



**FACULTAD DE MEDICINA Y  
ODONTOLOGÍA.**

**TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA**

**“VALORACIÓN NEUROCOGNITIVA EN PACIENTES CON  
FENILCETONURIA”**

Autor: *Christian Costa Lathan*

Tutor: *Álvaro Hermida Ameijeiras*

Cotutor: *María Luz Couce Pico*

**Departamento de Psiquiatría, Radioloxía, Saúde Pública,  
Enfermería e Medicina (área de Medicina)**

**Curso académico 2019-2020**

**Convocatoria junio 2020**

***1ª Convocatoria***

## Índice

Índice de abreviaturas: .....	3
Resumen .....	4
Abstract.....	5
Resumo .....	6
1.Introducción .....	7
1.1 Concepto .....	7
1.2 Historia .....	7
1.3 Epidemiología .....	9
1.4 Patogenia.....	10
1.5 Clínica .....	11
1.6 Clasificación de la PKU en base a los niveles de Phe en sangre.....	12
1.7 Tratamiento: .....	13
1.8 Lesiones cerebrales en la PKU: .....	14
1.9 Cognición y salud mental en PKU:.....	15
1.9.1 Funciones ejecutivas.....	15
1.9.2 Salud mental en pacientes PKU.....	15
2.Objetivo y justificación.....	16
3. Material y Métodos .....	17
3.1 Población de estudio .....	17
3.2 Las variables de estudio .....	17
3.3 Análisis estadístico .....	19
3.4 Aspectos éticos .....	20
4. Resultados .....	20
4.1 Características generales de la población .....	20
4.2 Variables demográficas .....	21
4.3 Variables clínicas y antropométricas.....	22
4.4 Variables analíticas.....	23
4.5 Valoración neurocognitiva.....	24
4.6 Descripción de las lesiones en RMN cerebral .....	26
4.7 Calidad de vida en PKU.....	27
5. Discusión .....	30
5.1 Hallazgos del estudio.....	30
5.2 Limitaciones y Fortalezas.....	32
5.3 Implicaciones clínicas .....	32
6.Conclusiones.....	33
7.Anexo .....	35
8.Bibliografía .....	37

## Índice de abreviaturas:

- **BH4:** Tetrahidrobiopterina
- **DE:** Desviación estándar
- **FDA:** Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimento)
- **IANUS:** Sistema de historia clínica electrónica
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **LAT-1:** Transportador de aminoácidos neutros grandes
- **LDL:** Lipoproteína de baja densidad
- **LNAA:** Aminoácidos neutros grandes
- **L-Phe:** L-fenilalanina
- **L-Tyr:** L-Tirosina
- **NBC:** Normas de buena práctica clínica
- **PA:** Presión arterial
- **PAH:** Fenilalanina hidroxilasa
- **Phe:** Fenilalanina
- **PKU:** Fenilcetonuria
- **PKU-QoL:** Encuesta de calidad de vida para pacientes con fenilcetonuria
- **RMN:** Resonancia magnética nuclear
- **SCWT:** Stroop Colour and Word Test
- **SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences (paquete estadístico para las ciencias sociales)
- **TMA:** Trail Making. Test de los senderos parte A
- **TMB:** Trail Making. Test de los senderos parte B

## Resumen

La fenilcetonuria (PKU), es el trastorno metabólico congénito más frecuente, caracterizado por un patrón de herencia autosómica recesiva con más de 200 variantes patogénicas identificadas en el gen de la enzima fenilalanina-hidroxilasa (PAH), o de su cofactor la tetrahidrobiopterina.

Gracias a la detección precoz mediante el screening neonatal los pacientes pueden alcanzar un desarrollo cognitivo “aparentemente” dentro de la normalidad. Sin embargo, a pesar de la intervención dietética temprana y continuada, las personas con fenilcetonuria experimentan secuelas neurocognitivas significativas, mayor incidencia de trastornos del ánimo, interacción social, dificultades en la atención y problemas ejecutivos entre otros. Es por eso que la guía Europea de PKU recomienda evaluaciones neurocognitivas periódicas durante la infancia, y adolescencia, (12-18 años) y al menos una vez llegada la edad adulta o ante cambios drásticos en la vida del paciente

**Objetivo:** Este estudio pretende evaluar diversas áreas de la función ejecutiva (memoria de trabajo, inhibición de la respuesta, flexibilidad cognitiva), atención, calidad de vida y buscar una correlación con el grado de control metabólico y posibles lesiones cerebrales en RMN, dada la escasez de estudios y evidencia en pacientes con PKU en la edad adulta.

**Material y métodos:** Estudio observacional, longitudinal, y retrospectivo de una cohorte histórica de 22 pacientes adultos con fenilcetonuria desde una triple perspectiva (metabólica, radiológica y neuropsicológica) mediante determinaciones analíticas de Phe, RMN cerebral y la aplicación de las pruebas de Stroop y Trail Making. Así mismo, también realizamos la encuesta de calidad de vida validada para pacientes PKU, PKU-Qol.

**Resultados:** Desde la perspectiva neuropsicológica los pacientes clasificados como deterioro por el Trail Making A y B tienden a tener Phe medias anuales más altas. En el test de Stroop, encontramos diferencias entre la interferencia de pacientes con fenotipos benignos, frente a fenotipos clásicos. Desde el punto de vista de la neuroimagen el 81,8 % de los pacientes con RMN cerebral presentan algún tipo de lesión, con Phe medias anuales y cercanas a la RMN mayores a 12mg/dl. Con respecto a la valoración de la calidad de vida de la muestra, aquellos pacientes con fenotipo clásico presentan peor calidad que aquellos con fenotipos benignos.

**Conclusiones:** Aunque la presencia de alteraciones neuropsicológicas en pacientes adultos con diagnóstico precoz es una realidad, no se ha podido demostrar significativamente que los test utilizados sean buenos predictores de lesiones cerebrales o que tengan correlación con el grado de control metabólico. Los futuros estudios se beneficiarían de tamaños muestrales más amplios y equipos multidisciplinares enfocados en el desarrollo de test específicos para pacientes con fenilcetonuria.

## Abstract

**Background and aims:** Phenylketonuria (PKU) is the most frequent congenital metabolic disorder, characterized by an autosomal recessive pattern of inheritance with more than 200 pathogenic variants identified in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene, or its cofactor tetrahydrobiopterin.

Thanks to the neonatal screening, patients with classic PKU can achieve an apparently normal cognitive development. However, despite early and continued dietary intervention, people with phenylketonuria experience significant neurocognitive sequelae, higher incidence of mood disorders, social interaction, difficulties in attention and problems executives, among others. That is why the European PKU guide recommends periodic neurocognitive evaluations during childhood and adolescence (12-18 years) and at least after reaching adulthood or in the face of drastic changes in the patient's life.

This study aims to evaluate various areas of executive function (working memory, response inhibition, cognitive flexibility), attention, quality of life and to look for a correlation with the degree of metabolic control and possible brain injuries on MRI, given the paucity of studies and evidence in PKU patients in adulthood.

**Material and methods:** Observational, longitudinal, and retrospective study of a historical cohort of 22 adult patients with phenylketonuria from a triple perspective (metabolic, radiological, and neuropsychological) using analytical determinations of Phe, brain MRI, and the application of the Stroop and Trail Making tests. Likewise, we also carried out the validated quality of life survey for PKU patients, PKU-QoL.

**Results:** From the neuropsychological perspective, patients classified as deterioration by Trail Making A and B tend to have higher annual mean Phe. In the Stroop test, we found differences between the interference of patients with benign phenotypes, versus classic phenotypes. From the neuroimaging point of view, 81.8% of patients with brain MRI present some type of injury, with annual mean Phe and close to MRI greater than 12mg / dl. Regarding the assessment of the quality of life of the sample, those patients with a classic phenotype present a poorer quality than those with benign phenotypes.

**Conclusions:** Although the presence of neuropsychological alterations in adult patients with early diagnosis is a reality, it has not been possible to demonstrate significantly that the tests used are good predictors of brain injuries or that they correlate with the degree of metabolic control. Future studies would benefit from larger sample sizes and multidisciplinary teams focused on developing specific tests for patients with phenylketonuria.

## Resumo

A fenilcetonuria (PKU) é o trastorno metabólico conxénito máis frecuente, caracterizado por un patrón autosómico recesivo de herdanza con máis de 200 variantes patóxenas identificadas no xen da fenilalanina hidroxilase (PAH) ou o seu cofactor tetrahidrobiopterina.

Grazas á detección precoz a través do cribado neonatal, os pacientes poden conseguir un desenvolvemento cognitivo "aparentemente" dentro de límites normais. Non obstante, a pesar da intervención dietética precoz e continuada, as persoas con fenilcetonuria experimentan secuelas neurocognitivas importantes, maior incidencia de trastornos do estado de ánimo, interacción social, dificultades nos problemas de atención e executivos entre outros. É por iso que a guía PKU europea recomenda avaliacións neurocognitivas periódicas durante a infancia e a adolescencia (12-18 anos) e polo menos despois de alcanzar a idade adulta ou ante cambios drásticos na vida do paciente.

**Obxectivo:** Este estudo pretende avaliar varias áreas da función executiva (memoria de traballo, inhibición da resposta, flexibilidade cognitiva), atención, calidade de vida e buscar unha correlación co grao de control metabólico e posibles lesións cerebrais na RMN, dada a escaseza de estudos e probas en pacientes con PKU na idade adulta.

**Material e métodos:** Estudo observacional, lonxitudinal e retrospectivo dunha cohorte histórica de 22 pacientes adultos con fenilcetonuria desde unha triple perspectiva (metabólica, radiolóxica e neuropsicolóxica) mediante determinacións analíticas de Phe, RMN cerebral e a aplicación das probas Stroop and Trail Making. Así mesmo, tamén levamos a cabo unha enquisa de calidade de vida validada para pacientes con PKU, PKU-Qol.

**Resultados:** Desde a perspectiva neuropsicolóxica, os pacientes clasificados como deterioración por Trail Making A e B tenden a ter un Phe medio anual maior. Na proba Stroop, atopamos diferenzas entre a interferencia de pacientes con fenotipos benignos, fronte a fenotipos clásicos. Desde o punto de vista da neuroimaxe, o 81,8% dos pacientes con resonancia magnética cerebral presentan algún tipo de lesión, coa Phe media anual e próxima á resonancia magnética superior a 12mg / dl. En canto á avaliación da calidade de vida da mostra, os pacientes cun fenotipo clásico presentan unha calidade máis mala que os que teñen fenotipos benignos.

**Conclusións:** Aínda que a presenza de alteracións neuropsicolóxicas en pacientes adultos con diagnóstico precoz é unha realidade, non foi posible demostrar significativamente que as probas empregadas sexan bos predictores de lesións cerebrais ou que se correspondan co grao de control metabólico. Os futuros estudos beneficiaríanse de tamaños de mostra máis grandes e equipos multidisciplinares centrados no desenvolvemento de probas específicas para pacientes con fenilcetonuria.

# 1. Introducción

A lo largo de este apartado veremos cómo se descubrió la PKU, y que acontecimientos nos han permitido llegar hasta lo que hoy sabemos sobre la enfermedad. A modo de contexto indagaremos en su patogenia, la clínica de la enfermedad, su diagnóstico y clasificación, tratamientos actuales y futuras terapias, alteraciones en pruebas de imagen, y detallaremos la clínica neurocognitiva con especial interés por ser el pilar fundamental en el que se basará este trabajo.

## 1.1 Concepto

La fenilcetonuria es un error innato del metabolismo, caracterizado por mutaciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa (HAP). La HAP convierte la fenilalanina (Phe) en tirosina (Tyr), y su alteración provoca un aumento de las concentraciones de fenilalanina en la sangre y concentraciones tóxicas en el cerebro.

La fenilcetonuria (PKU) no tratada está asociada con un deterioro intelectual progresivo, acompañada por una constelación de síntomas adicionales, que pueden incluir erupción eczematosa, autismo, convulsiones y déficits motores. A menudo, a medida que el niño crece, se hacen evidentes los problemas de desarrollo, comportamiento aberrante y síntomas psiquiátricos. [1]

## 1.2 Historia

Hasta la década de 1960, la mayoría de los niños que nacían con fenilcetonuria desarrollaban una discapacidad mental profunda, a menudo dedicando toda su vida al cuidado institucional. Los fundamentos para la detección temprana y el manejo moderno de la fenilcetonuria se establecieron mediante los siguientes hallazgos clave:

En el año 1934, el médico noruego **Asbjørn Følling** atiende a dos hermanos con retraso mental (“una niña de 6 años que apenas decía algunas palabras, y con una marcha espástica; y un niño de 4 años que no podía hablar ni caminar ni comer por su cuenta”) Al examinar la orina de los niños con un particular olor a ratón no encontró proteínas ni glucosa, sin embargo, tras la adicción de cloruro férrico observó como la orina cambiaba su color a verde intenso. [2]

Følling fue uno de los primeros médicos en aplicar métodos químicos al estudio de la medicina, y tras realizar un detallado análisis químico concluyó que la sustancia causante del olor era ácido fenilpirúvico, tras estudiar a los familiares estableció un patrón de transmisión de herencia autosómico recesiva y llamó a la enfermedad oligofrenia fenilpirúvica, que posteriormente fue rebautizada como fenilcetonuria. [3]



*Imagen 1. Dr. Asbjörn Fölling, en la época del descubrimiento de la PKU.*



*Imagen 2. Primeros pacientes con PKU de Folling*

En 1947, el doctor **George A. Jervis**, observó que cuando se administraba una dosis de fenilalanina a individuos sanos se elevaba la tasa de formación de tirosina. Sin embargo, cuando se suministraba la fenilalanina a individuos que padecían fenilcetonuria, estos no presentaban tal elevación. Años más tarde Jervis demostró que el defecto enzimático de la enfermedad involucraba la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa [3]

Prácticamente al mismo tiempo, en diciembre de 1951 en Birmingham, tres doctores: **Horst Bickel**, **Evelyn Hickmans** y **John Gerrard**, fueron los primeros en intentar una dieta baja en Phe como principal medida terapéutica a raíz de un caso de retraso mental y Phe elevada en sangre. [4]

En 1958, el pediatra canadiense **Robert Guthrie**, después del nacimiento de su hijo con discapacidad intelectual y una sobrina con PKU, dejó de investigar el cáncer para centrarse en el desarrollo de técnicas de detección de Phe. Creando así, en 1961, una prueba de diagnóstico precoz para la detección masiva de hiperfenilalaninemia (la prueba de Guthrie). [3,]

La prueba original se basó en el test de la inhibición competitiva bacteriana: un compuesto que normalmente previene el crecimiento bacteriano en un cultivo deja de inhibir el crecimiento cuando grandes cantidades de fenilalanina (Phe) están presentes en la muestra a cultivar. El resultado es que, donde haya una cantidad anormal de Phe, habrá crecimiento bacteriano que será fácilmente detectado. [5]

El Dr. Robert Guthrie desarrolló una prueba que se convirtió en el prototipo universal de programas de cribado para el recién nacido, gracias a la cual, hoy en día, muchos países alrededor del mundo incluyen una prueba de hiperfenilalaninemia en programas de detección neonatal, la prueba de Guthrie o sistemas más modernos basados en espectrometría de masas en tándem.

En España el primer programa de cribado neonatal se inicia para la fenilcetonuria en 1968, desarrollado por el Profesor Federico Mayor Zaragoza y la Profesora Magdalena

Ugarte desde la Universidad de Granada. Sin embargo, no es hasta 1978, cuando el Ministerio de Sanidad de nuestro país formaliza el Programa de Detección Precoz Neonatal de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo Congénito (Real Decreto 2176/1978, de 25 de agosto). [6]

### 1.3 Epidemiología

La prevalencia de la fenilcetonuria varía ampliamente en todo el mundo.

En **Europa**, la prevalencia es de aproximadamente un caso por cada 10.000 nacidos vivos, pero en algunas zonas de Europa la tasa es mucho mayor. En **Turquía** la incidencia es de 1/2.600 y en el norte de **Irlanda** es de aproximadamente 1/4.500 nacimientos, ello es debido a la alta consanguinidad dentro de la población. **Finlandia** tiene sin embargo la prevalencia más baja junto con **Japón** con menos de un caso por 100.000 nacimientos, se cree que esta baja incidencia puede estar ocasionada en Finlandia por el llamado efecto fundador (consecuencias derivadas de la formación de una nueva población de individuos a partir de un número muy reducido de estos), y en Japón por la llamada deriva genética (un efecto estocástico que es consecuencia del muestreo aleatorio en la reproducción y de la pérdida de unos alelos por azar y no por selección natural). **España** por su parte, tiene una alta incidencia de hiperfenilalaninemia leve [3]

En **EE.UU.** la prevalencia es de 1/15.000 nacimientos, siendo más alta en caucásicos y americanos nativos, que en afroamericanos.

En **América Latina** varía de aproximadamente entre 1/25.000 a 1/50.000 nacimientos; la prevalencia es generalmente más alta en el sur de América Latina que en otras partes de esa región. **África** parece tener una prevalencia muy baja de fenilcetonuria. [1]

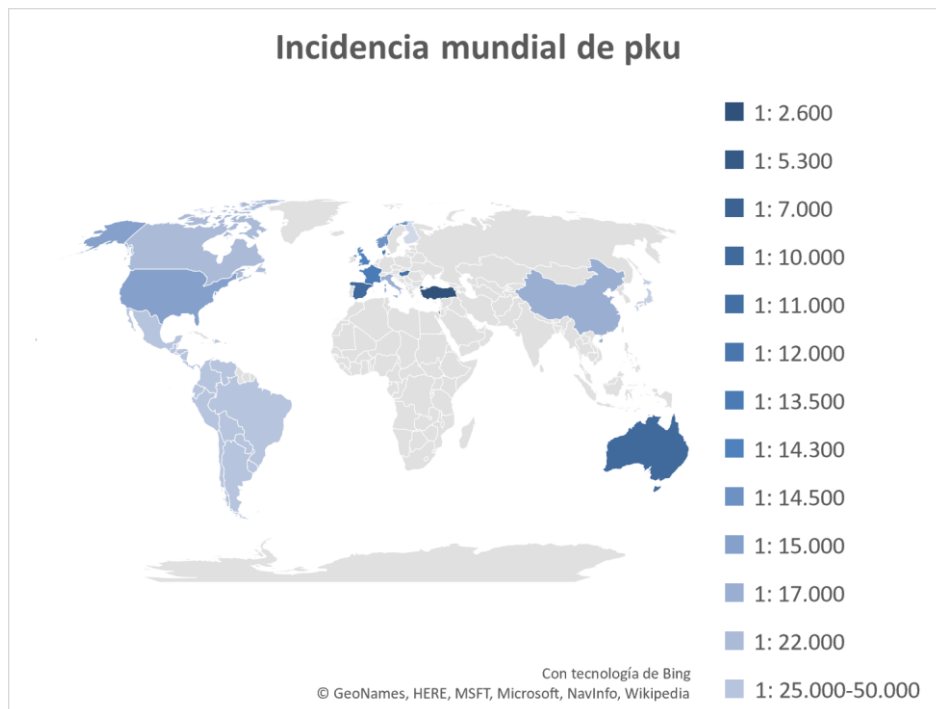


Imagen 3: Resumen de incidencias Mundiales de PKU [3] adaptación Tabla 1

## 1.4 Patogenia

La fenilalanina es uno de los 9 aminoácidos esenciales, es decir no se puede obtener por síntesis del organismo, sino que es necesario su obtención por medio de la dieta. L-fenilalanina (L-Phe) se transforma en L-tirosina (L-Tyr) por medio de la hidroxilación de la cadena lateral aromática mediante la enzima **fenilalanina hidroxilasa (PAH)**, con la ayuda del cofactor **tetrahidrobiopterina (BH4)** factor esencial y limitante de la reacción. En mamíferos esta reacción depende también de enzimas que regeneran la BH4, oxígeno y hierro. [7]

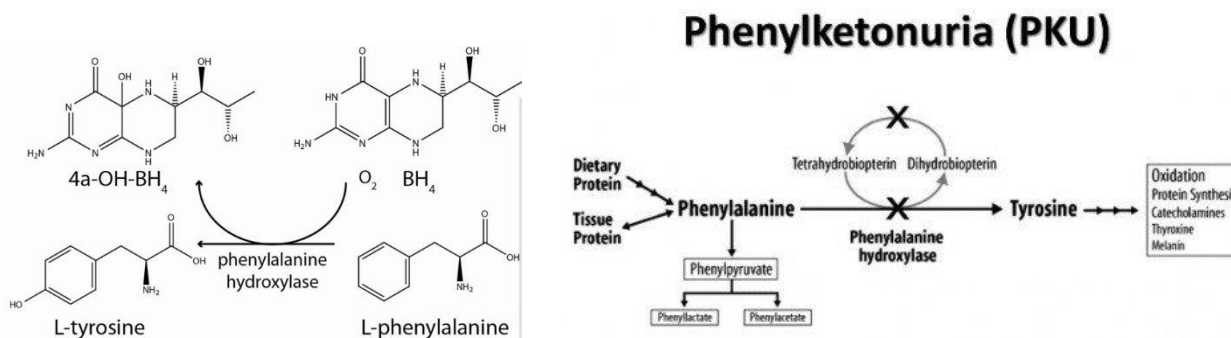


Imagen 4: Metabolismo de la fenilalanina en tirosina por medio de la fenilalanina hidroxilasa. [6]

La disfunción de PAH conduce a una mayor concentración de L-Phe en la sangre y la aparición en la orina de metabolitos que surgen desde la transaminación de L-Phe a fenilpiruvato. Este es el sello distintivo de los PKU, de los cuales la fenilcetonuria clásica es la forma más grave con niveles de Lphe en plasma superiores a > 1,200 IM. La acumulación de L-Phe y la posterior alteración en los neurotransmisores cerebrales conduce a síntomas neurológicos que serán detallados más adelante.

La base molecular de los síntomas neurológicos no se comprende completamente, pero la saturación por L-Phe del transportador LAT-1 en la barrera hematoencefálica, y la defectuosa mielinización parecen ser desencadenantes críticos de los daños neurológicos. Dicho transportador cerebral tiene mayor afinidad por L-Phe que para los ocho aminoácidos neutros grandes (LNAA) que transporta, por lo que se produce un stop del flujo de estos aminoácidos imprescindibles para la síntesis de proteínas cerebrales, produciéndose un déficit de neurotransmisores e hipomielinización. Recientemente, un nuevo estudio ha sugerido una etiología similar a la amiloidosis para la PKU, ya que se ha demostrado que L-Phe se ensambla en fibrillas tóxicas. [7,8]

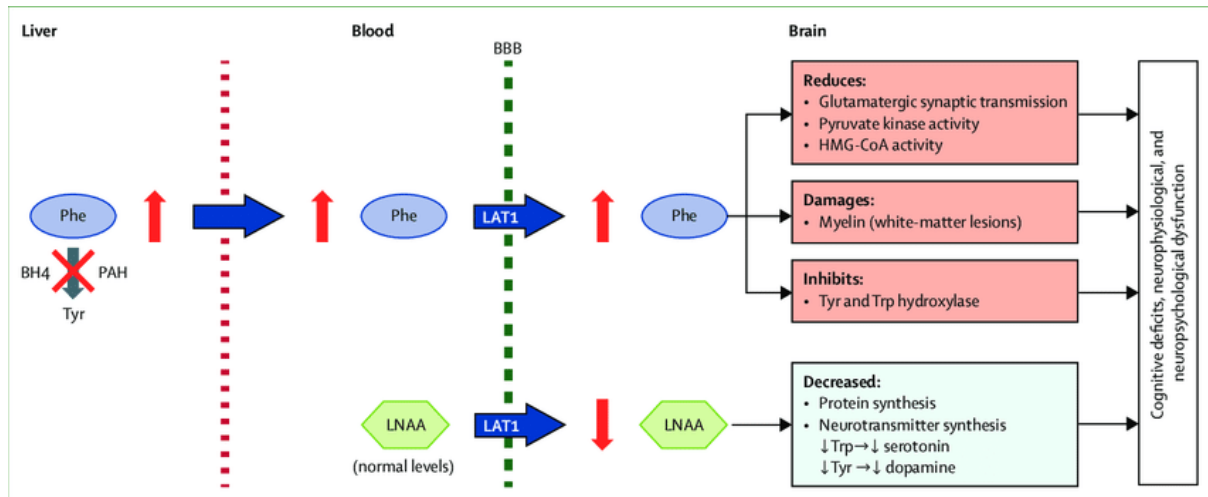


Imagen 5: La figura anterior muestra los efectos perjudiciales de la alta fenilalanina en el cerebro, así como los efectos de concentraciones muy bajas de LNAA en el cerebro. Estas bajas concentraciones son el resultado del efecto de las altas concentraciones de fenilalanina en la sangre en el transporte de LNAA de la sangre al cerebro, incluso cuando las concentraciones sanguíneas de LNAA están dentro del rango normal. Phe = fenilalanina. BBB = barrera hematoencefálica. LNAA = grandes aminoácidos neutros. LAT1 = portador de aminoácidos de tipo L. BH4 = tetrahidrobiopterina. HMG-CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A. Tyr = tirosina. Trp = triptófano. [7]

#### 1.4.1 Mutaciones de PAH.

El gen PAH está ubicado en el cromosoma 12 (12q22 – q24.2), y abarca aproximadamente 80 kbp y consta de 13 exones. Se han identificado más de 900 mutaciones en el gen PAH, incluyendo mutaciones que afectan al sentido de lectura, pequeñas y grandes deleciones, inserciones y defectos de empalme. En el 98% de los casos hay un déficit enzimático. El 2% restante se debe al déficit del cofactor BH4 que estimula la fenilalanina hidroxilasa. [9]

Centrándonos en la población española, ésta presenta gran variabilidad en el espectro mutacional, por ello, es esperable encontrar una amplia variabilidad en la gravedad fenotípica, dado que cada mutación provoca diferentes niveles de actividad residual de HAP, y la mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos, es decir, presentan dos alelos anormales en un mismo locus, uno en cada cromosoma. [9]

### 1.5 Clínica

Su expresión clínica suele ser de inicio tardío puesto que requiere de una acumulación prolongada de los niveles de Phe en sangre y cerebro. Es por ello por lo

que cursa de forma asintomática hasta el final de la lactancia (12 meses), si bien es cierto que dependerá del genotipo y de la función residual de la enzima fenilalanina hidroxilasa. [3]

Los pacientes que no se detectan en el screening neonatal, y que por tanto no realiza una dieta restrictiva en Phe no alcanzan aspectos básicos del desarrollo temprano, manifiestan desinterés por el entorno, nerviosismo, hiperactividad, tienen déficits motores, comportamiento anómalo, síntomas psiquiátricos, convulsiones y, en definitiva, retraso mental grave. [10, 11]

Físicamente suelen ser pacientes de piel clara y aterciopelada (con tendencia a sufrir eccemas), ojos azules (debido a la falta de melanina), y un característico olor corporal y de su orina, que ha sido descrito en la literatura médica de muchas formas: “olor a ratón”, “paja mojada”, “orina con sabor a jarabe de arce” todo ello explicado ya por Fölling, quien lo atribuyó a la excreción de ácido fenilacético. [2, 12]

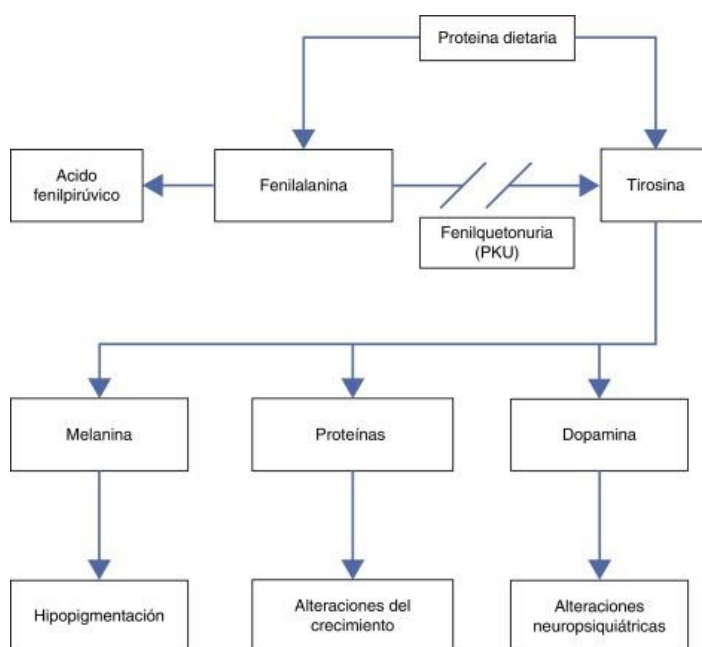


Imagen 6: El siguiente esquema pone de manifiesto la fisiopatología que se esconde detrás de cada síntoma explicado en el párrafo anterior. [12]

## 1.6 Clasificación de la PKU en base a los niveles de Phe en sangre

Como mencionamos anteriormente, en 1980, por primera vez, los niveles de Phe en sangre se utilizaron para discriminar entre tres fenotipos diferentes de PKU, sin embargo, existen muchas formas de clasificación de esta enfermedad según la tolerancia oral a la Phe, la actividad enzimática restante, la mutación genética, o incluso en base al

curso clínico de la enfermedad (este último menos usado). En la práctica diaria, la clasificación de la PKU es esencial para elegir el tratamiento óptimo. [13]

La PKU **clásica** se define por presentar niveles pretratamiento de Phe > 1200  $\mu\text{mol} / \text{L}$ .

En ellos la actividad enzimática es casi indetectable, por lo que son pacientes que toleran muy poca fenilalanina menos de 350mg al día. Deben seguir una dieta muy estricta.

La PKU **moderada** con niveles pretratamiento de Phe entre 600-1200  $\mu\text{mol} / \text{L}$ . La actividad enzimática es <10% de lo normal y toleran hasta 500mg de fenilalanina.

La Hiperfenilalaninemia **benigna/leve** con nivel de pretratamiento Phe < 600  $\mu\text{mol} / \text{L}$ . En este caso, no precisa tratamiento, ya que, aunque los valores normales de fenilalanina son inferiores a 2.5 mg/dl, si están por debajo de 6 mg/dl, prácticamente no afecta al cerebro. La actividad enzimática sería de 10-35%.

Otras variantes de PKU que podemos encontrar son: **hiperfenilalaninemia por alteración del COFACTOR** en el 2% de los casos. En ellos los niveles de fenilalanina son variables y la actividad enzimática es normal, pero hay una deficiencia en la síntesis o en el reciclaje de BH<sub>4</sub>, por ello necesitan dieta y fármacos. Existe también la llamada **hiperfenilalaninemia transitoria** en la que está elevada la Phe y después se normaliza, por lo que ya no es una enfermedad hereditaria. Esto ocurre en prematuros, en hijos de madres fenilcetonuria (ya que pasa a través de la placenta), inmadurez hepática, patología renal o fármacos.

## 1.7 Tratamiento:

Hasta la fecha el tratamiento para la PKU se reduce a tres pilares, destinados a reducir los niveles de Phe en sangre y mantenerla en un rango óptimo que varía según la edad.

El primero consiste en mantener una diete basada en fibra, fruta, verdura, hidratos de carbono y grasas, limitando la ingesta de proteína natural, que será suplementada por batidos proteicos libres en Phe. Además en la actualidad disponen de productos libres de Phe como pastas, arroces, galletas, preparados lácteos a base de nata de leche...Su mayor inconveniente es que estos productos cuestan hasta 6 veces más que los normales, un aspecto que veremos reflejado en la encuesta de calidad de vida.

La tolerancia a la dieta Phe en pacientes con PKU clásica varía por edad. Por ejemplo, un bebé pequeño (0–6 meses de edad) con PKU puede tolerar 20–70 mg Phe / kg / día [9] y 0.4–1.4 g de proteína natural por kg / día, mientras que un niño mayor (> 5 años) tolera <20 mg Phe / kg / día [10], 0.4 g de proteína natural por kg / día. Un adulto típico con PKU tolera 350 - 1200 mg Phe, equivalente a 7–24 g de natural proteína por día. [26]

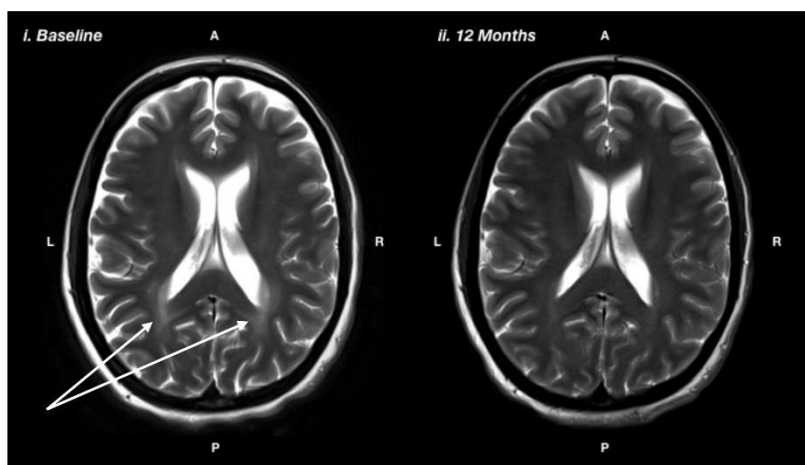
La segunda opción de tratamiento es la saproterina, una forma sintética del cofactor de la PAH la tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>), que también resulta ser una chaperona capaz de aumentar la actividad enzimática en ciertas mutaciones. Esta opción de tratamiento

no es útil para todos los pacientes (útil en aprox 20%), y requiere de pruebas para asegurar su efectividad. Con ella los pacientes pueden incrementar la tolerancia a la Phe, y una dieta más permisiva en proteínas naturales. [25]

El tercer pilar de tratamiento aprobado en EE.UU en mayo del 2018 por la FDA es el Pegvaliase (fenilalanina amonio liasa) de administración subcutánea. Esta enzima es capaz suplir parte de la actividad de la PAH, metabolizando la Phe en ácido trans-cinámico y amoníaco, y está indicado para adultos con mal control de Phe a pesar de adecuada dieta y tratamiento. [27]

### 1.8 Lesiones cerebrales en la PKU:

La PKU está asociada con una alteración difusa en la sustancia blanca tanto en pacientes tratados como no tratados. En pacientes no tratados, es probable que esto refleje hipomielinización (falta de formación de mielina), mientras que en pacientes tratados de forma precoz esta patología es probable que refleje edema intramielínico. Se ha demostrado que el edema está asociado con el control metabólico (niveles de Phe en el momento de la resonancia y en los 12 meses previos) y, como tal, puede revertirse con el cumplimiento de una dieta estricta baja en Phe durante al menos 2 meses. [18]



*Imagen 7: resonancia magnética ponderada en T2 que muestra i) línea de base: antes de la dieta recomendada, y ii) 12 meses después de la dieta recomendada, mostrando una reducción en la hiperintensidad de la sustancia blanca, particularmente en las regiones posteriores, como lo indican las flechas blancas. [16]*

Entre las diversas teorías que tratan de explicar cómo surgen dichas anomalías en la sustancia blanca, y como estas se correlacionan con la Phe en sangre, una teoría interesante es la del equipo de Dyer quienes han demostrado la importancia de los oligodendrocitos en la correcta mielinización y su mal funcionamiento ante valores elevados de Phe, adoptando un fenotipo “no mielinizante” [17]. Ello explicaría porque en la Resonancia Magnética aparecen regiones con gliosis astroquística en zonas cuya mielinización cobra importancia después del nacimiento (p. ej., tracto óptico, cuerpo calloso, tejido blanco subcortical y sustancia blanca peri-ventricular). Por el contrario, los oligodendrocitos asociados a los tractos de materia blanca que mielinizan

prenatalmente (p. ej., cápsula interna y tronco encefálico) son resistente a niveles elevados de Phe después del nacimiento [18].

Existe cierto debate sobre la importancia funcional de la patología de la materia blanca en la PKU; Sin embargo, parece que estas anormalidades están asociadas con impedimentos funcionales cuando la patología se extiende a las regiones subcorticales y frontales.

## 1.9 Cognición y salud mental en PKU:

### 1.9.1 Funciones ejecutivas

Como hemos mencionado anteriormente la patología de la sustancia blanca en la PKU es difusa y, como consecuencia, pueden verse comprometidas múltiples vías, causando una amplia gama de dificultades neuropsicológicas.

En los pacientes con fenilcetonuria se han informado desde déficits leves a moderados en una gran variedad de dominios, que incluyen inteligencia general, atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, nuevo aprendizaje y memoria, habilidades motoras y coordinación y funcionamiento ejecutivo.

Los aspectos del funcionamiento ejecutivo son particularmente sensibles a los altos niveles de Phe, y se ha informado de déficits en una variedad de subdominios ejecutivos, que incluyen control inhibitorio, razonamiento conceptual, planificación, flexibilidad mental y estrategia organizativa. También se han observado diferencias de rendimiento académico en algunos estudios.

Entrado más en detalle, las revisiones sistemáticas de las funciones ejecutivas han encontrado que las alteraciones más consistentes relacionadas con la fenilalanina se han observado en la memoria de trabajo, la atención sostenida y el control inhibitorio. [16] Ello se explica por el modelo de disfunción prefrontal de la PKU, en él se postula como la corteza prefrontal es más sensible a las variaciones de dopamina (características de paciente PKU entre otros neurotransmisores) por ser una región en donde las neuronas dopaminérgicas carecen de autorreceptores moduladores de la síntesis, presentes en otras áreas del cerebro. [19]

Parte de la dificultad en la evaluación del funcionamiento ejecutivo en las poblaciones de PKU ha sido la falta de uso constante de herramientas válidas y sensibles que sean adecuadas tanto para niños como para adultos [20] Otro desafío es el hecho de que muchas tareas tradicionales de "funcionamiento ejecutivo" no miden únicamente un proceso cognitivo específico. Como ejemplo, una prueba ejecutiva como Trails B indexa tanto la velocidad como el cambio mental [16,21]

### 1.9.2 Salud mental en pacientes PKU

Incluso con el inicio temprano y agresivo del tratamiento, varios estudios han informado una mayor prevalencia de síntomas psiquiátricos, neurocognitivos y conductuales en niños y adultos con PKU con un rango heterogéneo de fenotipos. La

revisión de la literatura continúa demostrando que la prevalencia y la gravedad de los problemas se correlacionan fuertemente con el grado y el momento de la exposición a elevaciones en los niveles de Phe en sangre.

Los niños con PKU tratada tempranamente muestran una mayor incidencia de ansiedad, estado de ánimo deprimido, aislamiento, molestias físicas e hiperactividad. Mientras que los adultos tienen un mayor riesgo de ansiedad, fobia, obsesiones / compulsiones, estado de ánimo deprimido, ideación paranoide, quejas físicas, sensibilidad interpersonal, y el comportamiento del trastorno alimentario. [22]

## **2.Objetivo y justificación**

Desde el screening neonatal y el control de los niveles de Phe, los pacientes PKU han podido desarrollar una vida casi normal, con un desarrollo intelectual, que según la bibliografía actual se considera normal-bajo. Sin embargo, todavía quedan pendientes numerosos enigmas por resolver: no sabemos si a pesar de un control de Phe aceptable estos pacientes tendrán algún tipo de deterioro precoz o susceptibilidad a padecer enfermedades neurodegenerativas, tampoco sabemos si las lesiones de hiperseñal que habitualmente presentan en la RMN tienen o no alguna relevancia clínica en su vida diaria. Lo que si podemos afirmar es que, los pacientes PKU siguen manifestando problemas más allá del desarrollo meramente intelectual como ya se habló en el apartado de cognición y salud mental (tienen más dificultades para concentrarse, gestionar el estrés, problemas a la hora de establecer relaciones sociales, asocian más patología psiquiátrica...). y actualmente no disponemos de test validados para la exploración de la esfera neurocognitiva en pacientes PKU.

El presente trabajo pretende evaluar diversas áreas de la función ejecutiva (memoria de trabajo, inhibición de la respuesta, flexibilidad cognitiva), atención, calidad de vida y buscar una correlación con el grado de control metabólico y posibles lesiones cerebrales en RMN, dada la escasez de estudios y evidencia en pacientes con PKU en la edad adulta.

### 3. Material y Métodos

#### 3.1 Población de estudio

Se diseñó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo de una cohorte histórica de 22 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de fenilcetonuria evaluados a 31 enero de 2020 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). Se recogieron los datos de las variables predictoras, procedentes de la historia clínica electrónica (ver variables del estudio, apartado 3.2) así como de los resultados de los test neuropsicológicos y de la encuesta de calidad de vida (PKUQoL) efectuados en las visitas posteriores hasta el cierre del estudio (31 de enero de 2020). El proceso de selección de la muestra se ha realizado de manera no probabilística, resultando un total de 22 pacientes consecutivos.

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

- diagnóstico confirmado genéticamente de fenilcetonuria.
- mayores de 18 años.
- otorgaron su consentimiento a participar en un estudio.

Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes que:

- presentaran problemas cognitivos severos que limitaron la comunicación y Comprensión.
- no cooperaron con el evaluador.
- no otorgaron su consentimiento a participar en un estudio.

Previo consentimiento oral, se recopilaron los datos demográficos, antropométricos, clínicos y analíticos junto con los parámetros procedentes de Resonancias magnéticas cerebrales realizadas como práctica clínica habitual en el contexto de su patología de base. Cabe destacar que la valoración se realizó en una única visita, y que todos los datos relativos al paciente fueron anonimizados antes de su interpretación por mi parte.

#### 3.2 Las 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 en la propia consulta: sexo, edad, edad al diagnóstico, Mutación, fenotipo, IMC, perímetro abdominal medido por encima del reborde superior de las crestas ilíacas, Presión Arterial tomada dos veces y en ambos brazos, frecuencia cardíaca, adherencia al tratamiento dietético/farmacológico (toma de saproterina).

Las variables analíticas fueron realizadas por el laboratorio central de cada centro de referencia según el área sanitaria de cada paciente: homocisteína, ferritina, Zinc, Selenio, B12, ácido fólico, glucosa, y LDL.

Las variables analíticas relacionadas con la Phe fueron realizadas por el laboratorio de la unidad de metabolopatías del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela: niveles plasmáticos de Phe media anual, Phe el día más próximo a la realización de la RMN y Phe día de los test,

También se ha analizado la presencia de lesiones en RMN cerebral, todas ellas fueron informadas por especialista en radiodiagnóstico.

Así mismo, se realizaron los test de Trail Making (TM) parte A y B, y Test de Stroop Color and Word Test (SCWT), y una encuesta de calidad de vida (PKU-QoL) validada para pacientes PKU. Estos test fueron llevados a cabo de acuerdo con las instrucciones de los respectivos manuales oficiales de cada test.

El Test TM es una medida neuropsicológica de trazado visual-conceptual y visual-motora, que requiere al sujeto que inicie, cambie y pare una secuencia de acciones, la tarea consta de dos partes. En la Forma A, se le da al sujeto una hoja con números colocados de forma aleatoria y se le pide que dibuje líneas consecutivas para conectar números consecutivos tan rápida y precisa como pueda, sin levantar su lápiz (ej. dibujar una línea del 1 al 2, del 2 al 3, etc.). En la Forma B, se le da al sujeto una hoja con números y letras aleatorizados, y se le pide al sujeto que conecte los números consecutivos y las letras, alternado números y letras, sin levantar el lápiz del papel (ej. que dibuje una línea de A a 1, de B a 2, etc.). Tras cronometrar el tiempo en el que el sujeto tarda en hacer la prueba se puede comparar con los baremos estandarizados según la edad del paciente.[23] (*ver tablas en el anexo al final*)

El test de Stroop mide dimensiones básicas que se asocian con la flexibilidad cognitiva, la resistencia a la interferencia procedente tanto de estímulos externos, como de la creatividad. La psicopatología y la complejidad cognitiva juegan un papel evidente en muchos procesos cognitivos interrelacionados, que determinan la habilidad individual para afrontar el estrés cognitivo y procesar informaciones complejas. La versión normalizada (Golden, 1975) consta de tres páginas, conteniendo cada un 100 elemento distribuido en cinco columnas de 20 elementos.[24] El paciente dispone de 45 segundos para leer el mayor número posible de elementos.

El contenido de cada página es el que se detalla a continuación:

- La primera página está formada por las palabras "ROJO", "VERDE" y "AZUL" ordenadas al azar e impresas en tinta negra en una hoja de tamaño A4. No se permite que la misma palabra aparezca dos veces seguida en la misma columna. De esta lámina obtenemos la puntuación P (palabras leídas)
- La segunda página consiste en 100 elementos iguales ("XXXX") impresos en tinta azul, verde o roja. El mismo color no aparece seguido dos veces en la misma columna. Los colores no siguen el mismo orden que el de las palabras de la primera página. De esta lámina obtenemos la puntuación C (colores leídos)
- La tercera página consiste en las palabras de la primera página impresas en los colores de la segunda, mezclando ítems por ítems. No coincide en ningún caso el color de la tinta con el significado de la palabra.[24]. De esta lámina obtenemos la puntuación llamada PC (palabras-colores leídos).

El valor de interferencia de la prueba se calcula mediante la fórmula PC-PC'. La PC estimada (PC') se calcula mediante la fórmula:  $PC' = \frac{C \times P}{C + P}$  (Para ver más detenidamente las fórmulas o los baremos de normalidad ver anexo al final).

La encuesta de calidad de vida (PKU-QoL versión para adultos) ha sido validada al castellano [39]. En ella se miden a través de 65 preguntas la percepción subjetiva del paciente sobre el impacto que la enfermedad y su tratamiento tienen en su vida diaria. Está dividido en los siguientes dominios: Síntomas, dieta y suplementos, aspectos sociales, y sentimientos generales sobre la PKU. En él se recogen aspectos peculiares que sufren los pacientes con PKU como los síntomas (dolor de cabeza, temblor de manos, irritabilidad...), el impacto práctico, social y emocional de la PKU, la lucha con las restricciones dietéticas, el cumplimiento en la toma de los suplementos alimenticios, etc. Hay 4 versiones disponibles: La del niño, adolescente, adulto y una versión para los padres y convivientes. Las directrices europeas más recientes aconsejan que todos los pacientes completen cuestionarios de PKU-QoL al menos una vez en la infancia, la adolescencia y la edad adulta [8].

Para la corrección por dominios es imprescindible que el paciente conteste al menos un 70% de los ítems dentro del dominio a evaluar. Cumpliendo dicha premisa, el dominio se evalúa mediante la siguiente fórmula, que permite corregir los ítems en no contestados [39]:

$$\text{Puntuación del dominio} = \frac{\text{sumatorio ítems del mismo dominio}}{\text{número de ítems contestados del dominio}} * 25$$

Cuanto mayor sean las puntuaciones de cada dominio, peor será la calidad de vida. Siendo 0 una calidad de vida plena, y 100 la máxima afectación posible.

### 3.3 Análisis estadístico

Los resultados se expresaron mediante estadísticos de tendencia central como la media, y la desviación estándar, junto con el rango y en algunos casos la mediana. Además, se muestran los valores absolutos y las frecuencias de nuestra muestra.

Los datos fueron interpretados usando el programa informático SPSS versión 25. Se utilizó el test de shapiro-wilk para averiguar si las variables seguían una distribución normal, dado que presentamos menos de 50 casos.

Se utilizó también la prueba no paramétrica U Mann Whitney para contrastar las diferencias entre las medias de Phe y los resultados de los test neurocognitivos. Así como la correlación de Pearson para correlacionar las puntuaciones totales de los test PKU-QoL con la Phe media anual.

### 3.4 Aspectos éticos

Todos los procedimientos y evaluaciones a las que fueron sometidos los pacientes forman parte de la práctica clínica habitual y son necesarios para su correcto diagnóstico y manejo terapéutico de acuerdo con las guías europeas de consenso en el tratamiento de la fenilcetonuria [8]. Ninguno se llevó a cabo con fines distintos a la práctica asistencial. En ningún caso, el alumno ha realizado intervenciones sobre pacientes o sus familiares, ni accedido a sus historias clínicas.

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 servicio gallego de salud.

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).

## 4. Resultados

### 4.1 Características generales de la población

Se estudiaron un total de 22 pacientes de los cuales 18 fueron mujeres (81,8%) y 4 varones (18,18%) con una media de edad de  $34,18 \pm 10,86$  años (rango 20-54) que acudieron a la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

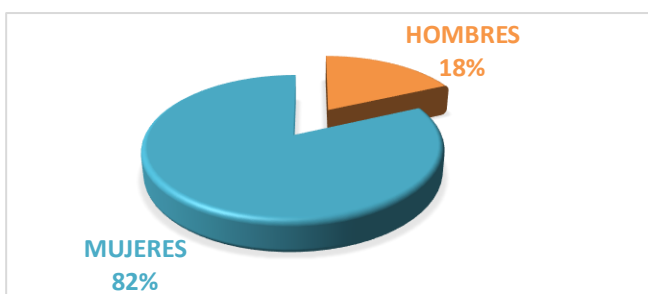


Imagen 8: Distribución porcentual de la muestra en función del género

A continuación, haremos un análisis descriptivo de las variables demográficas, antropométricas, clínicas y analíticas.

## 4.2 Variables demográficas

Como podemos ver en la tabla 1 y 2 la media de edad al diagnóstico es de 5,68. La mediana, que en este caso define mejor la tendencia central es de 0 años. El 59,1 % de la muestra fueron diagnosticados mediante el screening neonatal mientras que el restante 40,90 % fueron diagnosticados mucho más tardíamente.

También podemos apreciar que la gran mayoría de nuestra muestra presenta un fenotipo de PKU clásica, un 81,8 % frente a un 18,2% que presentan fenotipo benigno.

*Tabla 1 Variables demográficas de nuestra muestra*

Paciente	Sexo	Edad (años)	Edad al Dx (años)	Mutación	Fenotipo	Toma de saproterina
1	Mujer	20	0		clásica	no
2	Mujer	39	0	R261Q-F55fs	clásica	no
3	Hombre	26	0	E280K-IVS10	clásica	no
4	Mujer	20	0	A403V-F55fs	benigna	no
5	Mujer	54	45	pR261Q-IVS10	clásica	no
6	Mujer	20	0	IVS10-IVS10	clásica	no
7	Mujer	48	32	pR261Q	clásica	no
8	Mujer	32	0	646S-R243Q	clásica	si
9	Hombre	46	10	pR408W	clásica	no
10	Mujer	29	0	pR234X-pY356X	clásica	no
11	Mujer	36	5	646S-R252W	clásica	no
12	Mujer	37	0	R261Q-IVS10	clásica	no
13	Mujer	42	1	pR243X-248S	clásica	no
14	Hombre	37	0		clásica	no
15	Mujer	21	0	V230-Y198fs	benigna	no
16	Mujer	25	4	G46S-S303A	benigna	si
17	Mujer	42	22	A403V-F55fs	benigna	no
18	Mujer	45	4	IVS10	clásica	no
19	Mujer	23	0	R158Q-L48S	clásica	no
20	Mujer	32	0	IVS10-165T	clásica	no
21	Mujer	26	0	p244L-R261Q	clásica	si
22	Hombre	52	3		clásica	no

Tabla 2 Estadísticos de tendencia central para las variables demográficas

Variables	Media	DE	Rango	% en la muestra
<b>Edad (años)</b>	34,18	10,87	54-20	-
<b>Edad al diagnóstico (años)</b>	5,68	11,92	0-45	-
<b>Fenotipo</b>	Pku benigna	-	-	18,2 %
	Pku clásica	-	-	81,8 %
<b>Toma de saproterina</b>	No	-	-	86,4 %
	Si	-	-	13,6 %

### 4.3 Variables clínicas y antropométricas

Como podemos observar en la tabla 3 en nuestra muestra un 18,18% de pacientes presentan un IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> y una PA  $\geq 140/90$  mmHg.

Entre las mujeres un 38% presentan un perímetro abdominal  $\geq 88$  mmHg.

Tabla 3 Variables clínicas y antropométricas en nuestra muestra

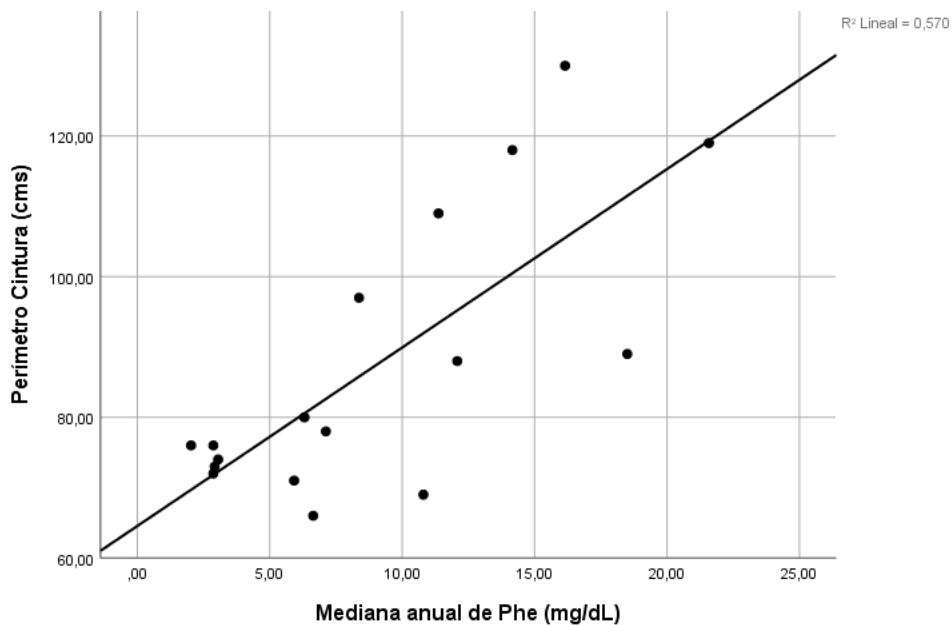
Pacientes	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Perímetro abd (cm)	PA Sistólica (mmhg)	PA Diastólica (mmHg)	FC (lpm)
1	40,22	109	123	79	60
2	21,76		118	69	73
3	25,38		135	82	64
4	24,09	74	139	72	66
5	39,54	119	162	95	74
6	26,96	88	100	72	92
7	42,44	130	147	103	91
8	24,7		164	91	88
9	27,81	97	146	96	76
10	21,22	72	135	71	71
11	18,36	66	107	56	74
12	19,82		113	74	
13	21,62	80	118	78	70
14	20,42		127	83	69
15	28,6	76	133	71	96
16	27,59	73	121	78	
17	25,51	76	140	79	77
18	39,86	118	133	86	
19	22,39	69	120	68	94
20	24,08	78	105	75	76
21	23,13	71	136	88	86
22	26,92	89	138	87	64

*Tabla 4 Estadísticos de tendencia central para las variables antropométricas*

Variables	Media	DE	Rango
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,93	7,11	18,36-42,44
<b>Perímetro abd (cm)</b>	87,32	19,99	66-130
<b>PA Sistólica (mmHg)</b>	130	16,82	100-164
<b>PA Diastólica (mmHg)</b>	79,68	10,89	56-103
<b>FC (lpm)</b>	76,89	11,07	60-96

Se ha detectado además una correlación lineal entre el grado de control de Phe y el perímetro abdominal. Es decir, pacientes con Phe medias más elevadas, presentan perímetros abdominales mayores.

*Gráfico 1 Dispersión de valores de perímetro de cintura en función del control anual de Phe*



#### 4.4 Variables analíticas

En la tabla 5 vemos que la gran mayoría de nuestra muestra presenta un buen control de los parámetros analíticos descritos salvo, un 76,5% que tiene una Phe media anual mayor a 6mg/dl, un 11,1% que tiene el LDL > 130 mg/dl, y un 9,1% que tienen el ácido fólico < 6 nmol/L.

Tabla 5 variables analíticas de nuestra muestra

Paciente	Phe media anual (mg/dl)	Homocisteína (μmol/L)	Zinc (mg/dl)	Selenio (μg/L)	B12 (Pg/ml)	Ácido fólico (ng/ml)	Glucosa (mg/dl)	LDL (mg/dl)
1	11,37	6	94	94	732	15,1	80	69
2	16,55	9	85	71	1013	13,7	80	80
3	11,32	7	100	56	738	22,1	71	57
4	3,05				272	6,9	71	85
5	21,58	8	97	93	521	37,4	115	121
6	12,08	4	90	67	661	12,1	76	76
7	16,15	7	102	65	401	10,2	89	155
8	6,13	12	79	52	330	7,9	81	136
9	8,37	10	83	73	1131	40,7	81	99
10	2,87		116	69	973	39,7		78
11	6,64	5	93	79	821	29,5	86	70
12	10,9	6	80	70	804	18,9	75	68
13	6,31	9	70	100	337	17,9	78	
14	15,08	9	97	80	524	17,5	79	90
15	2,87	8	83	67	454	4,6	79	110
16	2,92	6			342	9	77	114
17	2,03				544	7	76	69
18	14,16	15	67	49	334	5,2	81	108
19	10,8		97		589	77,5	81	76
20	7,12		67		559	30,3	72	
21	5,92	7		51	492	21	85	
22	18,5	16	94	76	243	9,5	79	

Tabla 6 Estadísticos centrales para las variables analíticas

Variables	Media	DE	Rango
<b>Phe media anual (mg/dl)</b>	9,67	5,64	2,03-21,58
<b>Homocisteína (μmol/L)</b>	8,47	3,28	4-16
<b>Zinc (mg/dl)</b>	88,56	12,99	67-116
<b>Selenio (μg/L)</b>	71,29	14,94	49-100
<b>B12 (Pg/ml)</b>	582,50	250,67	243-1131
<b>Ac. Fólico (Pg/ml)</b>	20,623	16,94	4,6-77,5
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	80,57	9,12	71-115
<b>LDL (mg/dl)</b>	92,28	26,69	57-155

#### 4.5 Valoración neurocognitiva

En la tabla 7 podemos observar cómo el 66,7 % de los pacientes con deterioro en el TM A tiene una Phe el día del test mayor a 6 mg/dl. En el TM B el 100% de los pacientes clasificados con dudoso deterioro tenían una Phe el día del test superior a 6mg/dl.

Si comparamos con la Phe media anual, el 85,7% de los pacientes con deterioro en el TM A tienen una Phe mayor a 6 mg/dl. En el TM B el 75% de los pacientes clasificados con deterioro tienen Phe mayor a 6 mg/dl.

El 88,9 % de los pacientes con una interferencia mayor a 0 (es decir, mayor resistencia a la interferencia) tiene una Phe el día del test mayor a 6. Si lo miramos desde el punto de vista de los fenotipos, y analizamos las diferencias de las medias de la interferencia, vemos que, los PKU benignos tienen una media de interferencia de -0,595 (DE 8,75), mientras que los PKU clásicos tienen una media de 4,49 (DE 5,54).

De forma global podría decirse que nuestros pacientes tienen todas las puntuaciones bajas en el test de Stroop. El 86,66% de los pacientes leen menos de 108 palabras (considerado normal leer 108 o más entre los 15-45 años). El 100% de la muestra lee menos de 80,4 colores (considerado normal leer 80,4 o más).

*Tabla 7 Resultados de la valoración neurocognitiva en nuestra muestra*

Paciente	TEST SCWT					TM		Phe test (mg/dl)
	P	C	PC	PC´	Inter.	A	B	
<b>1</b>	85	55	31	33,39	-2,39	normal bajo	normal bajo	11
<b>2</b>	101	60	41	37,64	3,36	Deterioro	dudoso deterioro	15,8
<b>3</b>	84	50	35	31,34	3,66	dudoso deterioro	normal bajo	18,5
<b>4</b>	127	73	41	46,36	-5,36	Normal alto	Normal alto	2,9
<b>5</b>	68	45	25	27,08	-2,08	Deterioro	deterioro	
<b>6</b>	107	72	56	43,04	12,96	Normal alto	Normal alto	18,3
<b>7</b>	68	60	40	31,88	8,12	dudoso deterioro	Normal	19,17
<b>8</b>	106	36	53	26,87	26,13	Normal alto	normal bajo	6,13
<b>9</b>	50	59	37	27,06	9,94	Deterioro	deterioro	4,7
<b>10</b>	60	51	22	27,57	-5,57	Deterioro	deterioro	1,7
<b>11</b>	63	50	36	27,88	8,12	Deterioro	dudoso deterioro	6,7
<b>12</b>	77	59	41	33,4	7,6	normal bajo	normal bajo	11,6
<b>13</b>	101	70	44	41,35	2,65	normal	normal bajo	6,45
<b>14</b>	94	63	36	37,72	-1,72	Deterioro	dudoso deterioro	15,8
<b>15</b>	111	74	50	44,4	5,6	dudoso deterioro	normal bajo	
<b>16</b>	98	78	46	43,43	2,57	Normal alto	Normal	

## Valoración neurocognitiva en pacientes con fenilcetonuria

<b>17</b>	97	63	33	38,19	-5,19	dudoso deterioro	normal bajo	1,98
<b>18</b>	112	67	34	41,92	-7,92	dudoso deterioro	deterioro	15
<b>19</b>						normal bajo	normal bajo	
<b>20</b>						Deterioro	dudoso deterioro	7,2
<b>21</b>						dudoso deterioro	normal bajo	8,1
<b>22</b>						normal	Normal	

\*Test ST: Test de Stroop, P: palabras leídas 1ª lámina, C: colores leídos 2ª lámina, PC: palabras-colores leídas en la 3ª lámina. PC': Palabras-colores teóricas estimadas en base a la fórmula (ver anexo), Inter: valor de la interferencia en base a la fórmula (PC-PC'). TM: Trail Making test, A: primera parte del test, B: segunda parte del test.

Tabla 8 Estadísticos de tendencia central para los test neurocognitivos

Variables	Media	DE	Rango	Mediana
<b>TMA</b>	1,45	1,5	-1 / 3	2
<b>TMB</b>	1,23	1,19	-1 / 3	1
<b>Palabras</b>	89,39	21,19	50 / 127	95,50
<b>Colores</b>	60,28	11,14	36 / 78	60
<b>Palabras-colores</b>	38,94	8,88	22 / 56	38,50
<b>Interferencia</b>	3,36	8,29	-7,92 / 26,13	3,01
<b>Phe día test (mg/dl)</b>	10,06	6,03	1,70 / 19,17	8,1

\*El test Trail Making clasifica a los pacientes como normal alto (-1), Normal (0), Normal bajo (1), dudoso deterioro (2), o deterioro (3)

Según la mediana nuestros pacientes oscilan en el TMA entorno a dudoso deterioro, y en el TMB entorno a normal bajo.

### 4.6 Descripción de las lesiones en RMN cerebral

Si analizamos la tabla 9 observamos que el 81,8 % de los pacientes con RMN presentan algún tipo de lesión en la RMN cerebral. Y la localización más frecuente es la zona periventricular. El 18,18 % de los pacientes con RMN presentan una ligera atrofia cortical y un 9,09% de los pacientes presentan atrofia subcortical. Siendo en estos casos la Phe, tanto cercana a la RMN como media anual, mayor de 12mg/dl. El 18,18 % de pacientes restantes sin ninguna lesión cerebral en la resonancia tiene una Phe, tanto cercana a la RMN como media anual, inferior a 6mg/dl.

Tabla 9 Descripción de las lesiones en RMN cerebral en nuestra muestra

Paciente	periV	Atrofia Cortical	Atrofia Subcortical	Phe RMN (mg/dl)	Phe media anual (mg/dl)
1	Si	No	No	11	11,37
2	Si	Si	No	15,8	16,55
7	Si	Si	No	14,8	16,15
9	Si	No	No	8,1	8,37
10	Si	No	No	4,4	2,87
12	Si	No	No	10,5	10,9
14	Si	No	Si	12,2	15,08
17	No	No	No		2,03
19	Si	No	No	9,9	10,8
21	No	No	No	5,4	5,92
22	Si	No	No	17,6	18,5

*\*PeriV: lesión periventricular, Phe RMN: fenilalanina más cercana al día de la resonancia*

#### 4.7 Calidad de vida en PKU

En la tabla 10 vemos un resumen de la encuesta de calidad de vida PKU-QOL realizada por 18 pacientes, siendo un 83,3% mujeres y un 16,7% hombres. Con una edad que abarca un rango de 20-54 años. La media de Phe el día del test fue de 10,38 DE 6,38, rango 1,70-19,17

Entre los síntomas más frecuentes se encuentra: los cambios repentinos de humor, un 66,7% afirma haber tenido cambios en la última semana, el cansancio, hasta un 55,6% afirma haber estado cansado en la última semana, la ansiedad, el 55,6% ha sentido nerviosismo en la última semana. Los síntomas menos frecuentes han sido el dolor de estómago, el 77,8% nunca los ha tenido en la última semana, y el temblor de manos, el 72,2% nunca los ha tenido en la última semana.

Si pasamos a comentar aspectos de como llevan las restricciones en la dieta, hasta el 78,5 % de los pacientes dice haberse saltado la dieta al menos alguna vez en la última semana, y haber tenido tentativas de comer cosas que no formaban parte de ella. El 50% reconoce que salir a comer fuera les resulta difícil debido a las limitaciones de la dieta. En general el cumplimiento de los suplementos es bueno, y no les limita tanto a la hora de salir a comer fuera. El 53,8% de la muestra afirma tomar los suplementos de aminoácidos siempre, el 46,2 % restante lo deja 1 o 2 veces a la semana.

En cuanto al impacto de la PKU en las relaciones sociales, el 53,8% dicen que la PKU los limita a la hora de concentrarse en el trabajo. Hasta un 53,9% tienen limitaciones para viajar debido a tener que llevar comida especial para PKU en sus viajes. Un 44,4% afirma que les resulta difícil cocinar para otras personas cosas que ellos no pueden comer. Y el 84,6% afirma que la enfermedad no influye negativamente en su relación de pareja.

Por último, sobre el sentimiento general acerca de la PKU, el 85,7% se siente culpable después de comer algo que no debía, el 82,4% afirma sentir preocupación por

los niveles de Phe y el 80% manifiesta claramente preocupación de como los niveles de Phe durante el embarazo pueden afectar a sus hijos en un futuro. La salud propia parece importar algo menos, el 67,7% reconoce que le preocupa como los niveles pueden afectar a su salud en un futuro. En cuanto a cuestiones de economía, el 55,5% manifiesta que la PKU impacta negativamente en su economía, puesto que los productos libres en Phe son caros. Debido al desconocimiento de esta enfermedad en la población general, el 66,7% de los encuestados dice que les resulta pesado tener que explicar constantemente en que consiste su enfermedad a otras personas, y el 61,2% cree no tener información suficiente sobre su enfermedad o tratamiento.

*Tabla 10 Estadísticos de tendencia central de los resultados de la encuesta PKUQOL*

<b>Dominios</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Síntomas</b>	23,53	12,08	0 (nada)	100 (muy a menudo)
<b>Seguimiento dieta y toma suplementos</b>	28,80	11,26	0 (Siempre)	100 (Nunca)
<b>Aspectos sociales de la PKU</b>	40,38	8,83	0 (ninguna afectación)	100 (Mucha afectación)
<b>Como se sienten en general PKU</b>	43,93	12,14	0 (Sin afectación)	100 (Mucha afectación)

En la siguiente tabla podemos apreciar la puntuación pormenorizada de cada paciente según el dominio:

*Tabla 11 Descripción de los resultados del test en la muestra*

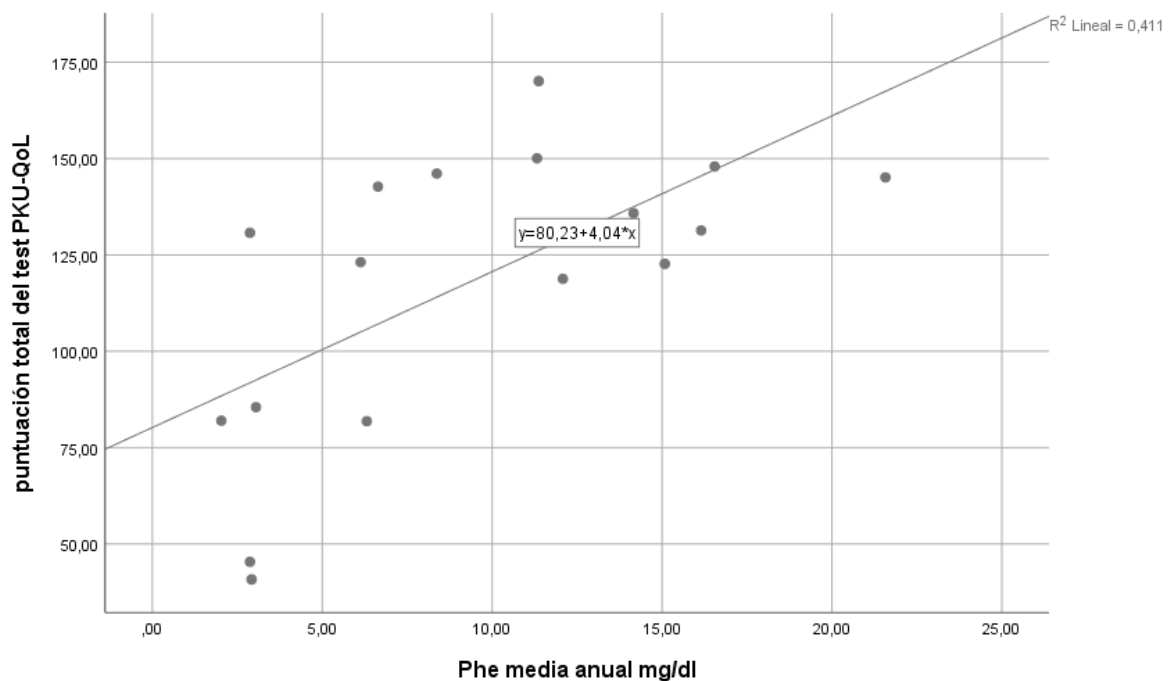
<b>Paciente</b>	<b>Dominio síntomas</b>	<b>Dominio dieta y suplementos</b>	<b>Dominio aspectos sociales</b>	<b>Dominio sentimientos generales PKU</b>
<b>1</b>	38,04	44,56	50	37,5
<b>2</b>	19,5	32,61	50	45,83
<b>3</b>	32,5	21,64	50	45,83
<b>4</b>	29,25	*	*	56,25
<b>5</b>	32,5	18,18	45,83	48,61
<b>6</b>	17,39	25	41,67	55,88
<b>7</b>	23,91	31,81	40,91	34,72
<b>8</b>	11,96	*	46,43	64,71
<b>9</b>	23,91	34,04	42,5	45,59
<b>10</b>	35,87	18,48	33,33	43,06
<b>11</b>	11,96	40,48	27,78	62,5
<b>12</b>	20,65	18,18	45,45	48,53
<b>13</b>	5,43	18,48	30	27,94
<b>14</b>	15,22	51,14	22,5	33,82
<b>15</b>	14,13	*	*	31,25

<b>16</b>	14,13	*	*	26,67
<b>17</b>	55,43	*	*	26,56
<b>18</b>	21,74	19,64	38,89	55,55

Los datos aquí presentes han sido corregidos mediante la fórmula (ver apartado 3.2) \*Dominios de pacientes que no se pueden calcular debido a que no contestan al menos un 70% de los ítems dentro del dominio evaluado

Se analizó por medio de la correlación de Pearson las puntuaciones totales del test PKU-QoL en función de la Phe media anual, encontrándose una correlación de 0,641 significativa bilateral en el nivel 0,01. También se analizó en función de la Phe del día del test, pero esta resultó no significativa.

Gráfico 2 Dispersión de valores de la puntuación total del test PKU-QoL en función de la Phe media anual.



Como podemos observar en el gráfico 2 a mayor puntuación en el test de calidad de vida, mayores son los niveles de Phe media anual.

Si clasificamos a los pacientes según su fenotipo, los benignos tienen una puntuación total media en la encuesta de calidad de vida de 63,42 DE 23,59 frente a los clásicos con una puntuación media de 134,23 DE 20,23.

## 5. Discusión

### 5.1 Hallazgos del estudio

En nuestra muestra hay una clara mayor proporción de pacientes PKU clásicos frente a fenotipos benignos, más concretamente, un 80% de nuestra muestra es PKU clásica. Esta proporción se parece más a países del norte de Europa que a la propia población española, donde la mayoría de los pacientes son hiperfenilalaninemia leve. [3,28]

Siendo el objetivo de este estudio esclarecer la importancia de los controles de Phe en la edad adulta nos preguntamos si existen más alteración en las pruebas neurocognitivas TM en pacientes con un peor control de la Phe, tanto el día del test como en el último año. Los resultados observados muestran una mayor frecuencia de deterioro cuando la Phe es mayor a 6 mg/dl, siendo la media anual la que parece explicar mejor los resultados, aunque sin discrepar en gran medida con la Phe el día del test. Este aspecto es muy debatido en la literatura científica, pues existen estudios que encuentran correlación entre los test y los niveles de Phe [29, 30] y otros que no [31], si bien es cierto que la mayoría centrar sus estudios en otras funciones diferentes a las encontradas en nuestro estudio, y con test muy distintos, prestando especialmente importancia en el coeficiente intelectual.

En cuanto al test de Stroop, un porcentaje muy alto de pacientes con Phe mayor a 6 mg/dl tienen una interferencia positiva, frente a pacientes con Phe menores a 6 mg/dl o fenotipos más benignos de la enfermedad, cuya interferencia media es negativa. Como ya explicamos con anterioridad, los sujetos con puntuación superior a cero tienen una alta resistencia a la interferencia. Aunque esta puntuación no es muy significativa a efectos de diagnosticar disfunciones cerebrales orgánicas, sí lo es como instrumento de investigación sobre creatividad y estilos cognitivos [24]. Los resultados obtenidos respecto de la interferencia son apoyados por un estudio llevado a cabo en la universidad de Valladolid donde obtienen interferencias claramente superiores en pacientes con mal control de la Phe [28]. Debemos tener en cuenta que existe la posibilidad de un sesgo en la interpretación del valor de interferencia si los sujetos participantes en el estudio tienen poca experiencia lectora, puesto que sería normal que ofrecieran mayor resistencia a la interferencia en estos casos.

Por otro lado, el hecho de que todas las puntuaciones netas de cada lámina sean inferiores a la media, puede sugerir una alteración cerebral de tipo difuso, lo que nos lleva necesariamente a analizar las resonancias magnéticas de nuestros pacientes.

Centrando el análisis en las RMN cerebrales, observamos que más del 80% presentan alguna lesión, especialmente de tipo periventricular, muy en consonancia con los niveles de Phe que son mayores a 12 mg/dl en la mayoría de los pacientes con alteraciones de la señal en RMN, estos datos son apoyados ampliamente en la literatura

científica [32,33]. La hiperintensidad focal o generalizada de sustancia blanca periventricular (en secuencias ponderadas en T2) es una característica de las RMN constante en PKU detectado generalmente en sujetos mayores de 10 años [15]. Sin embargo, no se ha conseguido demostrar si estas lesiones tienen o no repercusiones clínicas [15,33,34]. En nuestra muestra encontramos que aquellos pacientes sin lesiones en la RMN el TM A los clasifica como dudoso deterioro y el TM B los clasifica como normal bajo, en el test de Stroop son los que más palabras, y más colores dicen, y su interferencia es negativa. En los pacientes con lesiones los resultados son más dispares, y los test no parecen tener la sensibilidad suficiente para predecir las lesiones, puesto que pacientes con cierta atrofia, (tanto cortical como subcortical) obtienen resultados muy distintos.

Continuando con la interpretación de los cuestionarios de calidad de vida, aquellos pacientes con un fenotipo clásico de la enfermedad tienen una puntuación total media de mayor que los fenotipos benignos. Además, Phe medias anuales más altas se correlacionan con puntuaciones totales más altas en los test de calidad de vida. Sin embargo, no se encontró significación utilizando la Phe el día del test. Estos resultados son acordes a los esperables, ya que aquellos pacientes con un fenotipo más grave tienen más síntomas, peores relaciones laborales, más problemas en la atención...en definitiva una peor calidad de vida. Y teniendo en cuenta que el test PKU-QoL valora la calidad de vida de forma global en muchos ítems, parece lógico pensar que la Phe que más explica los resultados no será la del propio día del test, sino la media del último año.

A pesar de que en nuestra muestra la calidad de vida parece no estar muy afectada de forma global, debemos tener en cuenta que a menor edad mayor es la afectación, especialmente del módulo general, y emocional. [35, 36, 37] Y dado que nuestra muestra trata con pacientes adultos, es posible que hayan asumido como normales ciertas limitaciones causadas por su enfermedad. Un estudio Italiano del 2010 en el que se propone como objetivo indagar acerca de la experiencia de la enfermedad en pacientes PKU, y sus diferencias según las edades, muestra que a medida que se hacen mayores su resignación o aceptación de su enfermedad es mayor, la vergüenza de comer en presencia de otros, así como la toma de suplementos, disminuye a medida que avanza la edad, de ahí que nuestros pacientes puntúen con mejor calidad de vida que si los comparásemos con población adolescente o infantil. [38]

## 5.2 Limitaciones y Fortalezas

Entre las limitaciones más destables se encuentra en primer lugar, el escaso número de pacientes de la muestra, debido a la rareza de la enfermedad, una restricción importante impuesta a la investigación es la disponibilidad de los participantes, lo que reduce el poder de las pruebas estadísticas al realizar investigaciones neuropsicológicas. Además, debemos tener en cuenta como un potencial sesgo el hecho de que los pacientes con más deterioro no tienen RMN dado que requerirían sedación para realizarla.

Otra gran limitación de este estudio es la imposibilidad de conseguir una batería de pruebas neuropsicológicas más amplia, que nos permita detectar alteraciones cognitivas más sutiles, y abordar más funciones superiores que podrían estar alteradas en pacientes PKU.

Entre las fortalezas del estudio cabe mencionar que es de los pocos estudios que recoge en una misma muestra pruebas neurocognitivas, RMN cerebral, analíticas con los valores de Phe del último año, y encuestas de calidad de vida. Lo que nos permite hacer una valoración con mayor perspectiva de cada paciente, analizándolo desde distintos ángulos (imagen, función metabólica y psicológica). Así mismo, el hecho de que nuestra muestra se centre en población adulta exclusivamente es favorable a la hora de estudiar función ejecutiva, puesto que a menudo la literatura combina niños, adolescentes y adultos en un afán por aumentar el tamaño muestral, cuando el perfil cognitivo en cada grupo de edad es muy diferente, y, por tanto, difícil de comparar.

Otras fortalezas son la utilización de Phe el día de la realización de las pruebas neuropsicológicas, y la Phe más cercanas a la realización de las RMN, algo poco frecuente en la literatura. Además, incluimos como novedad con respecto a otros estudios el perfil antropométrico, y el perfil metabólico completo (LDL, glucosa, ...) y no solo los micronutrientes típicos relacionados con las carencias que estos pacientes pueden tener debido a la dieta.

## 5.3 Implicaciones clínicas

Si bien las indagaciones de este estudio son insuficientes para esclarecer cuales son las causas del deterioro de la función ejecutiva en paciente PKU adultos tratados tempranamente, o los factores de riesgo, así como cuales son las implicaciones clínicas de las alteraciones en RMN cerebral, es indiscutible que los pacientes requieren de un seguimiento neuropsicológico en la edad adulta como ya recomiendan las guías europeas de PKU, incluyendo una valoración mediante test, al menos una vez en la vida durante la etapa adulta.

Y dado que el control de la Phe no se puede descartar como principal modulador del deterioro cognitivo en pacientes PKU, consideramos imprescindible, un control metabólico estricto no solo en la etapa infantil (como es lo habitual), sino también llegada la edad adulta.

## 6. Conclusiones

La fenilcetonuria es una enfermedad que indiscutiblemente ha cambiado su pronóstico desde el desarrollo del cribado neonatal, mediante la implantación de una dieta estricta restrictiva en Phe. Sin embargo, estos pacientes no están totalmente exentos de alteraciones neuropsicológicas llegada la edad adulta como bien se ha reseñado en este trabajo.

No se ha podido demostrar que los test utilizados en este estudio (Trail Making y Test de Stroop) sean buenos predictores de lesiones cerebrales o tengan buena relación con el control metabólico.

Todavía quedan mucho camino por delante para por desarrollar test validados para PKU que permitan diagnosticar con certeza las manifestaciones subjetivas que señalan los pacientes en las encuestas de calidad de vida, en especial en el área de la función ejecutiva (atención, control inhibitorio, memoria de trabajo...), pero también en el ámbito del desarrollo social.

Este trabajo pone de manifiesto algo que cada vez está más presente en la literatura científica, y es la importancia del seguimiento en el paciente adulto con PKU.

Las futuras investigaciones se beneficiarían de estudios multicéntricos que permitan obtener tamaños muestrales amplios, con el apoyo de equipos multidisciplinares que incluyan la participación de neuropsicólogos con el fin de desarrollar baterías aptas para este tipo de pacientes.

## Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutor, el Dr. Álvaro Hermida Ameijeiras, por su exigencia, colaboración, crítica y aliento, además de haber sabido despertar mi interés por el mundo de las metabolopatías.

En segundo lugar, doy las gracias a mi cotutora, la Dra. María Luz Couce Pico por introducirme en el mundo de las enfermedades metabólicas, porque gracias a sus clases obtuve la base y la curiosidad que me han permitido desenvolverse con éxito en este trabajo.

Agradezco en especial por su apoyo incondicional e incansable entusiasmo, la colaboración de la neuropsicóloga Olalla Rodríguez Giráldez, por la aportación de los test y manuales imprescindibles para este trabajo.

A mi compañero y amigo, Enrique Chao Villar, porque sin en él esto habría sido mucho más duro, porque no importa el viaje sino la compañía.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a Rocío Prado Álvarez, compañera sentimental, por sus valiosos comentarios y opiniones en la traducción al gallego del resumen del presente trabajo, pero sobre todo por creer en mí, por darme ánimos cuando más los necesitaba, por estar ahí siempre, gracias.

## 7.Anexo

Tabla de baremos para el TMA [23]

PARTE A

D E 2 0 A 3 9 A Ñ O S					
	NORMAL ALTO	NORMAL	NORMAL BAJO	DUDOSO DE DETERIORO	DETERIORO
SEGUNDOS	21" - 26 "	27" - 32"	33" - 42"	43" - 50"	> 50"
PERCENTIL	99 - 75	74 - 50	49 - 25	24 - 10	< 10
TIEMPO PACIENTE					

D E 4 0 A 4 9 A Ñ O S					
	NORMAL ALTO	NORMAL	NORMAL BAJO	DUDOSO DE DETERIORO	DETERIORO
SEGUNDOS	22" - 28 "	29" - 34"	35" - 45"	46" - 59"	> 59"
PERCENTIL	99 - 75	74 - 50	49 - 25	24 - 10	< 10
TIEMPO PACIENTE					

D E 5 0 A 5 9 A Ñ O S					
	NORMAL ALTO	NORMAL	NORMAL BAJO	DUDOSO DE DETERIORO	DETERIORO
SEGUNDOS	25 " - 29 "	30" - 38"	39" - 49"	50" - 1' 07"	> 1' 07"
PERCENTIL	99 - 75	74 - 50	49 - 25	24 - 10	< 10
TIEMPO PACIENTE					

Tabla de baremos para TMB [23]

PARTE B

D E 2 0 A 3 9 A Ñ O S					
	NORMAL ALTO	NORMAL	NORMAL BAJO	DUDOSO DE DETERIORO	DETERIORO
SEGUNDOS	45" - 55 "	56" - 1' 09"	1' 10" - 1' 34"	1' 35" - 2' 09"	> 2' 09"
PERCENTIL	99 - 75	74 - 50	49 - 25	24 - 10	< 10
TIEMPO PACIENTE					

D E 4 0 A 4 9 A Ñ O S					
	NORMAL ALTO	NORMAL	NORMAL BAJO	DUDOSO DE DETERIORO	DETERIORO
SEGUNDOS	49" - 57 "	58" - 1' 18"	1' 19" - 1' 40"	1' 41" - 2' 31"	> 2' 31"
PERCENTIL	99 - 75	74 - 50	49 - 25	24 - 10	< 10
TIEMPO PACIENTE					

D E 5 0 A 5 9 A Ñ O S					
	NORMAL ALTO	NORMAL	NORMAL BAJO	DUDOSO DE DETERIORO	DETERIORO
SEGUNDOS	55" - 1' 15 "	1' 16" - 1' 38"	1' 39" - 2' 15"	2' 16" - 2' 57"	> 2' 57"
PERCENTIL	99 - 75	74 - 50	49 - 25	24 - 10	< 10
TIEMPO PACIENTE					

## CÁLCULO DE LA PUNTUACIÓN DE INTERFERENCIA [24]

Para determinar la puntuación de interferencia pura se debe calcular la diferencia entre la PC y la PC' (PC estimada). Cuanto mayor es la puntuación resultante, menos susceptible a interferencia es el sujeto, por lo que la variable podría definirse como "resistencia a la interferencia".

La fórmula para calcular la PC estimada (PC') es la siguiente:

$$PC' = \frac{C \times P}{C + P}$$

y la interferencia es igual a:

$$PC - PC' = PC - \frac{C \times P}{C + P}$$

La PC estimada (PC') debe obtenerse con esta fórmula en todos los casos.

### ORIGEN DE LA FÓRMULA

La fórmula deriva de suponer que la forma más sencilla de realizar la página PC es leer primero la palabra y después nombrar el color. Así, el tiempo necesario para resolver un elemento en la tercera página sería la suma del tiempo de leer una palabra más el tiempo de nombrar un color. El tiempo de leer una palabra es 45 segundos dividido por la puntuación P, el número de respuestas dadas en la página 1. El tiempo de nombrar un color es, a su vez, 45/C. Así, el tiempo para un elemento de PC sería:

$$\frac{45}{P} + \frac{45}{C}$$

o lo que es lo mismo:

$$\frac{45(P+C)}{P \times C}$$

El número de ítems realizados en 45 segundos será:

$$\frac{45}{\frac{45(P+C)}{P \times C}}$$

lo que, simplificado, da:

$$\frac{1}{\frac{(P+C)}{P \times C}}$$

que es igual a:

$$\frac{(P+C)}{P \times C}$$

## 8. Bibliografía

1. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010 Oct 23;376(9750):1417-1427.
2. Følling I. The discovery of phenylketonuria. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). Supplement 1994 Dec;407:4-10.
3. Williams RA, Mamotte CDS, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *The Clinical biochemist. Reviews* 2008 Feb;29(1):31-41.
4. Bickel H. The first treatment of phenylketonuria. *European journal of pediatrics* 1996 Jul;155 Suppl 1(S1):S2-S3.
5. Guthrie R. The introduction of newborn screening for phenylketonuria. A personal history. *European journal of pediatrics* 1996 Jul;155 Suppl 1(S1):S4-S5.
6. Couce M. Cincuenta años de cribado neonatal de enfermedades congénitas en España. *Anales de Pediatría* 2019;90(4):205-206.
7. Flydal MI, Martinez A. Phenylalanine hydroxylase: Function, structure, and regulation. *IUBMB Life* 2013 Apr;65(4):341-349.
8. van Wegberg, A M J, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases* 2017 Oct 12;12(1):162.
9. Aldámiz-Echevarría L, Llarena M, Bueno MA, Dalmau J, Vitoria I, Fernández-Marmiesse A, et al. Molecular epidemiology, genotype–phenotype correlation and BH4 responsiveness in Spanish patients with phenylketonuria. *Journal of human genetics* 2016 Aug;61(8):731-744.
10. Longo, H. Trastornos hereditarios del metabolismo de aminoácidos en adultos. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. *Harrison principios de medicina interna*. Vol 2. 18ª ed. México: McGraw-Hill; 2012. pp. 3215-3218

11. Fernández-Carvajal I, Telleria JJ, Alonso M, Palencia R, Durán M, López B, et al. Autosomal recessive diseases with mental retardation. *Revista de neurologia* 2006 Jan 7;42 Suppl 1:S39-S43.
12. Bravo P, Raimann E, Cabello JF, Arias C, Peredo P, Castro G, et al. ¿Qué debe saber el pediatra de las hiperfenilalaninemias? *Revista chilena de pediatría* 2015 Jun 1;86(3):214-218.
13. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011;104:S2-S9.
14. Leuzzi V, Tosetti M, Montanaro D, Carducci C, Artiola C, Antonozzi I, et al. The pathogenesis of the white matter abnormalities in phenylketonuria. A multimodal 3.0 tesla MRI and magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study. *J Inher Metab Dis* 2007 Apr;30(2):209-216.
15. Kono K, Okano Y, Nakayama K, Hase Y, Minamikawa S, Ozawa N, et al. Diffusion-weighted MR Imaging in Patients with Phenylketonuria: Relationship between Serum Phenylalanine Levels and ADC Values in Cerebral White Matter. *Radiology* 2005 Aug;236(2):630-636.
16. 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. *Frontiers in Psychiatry* 2019 Sep 10;10.
17. Charissa A. Dyer, Ady Kendler, Thomas Philibotte, Paula Gardiner, Jonathan Cruz, Harvey L. Levy, Evidence for Central Nervous System Glial Cell Plasticity in Phenylketonuria, *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, Volume 55, Issue 7, July 1996, Pages 795–814
18. Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010;99:S3-S9.
19. DeRoche K, Welsh M. Twenty-Five Years of Research on Neurocognitive Outcomes in Early-Treated Phenylketonuria: Intelligence and Executive Function. *Developmental Neuropsychology* 2008 Jun 26;33(4):474-504.

20. van Spronsen FJ, Huijbregts SCJ, Bosch AM, Leuzzi V. Cognitive, neurophysiological, neurological and psychosocial outcomes in early-treated PKU-patients: A start toward standardized outcome measurement across development. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011;104:S45-S51.
21. Salthouse TA. What cognitive abilities are involved in trail-making performance? *Intelligence* 2011;39(4):222-232.
22. Bilder DA, Burton BK, Coon H, Leviton L, Ashworth J, Lundy BD, et al. Psychiatric symptoms in adults with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism* 2013 Mar;108(3):155-160.
23. Organizadores FT. Ficha Técnica. *Novos Estudos Jurídicos* 2013 Apr 1;18(1):1.
24. Charles J. Golden. STROOP.
25. Evers RAF, Vliet D, Spronsen FJ. Tetrahydrobiopterin treatment in phenylketonuria: A repurposing approach. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2020 Mar;43(2):189-199
26. Hennermann JB, Bühner C, Blau N, Vetter B, Mönch E. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism* 2005;86:86-90
27. Mahan KC, Gandhi MA, Anand S. Pegvaliase: a novel treatment option for adults with phenylketonuria. *Current Medical Research and Opinion* 2019 Apr 3;35(4):647-651
28. González García MB, Conde-Guzon P, Alcalde Martín C, Conde-Guzon MJ, Velasco Zúñiga R. Neuropsychological assessment among children and adolescents with phenylketonuria and hyperphenylalaninemia and its relationship with plasma phenylalanine levels. *Archivos argentinos de pediatría* 2017 Jun 1;115(3):267-273.
29. VanZutphen, Packman, Sporri, Needham, Morgan, Weisiger. Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clinical Genetics* 2007 Jul;72(1):13-18.

30. Moyle J, Fox A, Arthur M, Bynevelt M, Burnett J. Meta-Analysis of Neuropsychological Symptoms of Adolescents and Adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007 Jun;17(2):91-101.
31. Channon S, Mockler C, Lee P. Executive Functioning and Speed of Processing in Phenylketonuria. *Neuropsychology* 2005 Sep;19(5):679-686
32. Leuzzi V, Gualdi GF, Fabbrizi F, Trasimeni G, Di Biasi C, Antonozzi I. Neuroradiological (MRI) Abnormalities in Phenylketonuric Subjects: Clinical and Biochemical Correlations. *Neuropediatrics* 1993 Dec;24(6):302-306.
33. Bick U, Fahrendorf G, Ludolph AC, Vassallo P, Weglage J, Ullrich K. Disturbed myelination in patients with treated hyperphenylalaninaemia: evaluation with magnetic resonance imaging. *European journal of pediatrics* 1991 Jan;150(3):185-189.
34. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, Alani SM, Whittle D, Jenkins JPR, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *The Lancet* 1994;344(8915):87-90.
35. Jahja R, Spronsen FJ, Sonnevile L, Meere J, Bosch A, Hollak C, et al. Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2016 May 1;39(3):355-362.
36. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Koledova E, et al. 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* 2015;10(1):80.
37. Alptekin IM, Koc N, Gunduz M, Cakiroglu FP. The impact of phenylketonuria on PKU patients' quality of life: Using of the phenylketonuria-quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Clinical Nutrition ESPEN* 2018;27:79-85.
38. Vegni E, Fiori L, Riva E, Giovannini M, Moja EA. How individuals with phenylketonuria experience their illness: an age-related qualitative study. *Child: Care, Health and Development* 2010 Jul;36(4):539-548

39. Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, et al. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet journal of rare diseases* 2015;10(1):59.