretas se expresan como porcentajes. Se utilizó la prueba chi-cuadrado para la comparación de proporciones o la prueba exacta de *Fisher* en caso de no ser aplicable la primera. Para la comparación de medias de variables continuas de distribución normal se empleó la prueba *T-Student* y la prueba *U de Mann-Whitney* para las de distribución no normal, según correspondiese. Las asociaciones entre variables clínicas y antropométricas y las diferentes áreas exploradas en el test psicométrico estimado se analizaron mediante coeficientes de correlación de *Pearson*.

Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos. Los datos fueron analizados utilizando el programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versión 25.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se realizó respetando siempre los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica (NBP) en investigación del Servizo Galego de Saúde.

El ensayo principal “Estudio da prestación de asistencia sanitaria a pacientes con fenilcetonuria (PKU)” fue autorizado por el Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia (Código de Registro: 2020/312). Fueron recogidos todos los consentimientos informados por escrito de cada paciente.

En la recogida de datos se utilizó un código numérico que permitía establecer la concordancia con los datos personales y posteriormente se realizó una anonimización antes de su inclusión en la hoja de cálculo, mediante la supresión de dicho código, por lo que no se utilizan para el estudio datos personales identificados, no estando dichas bases sujetas a la LOPD (Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal).

6. RESULTADOS

6.1 ESTADISTICA DESCRIPTIVA GENERAL DE LA MUESTRA

Se analizaron datos de 14 pacientes que fueron diagnosticados en la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela con edades entre los 6 años y los 40 años en el momento de la realización del test K-BIT. De esos 14 pacientes, el 64,3% (n=9) eran mujeres y el 35,7% (n=5) eran varones. Todos los participantes eran de raza caucásica.

En cuanto a las comorbilidades de los pacientes, el 35,7% (n=5) no tenían comorbilidades asociadas, el 21,5% (n=3) tenían comorbilidades asociadas que pudieran influir en los resultados del test K-BIT como por ejemplo TDAH y epilepsia focal y el 42,8% (n=6) tenían comorbilidades asociadas que no podrían influir en los resultados del test K-BIT, como rinitis alérgica, reflujo vesico-ureteral, nevus melanocíticos, intervención de nódulos tiroideos, miopía, astigmatismo y dislalia.

En relación con los niveles de estudios, el 28,6% (n=4) de los pacientes tenían estudios secundarios, y el 50% de los pacientes (n=7) cursaron estudios superiores.

Desde el punto de vista analítico sobre los niveles de selenio y de zinc, el 28,6% (n=4) de los pacientes no tenían datos de control del selenio, el 35,7% (n=5) tenían los niveles de selenio dentro de los niveles de normalidad (niveles entre 60 y 120 µg/L) y el 35,7% (n=5) tenían los niveles fuera del rango de normalidad. En relación con el zinc, el 57,1% de los pacientes (n=8) tenían buen control de este aminoácido (niveles entre 65 y 140

µg/L), el 7,2% (n=1) de los pacientes tenía niveles de zinc fuera del rango de la normalidad y el 35,7% (n=5) de los pacientes no tenían datos de control del Zinc.

A continuación, se representan los resultados obtenidos en las variables a estudio tras realizar un análisis descriptivo de la muestra:

	Edad en el test	Sexo (% M)	Niveles PHE test	Control 2007- 2009	KUVAN (% SI)	K-BIT Voc.	K-BIT Matrices	K-BIT Comp.
Paciente 1	13	M	8,3	7,5	SI	37	90	66
Paciente 2	16	M	2,9	3,3	SI	55	86	70
Paciente 3	6	H	5,3	4,0	NO	5	18	5
Paciente 4	40	H	14,1	17,5	NO	13	37	16
Paciente 5	7	H	8,5	4,1	NO	16	9	7
Paciente 6	6	M	3,6	3,0	NO	27	73	45
Paciente 7	36	M	11,2	11,6	NO	25	50	30
Paciente 8	8	M	6,8	6,5	NO	9	79	90
Paciente 9	7	M	8,0	6,2	NO	47	25	27
Paciente 10	12	H	3,4	4,1	SI	66	79	70
Paciente 11	7	M	2,8	4,3	NO	87	73	81
Paciente 12	9	M	4,8	2	NO	81	77	77
Paciente 13	10	M	6,3	7,1	NO	50	45	42
Paciente 14	12	H	8,5	12,2	NO	45	39	34
Media	13,5	64,3	6,7	6,7	21,4	40,2	55,7	47,1
D.E.	10,8		3,3	4,4		26,1	27,1	28,4

Tabla 5: resultados obtenidos en las variables a estudio tras realizar un análisis descriptivo de la muestra.

6.2 GRADO DE CONTROL DE LA FENILALANINA

Se registró el grado de control de fenilalanina de los pacientes de la muestra de dos maneras: mediana de control de PHE en los dos años previos a la realización de la prueba (2007-2009) y nivel de PHE en el momento de realizar la prueba (controlado o no controlado)

Con respecto a la mediana en los dos años previos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la mediana de PHE en los dos años previos y el sexo, la edad al diagnóstico y la toma de sapropterina. No obstante, se han visto diferencias reseñables entre las medias de PHE en los dos últimos años en los pacientes no controlados según el sexo, ya que el 71,4% de los pacientes no controlados eran mujeres y el 28,6% eran hombres.

De la misma manera hay una diferencia de medias destacable con respecto a la edad al diagnóstico, ya que el 85,7% de los pacientes controlados se diagnosticaron neonatalmente y un 14,3% se diagnosticaron tardíamente.

En relación con los niveles de PHE en el momento del test, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre este grado de control y el sexo y la toma de sapropterina, a pesar de que dentro del grupo de pacientes que estaban controlados se vio una diferencia resaltable ya que un 62,5% de los pacientes controlados en el momento del test eran mujeres y un 37,5% eran hombres. De igual forma, se vio que en el grupo de los pacientes con niveles de PHE controlados en el momento del test, 87,5% tuvieron un diagnóstico precoz y 12,5% un diagnóstico tardío.

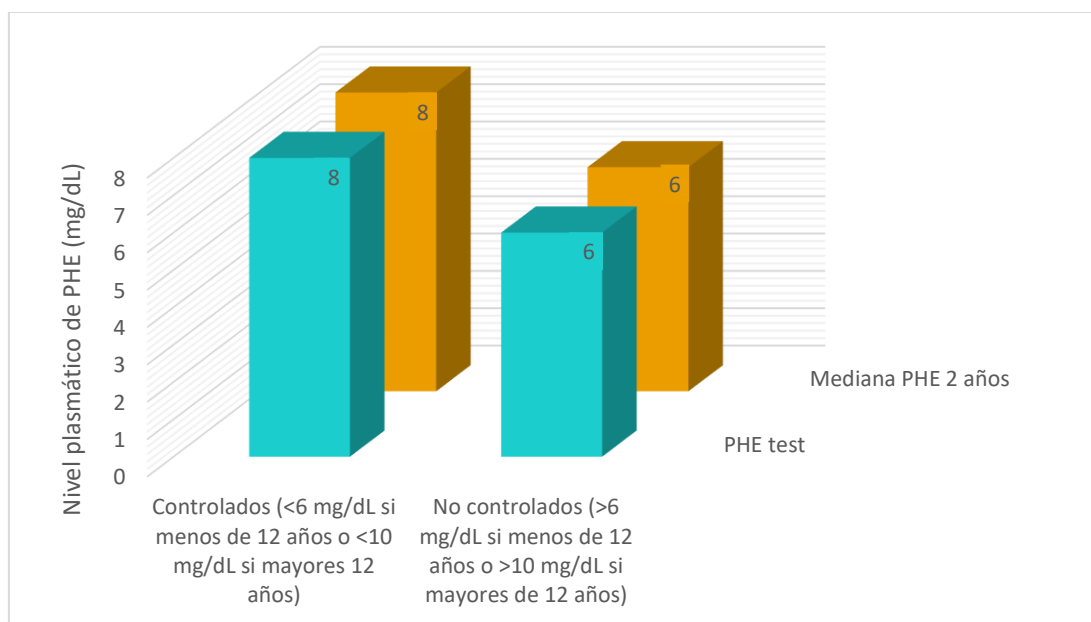


Figura 10: Gráfico de barras donde se muestra grado de control PHE en el momento del test y en los dos años anteriores a la realización de la prueba.

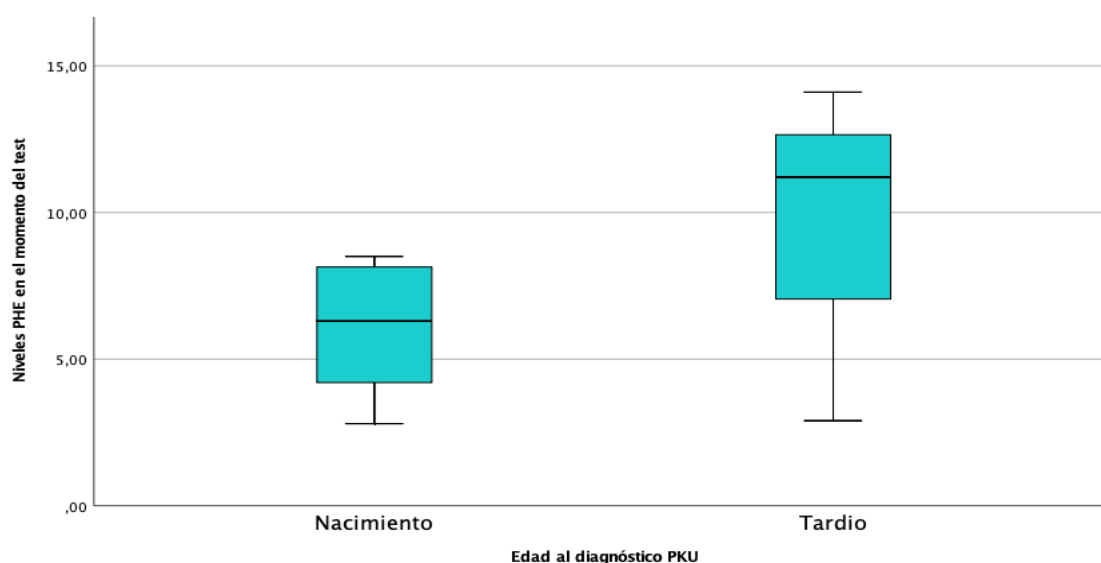


Figura 11: *Box-Plot* de diferencia de medias en los niveles de PHE en el momento del test en pacientes con diagnóstico precoz o tardío.

No se halló correlación entre los niveles de PHE, tanto en el momento del test como en los dos años previos, con el sexo, con la edad al diagnóstico y con la toma de sapropterina.

6.3 RESULTADOS TEST K-BIT

Con respecto al grado de control de PHE en el momento del test, los pacientes controlados obtuvieron de media un resultado de 50,3; 66,88 y 56,00 puntos en el test K-BIT en las categorías vocabulario, matrices y compuesto respectivamente. Los pacientes no controlados obtuvieron como resultados una media de 26,10; 40,83 y 35,33 en las mismas categorías.

En cuanto a la mediana de control de PHE en los dos años previos a la realización del test, los pacientes controlados obtuvieron una media de 43,75; 57,70 y 51,77 en las categorías vocabulario, matrices y compuesto respectivamente. En cambio, los pacientes no controlados obtuvieron de media, unos resultados de 19,00; 43,50 y 23 en esas mismas categorías.

En materia de sexos, los varones obtuvieron de media unos resultados en las mismas categorías que en los casos anteriores de 29,00; 36,40 y 26,40. En contraposición, las mujeres obtuvieron unos resultados de media de 46,44; 66,4 y 58,67.

Siguiendo con los resultados del test K-BIT según la toma de sapropterina o no en el momento del test, entre los pacientes que tomaban sapropterina se obtuvieron de media unas puntuaciones de 52,60; 85,00 y 68,67 en las categorías de vocabulario, matrices y compuesto respectivamente. En cambio, los pacientes que no tomaban

sapropterina obtuvieron de media una puntuación de 36,82; 47,73 y 41,22 respectivamente.

Para finalizar, en relación con la edad al diagnóstico de PKU, los pacientes con un diagnóstico neonatal obtuvieron de media unos resultados de 42,23; 55,18 y 49,45 puntos; mientras que los pacientes con diagnóstico tardío obtuvieron de media una puntuación de 31,00; 57,67 y 38,67 en las categorías definidas anteriormente.

A continuación, se muestra una comparativa, mediante *box-plot*, de los resultados en el test K-BIT de cada una de sus categorías (vocabulario, matrices y compuesto) según el grado de control de PHE: mediana de los dos años previos o PHE en el momento del test:

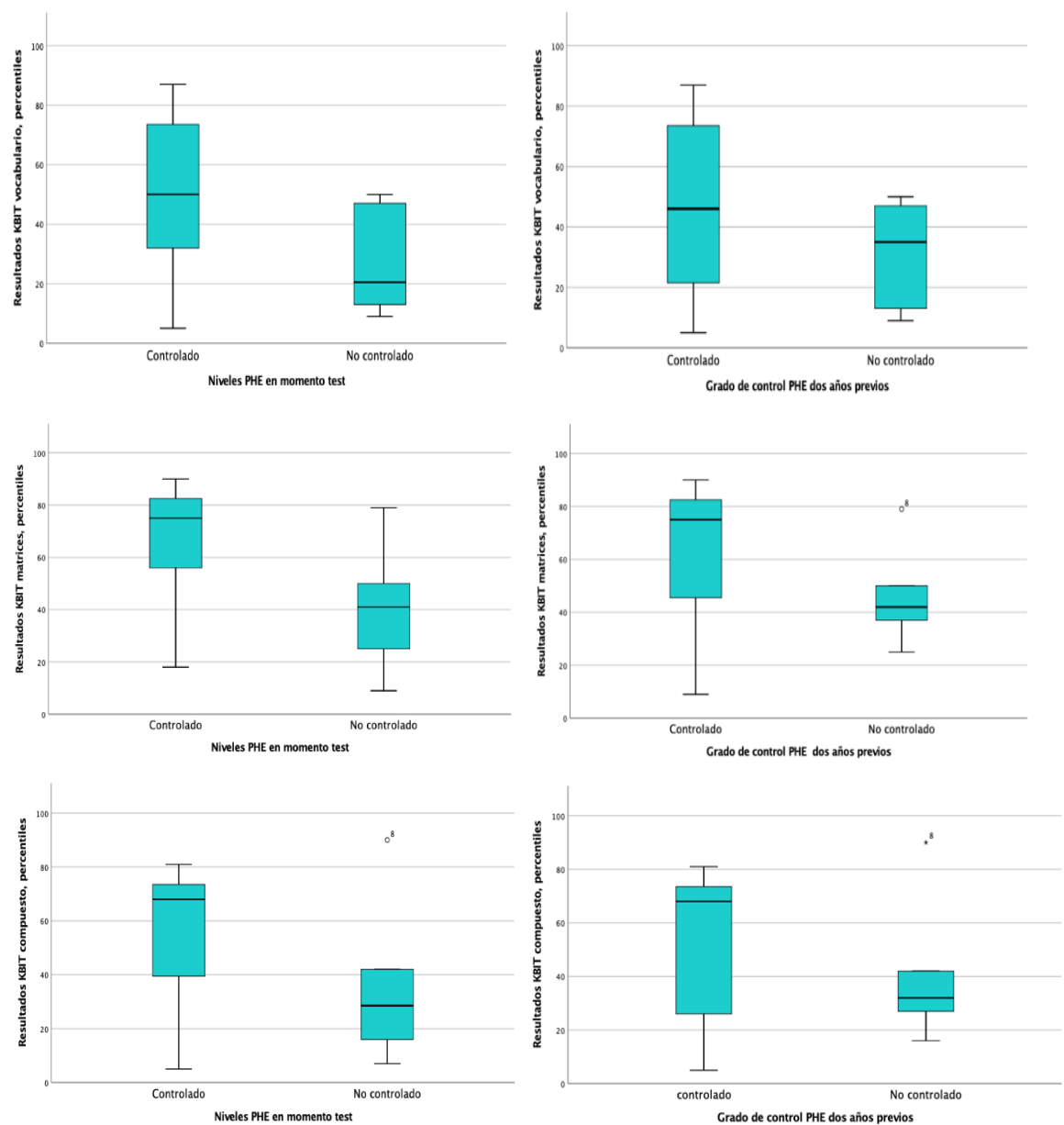


Figura 12: Resultados del test K-BIT en cada categoría con respecto a PHE dos años previos y PHE en el momento del test.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el resultado del test K-BIT medidos en percentiles en ninguno de sus subtipos (vocabulario, matrices y compuesto) y el sexo, la edad al diagnóstico, los niveles de PHE en el momento del test y los niveles de PHE dos años previos a la realización de la prueba.

Sin embargo, es destacable la diferencia de medias en los resultados del test K-BIT en sus categorías vocabulario, matrices y compuesto con respecto al sexo, ya que esta diferencia entre mujeres y hombres fue de 17,44; 30,04 y 32,26 respectivamente, lo que implica que el grupo de mujeres obtuvo, de media, puntuaciones mayores en el test K-BIT con respecto a los hombres.

Otro dato para destacar es la diferencia de medias entre los resultados obtenidos en el test K-BIT en vocabulario, matrices y compuesto según los niveles de PHE en el momento del test, ya que entre controlados y no controlados hay una diferencia de medias de 23,70; 26,04 y 20,66 respectivamente, lo cual hace referencia al hecho de que el grupo de los pacientes controlados obtuvo, de media, mejores puntuaciones en el test K-BIT.

En cuanto a la diferencia de medias entre los resultados del test K-BIT medidos en percentiles y la toma de sapropterina, se vieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,028$) en el apartado matrices, no así en los apartados vocabulario y compuesto, donde esta relación fue no estadísticamente significativa. Además, se observa una diferencia de medias en la categoría vocabulario entre los que toman sapropterina y no de 15,84 y en la categoría compuesto de 27,39.

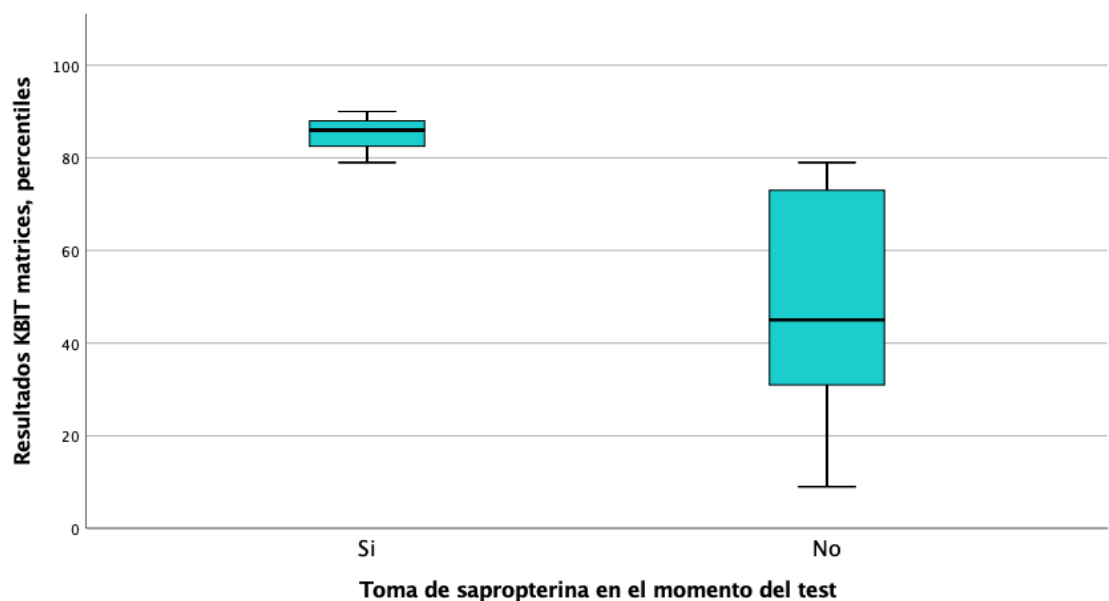


Figura 13: Box-Plot de diferencia de medias en los resultados del test K-BIT en categoría matrices en pacientes que tomaban sapropterina o no en el momento del test.

Los resultados mostraron que existía correlación entre los resultados obtenidos en el test K-BIT medidos en percentiles en el subgrupo matrices y la toma de sapropterina, con una $p=0,028$. El valor del coeficiente Rho de Spearman fue de $-0,585$, mostrando una correlación negativa media.



Figura 14: Relación entre los resultados del test K-BIT en la categoría matrices y la toma de sapropterina en el momento del test.

Además, también se encontró una correlación inversamente proporcional entre los resultados del K-BIT en su categoría vocabulario y compuesto con los niveles de PHE en el momento del test, con una $p= 0,040$ y $0,039$ respectivamente. Los coeficientes Rho fueron $-0,553$ y $-0,556$ respectivamente, mostrando ambos una correlación media negativa. No se halló correlación entre los resultados del K-BIT en estas categorías con el sexo, la edad al diagnóstico y el control de PHE en los dos años previos.

De igual manera, no se halló correlación entre los resultados del test K-BIT en su subgrupo matrices y ninguna de las variables a estudio.

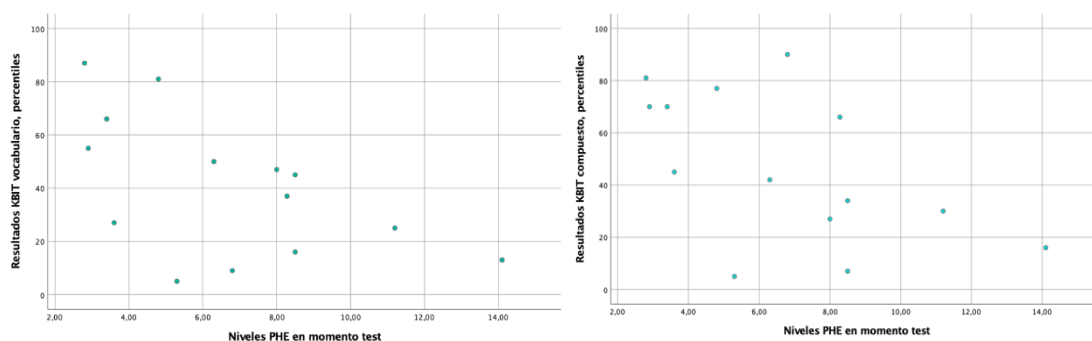


Figura 15: Comparativa de relación entre los resultados del test K-BIT en las categorías vocabulario y compuesto con respecto a los niveles de PHE en el momento del test.

7. DISCUSIÓN

7.1 HALLAZGOS DEL ESTUDIO Y RESULTADOS PREVIOS

En este estudio hemos examinado una muestra heterogénea de pacientes pediátricos y adultos PKU con un rango de edades entre 6 y 40 años, siendo un 64,3% mujeres. El grupo presentaba una amplia variación de edad al diagnóstico (11 pacientes tuvieron un diagnóstico precoz, 3 pacientes diagnóstico tardío), tratamiento (3 de los pacientes tomaban sapropterina y 11 no) y grado de control. Este grado de control se ha evaluado tanto en una única medición en el momento de la realización del test K-BIT (57,14% de los pacientes tenían buen control, 42,87% tenían mal control adaptando los límites de PHE máximos a la edad del paciente en el momento del test (<12 años necesitan niveles menores de 6mg/dl y los mayores de 12 años necesitan niveles menores de 10 mg/dl) como hallando la mediana de los niveles de PHE en los dos años previos (57,14% de los pacientes tienen buen control y el 42,87% tienen mal con la misma adaptación según edad).

Nuestro estudio ha mostrado una diferencia de medias notable entre la mediana de los niveles de PHE tanto en los dos años previos a la realización de la prueba y el sexo, estando las mujeres mejor controladas que los hombres. Además, se ha visto que los pacientes diagnosticados precozmente tenían mejor control de PHE en el momento del test y en los dos años previos, a pesar de que esta diferencia de medias no haya alcanzado la significación estadística. También se observó una diferencia importante entre las medias de los niveles de PHE en el momento del test de los pacientes que tomaban sapropterina frente a los que no, objetivándose un mejor control en aquellos pacientes que tomaban sapropterina a pesar de tampoco haber alcanzado la significación estadística.

Por otro lado, nuestro estudio ha revelado diferencias notables entre las medias de los resultados de K-BIT medidos en percentiles en todas sus categorías entre hombres y mujeres, revelando una mejor puntuación en las mujeres que en los hombres. El resultado del test K-BIT también se ve influenciado por los niveles de PHE en el momento del test, y aunque la diferencia de medias no es estadísticamente significativa, se objetiva una correlación media negativa entre ambas variables en los subtipos vocabulario y compuesto que sí alcanza la significación estadística, lo que sugiere que los pacientes mejor controlados en el momento del test alcanzan puntuaciones más altas. En los resultados del test K-BIT en la categoría matrices se observan diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los resultados de los pacientes que toman sapropterina o no, sugiriendo que los pacientes que toman sapropterina tienen mejor resultado, siendo ello corroborado por una correlación negativa media.

Se han encontrado varias referencias en la literatura a hallazgos de relaciones entre niveles de PHE e inteligencia, entre las cuales se destaca un metaanálisis que recogió los niveles de PHE en tres momentos: en el periodo “crítico” (0–12 años), a lo largo de toda la vida del paciente y el valor más cercano del test. El estudio confirma resultados

similares a nuestro estudio, ya que definen una relación cuantitativa proporcional entre los niveles de PHE y el coeficiente intelectual, tanto con niveles en el periodo crítico como en los niveles medidos a lo largo de la vida del paciente. También encontraron una correlación entre los niveles de PHE y el CI en los pacientes con diagnóstico precoz.⁽⁶³⁾

En otra línea, varios estudios han encontrado una asociación entre la toma de sapropterina y el control de los niveles de PHE, lo cual acaba repercutiendo en un mejor resultado de las pruebas de inteligencia.^{(64) (65)}

Esta hipótesis se ve apoyada por los hallazgos de nuestro estudio que muestran una asociación estadísticamente significativa entre los resultados del test K-BIT matrices y la toma de sapropterina y se vio una diferencia de medias destacable entre los niveles de PHE tanto en los dos años previos como en el momento del test según la toma de sapropterina.

Otros estudios han valorado la relación entre los niveles de PHE y el CI en cuanto a variabilidad de PHE y no tanto como a la media o mediana de niveles de PHE.⁽⁶⁶⁾

7.2 LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Este estudio tiene varias limitaciones. Para empezar, la muestra es muy pequeña, de 14 pacientes, lo cual impide que a pesar de que la diferencia de medias sea destacable, se alcance la significación estadística. Además, este estudio ha sido realizado en un único hospital que es de referencia, lo que puede contribuir a sesgos y a disminuir la validez externa del estudio.

Además, este estudio utilizó el test K-BIT como prueba para medir el coeficiente intelectual de los pacientes. Ninguno de los metaanálisis ni de los estudios revisados utilizó este test para medir la inteligencia de los integrantes de la muestra. No obstante, diversos estudios equiparan los resultados obtenidos con el test K-BIT y el WISC-IV⁽⁶²⁾ aunque recuerdan la necesidad de tomar los resultados de los niños de <8 años con cautela.

No obstante, nuestro estudio tiene varias fortalezas. En primer lugar, se utilizó una muestra heterogénea de adultos y pacientes pediátricos. Varios estudios sólo utilizan o pacientes adultos o pacientes pediátricos, lo cual limita la validez externa del estudio.

Por otro lado, los test de inteligencia K-BIT fueron realizados por personal cualificados con más de cinco años de experiencia en psicología infantojuvenil de acuerdo con los manuales oficiales del test, lo cual aumenta la validez de los resultados obtenidos en ellos.

Además, los niveles de PHE en los análisis de correlación se basaron en la toma de varias extracciones de sangre, desde las cuales se obtuvo la mediana de PHE en los dos años previos de cada paciente; en vez de obtener el valor de PHE de una muestra aislada.

8. CONCLUSIONES

- Más del 60% de la cohorte tienen comorbilidades asociadas, lo cual puede ser debido a la influencia de la PKU con otras enfermedades, aspecto que podría ser evaluado mediante otros estudios con mayor número de pacientes.
- Más del 35% de los pacientes tienen alteraciones del Zn y/o del Se, y aunque ambas variables no han sido objeto de estudio en nuestro trabajo, sí que podrían ser diana de otros trabajos.
- Las mujeres tienen un mejor control de los niveles de PHE que los varones, y además éstas obtienen mejores resultados en el test K-BIT que los varones.
- Los resultados del test K-BIT dependen del buen control de la PHE en la cohorte de pacientes con PKU analizada, tanto en los niveles del día de la prueba como en los dos años anteriores. A pesar de ello, el análisis de regresión sólo establece una relación significativa inversamente proporcional entre los niveles de PHE en el momento de la prueba y los resultados de la prueba en las categorías vocabulario y compuesto.
- La subcategoría matrices no depende de los niveles de PHE ni en el día de la prueba ni en los dos años previos a la realización de la prueba en la muestra de estudio; lo que puede ser un punto de partida para nuevos estudios que estudien la influencia de los niveles de PHE sobre cada subcategoría del test neurocognitivo.
- Parece claro que el diagnóstico precoz es vital para el control de los niveles de PHE, lo cual recalca la importancia de este diagnóstico precoz.
- La toma de sapropterina mejora los resultados del test neurocognitivo K-BIT en nuestra cohorte de pacientes PKU.

BIBLIOGRAFÍA

1. PAH gene: MedlinePlus Genetics
2. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. *Phenylketonuria*. Lancet. 2010 Oct 23;376(9750):1417–27
3. Vicente E, Casas L, Ardanaz E. *Origin of newborn screening programs and their beginnings in Spain*. An Sist Sanit Navar. 2017;40(1):131–40.
4. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. *Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tandem. Revisión sistemática*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
5. Recommended Uniform Screening Panel | Official web site of the U.S. Health Resources & Services Administration.
6. Castiñeras DE, Couce ML, Marin JL, González-Lamuño D, Rocha H. *Newborn screening for metabolic disorders in Spain and worldwide*. An Pediatr. 2019 Aug 1;91(2):128.e1-128.e14.
7. Couce ML. *Fifty years of neonatal screening for congenital diseases in Spain*. An Pediatr. 2019 Apr 1 90(4):205–6.
8. Orphanet: Phenylketonuria.
9. PAH gene: MedlinePlus Genetics.
10. Gráfico de elaboración propia mediante NCBI Genome Decoration Page
11. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. *The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment*. Vol. 12, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd.; 2017
12. Burton BK, Jones KB, Cederbaum S, Rohr F, Waisbren S, Irwin DE, et al. *Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with phenylketonuria*. Mol Genet Metab. 2018 Nov 1;125(3):228–34
13. Fenilcetonuria (PKU) - Pediatría - Manual MSD versión para profesionales.
14. Feinberg Sb, Fisch Ro. *Roentgenologic findings in growing long bones in phenylketonuria*. Radiology. 1962 Mar 1;78:394–8.
15. Zeman J, Bayer M, Stepán J. *Bone mineral density in patients with phenylketonuria*. Acta Paediatr. 1999;88(12):1348–51

16. Demirdas S, Van Spronsen FJ, Hollak CEM, Van Der Lee JH, Bisschop PH, Vaz FM, et al. *Micronutrients, Essential Fatty Acids and Bone Health in Phenylketonuria*. Ann Nutr Metab. 2017 Apr 1;70(2):111–21
17. De Groot MJ, Hoeksma M, Van Rijn M, Slart RHJA, Van Spronsen FJ. *Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients*. Mol Genet Metab. 2012 Apr;105(4):566–70.
18. Roato I, Porta F, Mussa A, D’Amico L, Fiore L, Garelli D, et al. *Bone impairment in phenylketonuria is characterized by circulating osteoclast precursors and activated T cell increase*. PLoS One. 2010;5(11).
19. El cribado neonatal o “prueba del talón” en España - semFYC.
20. Sandrujo P, Baldellou A. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3th ed. Madrid: Editorial Ergon; 2010.
21. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. *The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment*. Vol. 12, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd.; 2017.
22. Strisciuglio P, Concolino D. *New strategies for the treatment of phenylketonuria (PKU)*. Vol. 4, Metabolites. MDPI AG; 2014. p. 1007–17.
23. Van Spronsen FJ. *Mild hyperphenylalaninemia: To treat or not to treat*. Vol. 34, Journal of Inherited Metabolic Disease. J Inherit Metab Dis; 2011. p. 651–6.
24. Agostoni C, Harvie A, McCulloch DL, Demellweek C, Cockburn F, Giovannini M, et al. *A randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants with phenylketonuria*. Dev Med Child Neurol. 2006 Mar;48(3):207–12.
25. Van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, Etzel MR, Clayton MK, Wolff JA, et al. *Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids*. Am J Clin Nutr. 2009 Apr 1;89(4):1068–77.
26. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. *Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline*. Genet Med. 2014;16(2):188–200.
27. Lachmann R. *Sapropterin hydrochloride: Enzyme enhancement therapy for phenylketonuria*. Vol. 2, Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. Ther Adv Endocrinol Metab; 2011. p. 127–33.

28. Muntau AC, Adams DJ, Bélanger-Quintana A, Bushueva T V., Cerone R, Chien YH, et al. *International best practice for the evaluation of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria*. Vol. 127, Molecular Genetics and Metabolism. Academic Press Inc.; 2019. p. 1–11.
29. Hoskins JA, Gray J. *Phenylalanine ammonia lyase in the management of phenylketonuria: the relationship between ingested cinnamate and urinary hippurate in humans* 1982;35(2):275–82
30. FDA approves a new treatment for PKU, a rare and serious genetic disease | FDA
31. Harding CO, Gillingham MB, Hamman K, Clark H, Goebel-Daghighi E, Bird A, et al. *Complete correction of hyperphenylalaninemia following liver-directed, recombinant AAV2/8 vector-mediated gene therapy in murine phenylketonuria*. Gene Ther. 2006 Mar;13(5):457–62.
32. Ho G, Christodoulou J. *Phenylketonuria: translating research into novel therapies*. Transl Pediatr. 2014;3(2):49–62
33. Rohr FJ, Doherty LB, Waisbren SE, Bailey I V., Ampola MG, Benacerraf B, et al. *New England Maternal PKU Project: Prospective study of untreated and treated pregnancies and their outcomes*. J Pediatr. 1987;110(3):391–8.
34. Teissier R, Nowak E, Assoun M, Mention K, Cano A, Fouilhoux A, et al. *Maternal phenylketonuria: Low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation*. J Inherit Metab Dis. 2012 Nov ;35(6):993–9.
35. Bernstein, L., 2015. *Nutrition Management Of Inherited Metabolic Diseases*. Cham [etc.]: Springer.
36. Sapropterin (Kuvan) Use During Pregnancy.
37. Grange DK, Hillman RE, Burton BK, Yano S, Vockley J, Fong CT, et al. *Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: An interim report of the PKU MOMS sub-registry*. Mol Genet Metab. 2014;112(1):9–16.
38. Kose E, Aksoy B, Kuyum P, Tuncer N, Arslan N, Ozturk Y. *The Effects of Breastfeeding in Infants With Phenylketonuria*. J Pediatr Nurs. 2018 Jan 1;38:27–32.
39. Gil Hernández, A., Fontana Gallego, L. and Sánchez de Medina Contreras, F., 2017. *Tratado De Nutrición*. Madrid: Editorial Médica-Panamericana.
40. Belén Pérez Dueñas: *aproximación a la fisiopatología de las anomalías neurológicas y evaluación de nuevas opciones terapéuticas*. Universitat de Barcelona

41. Francisco Cabello J. *Neuroimágenes en la fenilcetonuria (PKU)*. Acta Pediátrica de México Volumen 33, Núm. 6, noviembre-diciembre. Vol. 33, Acta Pediatr Mex. 2012 33(6): 288-289
42. Das AM, Goedecke K, Meyer U, Kanzelmeyer N, Koch S, Illsinger S, et al. *Dietary habits and metabolic control in adolescents and young adults with phenylketonuria: Self-imposed protein restriction may be harmful*. In: JIMD Reports. Springer; 2014. p. 149–58.
43. González MJ, Gassió R, Artuch R, Campistol J. *Impaired Neurotransmission in Early-treated Phenylketonuria Patients*. Semin Pediatr Neurol. 2016 Nov 1;23(4):332–40.
44. González MJ, Polo MR, Ripollés P, Gassió R, Ormazabal A, Sierra C, et al. *White matter microstructural damage in early treated phenylketonuric patients*. Orphanet J Rare Dis;2018 Oct 26;13(1).
45. Specola DN. *Neuropatología de la fenilcetonuria (PKU)*. Acta Pediátrica de México Volumen 33, Núm. 6, noviembre-diciembre. Vol. 33, Acta Pediatr Mex. 2012
46. Bilder DA, Noel JK, Baker ER, Irish W, Chen Y, Merilainen MJ, et al. *Systematic Review and Meta-Analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria*. Dev Neuropsychol. 2016 May 18 ;41(4):245–60.
47. Francisco Cabello J. *Neuroimágenes en la fenilcetonuria (PKU)*. Acta Pediátrica de México Volumen 33, Núm. 6, noviembre-diciembre. Vol. 33, Acta Pediatr Mex. 2012
48. Ashe K, Kelso W, Farrand S, Panetta J, Fazio T, De Jong G, et al. *Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New Treatments*. Front Psychiatry. 2019 Sep 10;10.
49. Bilder DA, Noel JK, Baker ER, Irish W, Chen Y, Merilainen MJ, et al. *Systematic Review and Meta-Analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria*. Dev Neuropsychol. 2016 May 18;41(4):245–60.
50. Hofman DL, Champ CL, Lawton CL, Henderson M, Dye L. *A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria*. Vol. 13, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd.; 2018
51. Herenger Y, Maes E, François L, Pasco J, Bouchereau J, Pichard S, et al. *Determining factors of the cognitive outcome in early treated PKU: A study of 39 pediatric patients*. Mol Genet Metab Reports. 2019 Sep 1;20.
52. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. *Phenylketonuria*. Lancet. 2010 Oct 23;376(9750):1417–27

53. *Evaluación del cuestionario WAIS-IV*. Consejo general de la Psicología. España
54. Antonio J, Campos A. *Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV (WAIS-IV)*. Universidad de Barcelona
55. Kaufman, Alan S., Flanagan, Dawn P. *Essentials of WISC-IV Assessment (Essentials of Psychological Assessment)* Ed: John Wiley & sons, 2004, Michigan, USA.
56. McCarthy, D. (2004). *Escalas McCarthy de Aptitudes y Psicomotricidad para niños (7ª ed.)* Madrid.
57. Domènech-Llaberia, E., Jané Ballabriga, M. and Cuxart, F., *Actualizaciones En Psicopatología Infantil II (De Cero A Seis Años)*. Bellaterra 1998. Universitat Autònoma de Barcelona.
58. Kaufman AS, Kaufman NL. *Kaufman Brief Intelligence Test, second edition*. Circle Pines, MN: American Guidance Services; 2004.
59. Vilaseca MA, Lambruschini N, Gómez-López L, Gutiérrez A, Fusté E, Gassió R, et al. *Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with general intelligence*. Nutr Hosp. 2010;25(1):60–6.
60. González MJ, Gutiérrez AP, Gassió R, Fusté ME, Vilaseca MA, Campistol J. *Neurological complications and behavioral problems in patients with phenylketonuria in a Follow-up Unit*. Mol Genet Metab. 2011;104
61. Posey W, Sapp GL, Gladding ST. *Validating the kaufman test of educational achievement, brief form with educable mentally retarded students*. Psychol Rep. 1989;65(3 II):1225–6.
62. Calvo Mauri JF, Romo Barrientos C, Palomo Monge M, Moreno Rubio CC, Hernández Naranjo AM, de Lara Lucas B, et al. *Kaufman Brief Intelligence Test: Una herramienta eficiente para la valoración del Coeficiente Intelectual en población infantil*. Salux Rev. 2018;(2):11–2.
63. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. *Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis*. Mol Genet Metab. 2007 Sep;92(1–2):63–70.
64. Waisbren S, Burton BK, Feigenbaum A, Konczal LL, Lilienstein J, McCandless SE, et al. *Long-term preservation of intellectual functioning in sapropterin-treated infants and young children with phenylketonuria: A seven-year analysis*. Mol Genet Metab. 2021 Feb 1;132(2):119–27.

65. Hawks Z, Shimony J, Rutlin J, Grange DK, Christ SE, White DA. *Pretreatment cognitive and neural differences between sapropterin dihydrochloride responders and non-responders with phenylketonuria*. Mol Genet Metab Reports. 2017 Sep 1;12:8–13.
66. Hood A, Grange DK, Christ SE, Steiner R, White DA. *Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria*. Mol Genet Metab. 2014;111(4):445–51.