

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y CALIDAD DE VIDA EN
PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE FENILCETONURIA POR DÉFICIT EN
LA ENZIMA FENILALANINA HIDROXILASA EN EXTREMADURA**

Ana María Márquez Armenteros

PROGRAMA DE DOCTORADO BIOMARCADORES DE SALUD Y
ESTADOS PATOLÓGICOS

2019



TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y CALIDAD DE VIDA EN
PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE FENILCETONURIA POR DÉFICIT EN
LA ENZIMA FENILALANINA HIDROXILASA EN EXTREMADURA**

Ana María Márquez Armenteros

PROGRAMA DE DOCTORADO BIOMARCADORES DE SALUD Y
ESTADOS PATOLÓGICOS

Con la conformidad de los directores:

D. Enrique Galán Gómez

Dña Cristina Cáceres Marzal

2019

*A mi padre, por su esfuerzo en que
alcanzara metas en la vida. Sin él,
hoy no estaría aquí.*

Agradecimientos

Llegados a este momento en que uno tiene la satisfacción de ver plasmado en esta tesis tanto trabajo, es hora de agradecer a todos los que de una u otra manera han contribuido a ello:

A todos los pacientes y sus familias por haber participado en este trabajo y por contribuir a mejorar su calidad de vida.

Al Dr. Cardesa, por haberme dejado su “legado” de pacientes y por su dedicación a ellos.

A mis directores de tesis, Cristina Cáceres y Enrique Galán, por haberme apoyado en todo momento y por las oportunidades que me han brindado.

A BioMarin, por confiar en mí y por su inestimable ayuda.

A Virginia y Carmelo, por su confianza en el proyecto, por su dedicación y amabilidad dedicadas a los pacientes.

A Ángela, María Ledesma y Malak, por su desinteresada ayuda con la “temida” estadística.

A mis amigos, por haber compartido tantas sobremesas con la “tesis” y conmigo.

A mi gran amiga Sonia Arias, por remar juntas en este barco.

A mi comunidad de seglares claretianos, por haber sido referente en mi vida en todos los momentos.

A toda mi familia y en especial a mi marido Roberto, por todo el apoyo que me han mostrado para que este proyecto saliera adelante.

Y por último a mis hijos, Sofía y Nacho, por ser el motor de mi vida.

ÍNDICE	Página
1.- INTRODUCCIÓN	11
1.1 Reseña histórica	15
1.2 Clasificación de la hiperfenilalaninemia	17
1.3 Fenotipos clínicos de la hiperfenilalaninemia	19
1.4 Genética de la Fenilcetonuria	23
1.5 Fisiopatología	25
1.6 Diagnóstico	28
1.7 Tratamiento	28
2.- JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO	47
3.- OBJETIVOS	51
4.- MATERIAL Y MÉTODOS	55
5.- RESULTADOS	69
6.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS	111
7.- LIMITACIONES AL ESTUDIO	119
8.- CONCLUSIONES	123
9.- BIBLIOGRAFÍA	127

Anexo I

Pág 149

Anexo II

Pág 151

Anexo III

Pág 155

ABREVIATURAS

aa: aminoácidos

LNAA: aminoácidos neutros de cadena larga

BH4: tetrahidrobiopterina

BRIEF-P: Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva-Versión Infantil

CARAS: Test de Percepción de Diferencias-Revisado

CBCL: "Child Behavior Checklist"

CI: coeficiente intelectual

CUMANIN: Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil

DHPR: Dihidropterina reductasa

EEG: electroencefalograma

EMA: agencia europea del medicamento

ENFEN: Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños

FDA: Agencia americana de medicamentos

FE: Funciones Ejecutivas

GMP: Glucomacropéptido

GTP: guanosina trifosfato

GTPCH: GTP ciclohidrolasa

HPA: hiperfenilalaninemia

HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia

LCR: líquido cefalorraquídeo

PAH: fenilalanina hidroxilasa

Phe: fenilalanina

PCD: Pterina-4- carbinolamina deshidratasa

PEG-PAL: fenilalanino amonio liasa conjugada con polietilenglicol

PTPS: 6- piruvoil-tetrahydropterín sintasa

PKU: fenilcetonuria

REY: Test de Copia de una Figura Compleja

RMN: resonancia magnética

SNC: sistema nervioso central

SR: sepiapterina reductasa

TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Tyr: tirosina

WIPPSI-IV: Escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria IV

WISC-IV: Escala de Inteligencia de Wechsler para niños IV

1.- INTRODUCCIÓN

1.-INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria (PKU) es un error innato del metabolismo de las proteínas, que se hereda con carácter autosómico recesivo y su frecuencia en general se estima en 1 de cada 15000 recién nacidos. La hiperfenilalaninemia es un término genérico que se otorga a un fenotipo bioquímico en el cual existe un aumento persistente de la concentración plasmática de fenilalanina (Phe) causado por trastornos de la hidroxilación hepática de este aa (1, 2).

En este sistema de hidroxilación de la Phe a Tirosina (Tyr) está implicada, fundamentalmente, la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) y la coenzima tetrahidrobiopterina (BH4), que se reduce en la reacción de hidroxilación y debe ser regenerada por otra enzima, la dihidropterina reductasa (DHPR). (Fig. 1, 2 y 3).

Cualquier defecto que interfiera en el sistema de hidroxilación (deficiencia de la actividad de la enzima fenilalanina hidroxilasa, de la biosíntesis del coenzima tetrahidrobiopterina o bien una deficiencia de la actividad de la dihidropterina reductasa) causará una hiperfenilalaninemia persistente (3). El déficit de la actividad de la enzima fenilalanina hidroxilasa supone un 98% de los casos de hiperfenilalaninemia; el 2% restante implica alteración a nivel de la biosíntesis del coenzima tetrahidrobiopterina o bien una deficiencia de la actividad de la dihidropterina reductasa.

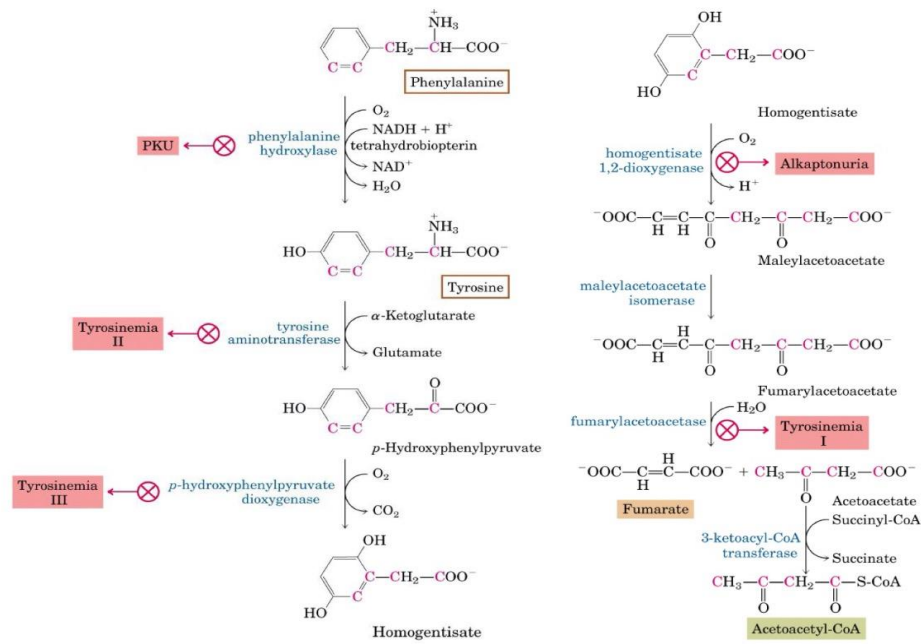


Fig. 1. Ruta metabólica de la fenilalanina y la tirosina.

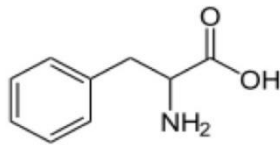


Fig. 2. Estructura química fenilalanina.

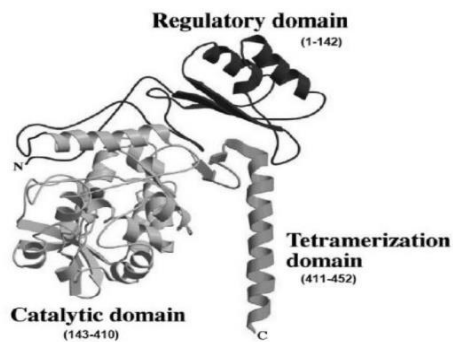
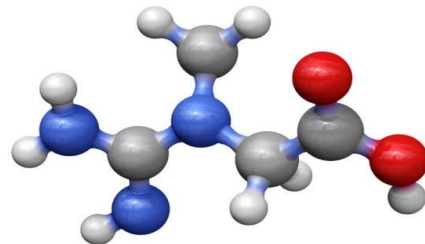


Fig.3. Estructura de la enzima Fenilalanina Hidroxilasa (PAH).

La FDA, en el año 2007, aprobó el primer fármaco para el tratamiento de la deficiencia de PAH, el clorhidrato de sapropterina. Un año después, en el 2008, es la EMA quien autoriza el uso de sapropterina para pacientes menores de 4 años de edad con deficiencia de PAH y déficit del cofactor BH4. El tratamiento para pacientes con PKU para controlar la enfermedad se basa en una dieta muy restrictiva en fenilalanina. El dihidrocloruro de sapropterina permite a los pacientes que sufren esta enfermedad mejorar el control de sus niveles de fenilalanina, al mismo tiempo que mejora su calidad de vida. Dicho fármaco reduce los niveles de fenilalanina en sangre e incrementa la tolerancia a la fenilalanina en la dieta, con lo que se reduce la necesidad de limitar su ingesta. Fue Guthrie, quién por el año 1961, creó un método de cribado de PKU para toda la población, mediante un mecanismo de inhibición bacteriana para Phe usando muestras de sangre recogidas en papel de filtro. Este método consistía en la capacidad que tenían las elevadas concentraciones de Phe en sangre para anular la capacidad inhibitoria del crecimiento bacteriano de un compuesto añadido al medio de cultivo, produciéndose un halo de crecimiento alrededor de la sangre del paciente (4). En España, los primeros programas de cribado neonatal para la PKU, se iniciaron en el año 1968 en Granada, ampliándose posteriormente la cobertura a todo el territorio nacional. En Extremadura, la implantación del programa de cribado neonatal tuvo lugar en el año 1984, detectando otras 5 enfermedades además de la PKU. En cumplimiento del Plan de Enfermedades Raras en Extremadura 2010-2014, se procedió a la ampliación del número de enfermedades a estudiar dentro del programa de cribado neonatal, incorporando 26 nuevas patologías, elevándose a 32 las enfermedades endocrino-metabólicas a cribar. La creación de estos programas de cribado neonatal, permiten realizar un diagnóstico precoz e instaurar un tratamiento de forma precoz, evitando así secuelas y mejorando el pronóstico del paciente.

En la actualidad, el cribado neonatal para PKU se realiza con muestra de sangre por punción del talón del recién nacido entre el 2^o-3^o día de vida que se analiza mediante la técnica de espectrometría de masas en tándem (MS/MS), detectándose las concentraciones plasmáticas tanto de Phe como de Tirosina, así como el índice Phe/Tyr (normal <2) (Fig.4). Un espectrómetro de masas tándem es un instrumento especializado que detecta moléculas midiendo su peso (masa). Los espectrómetros de masas miden el peso electrónicamente y presentan los resultados en la forma de espectro de masas, gráfica que muestra cada molécula específica por peso y cantidad de moléculas presentes. Mediante este método es posible detectar, con la misma gota de sangre, un gran número de enfermedades metabólicas, minimizando el coste y el tiempo en realizar el diagnóstico. En el caso en el que las concentraciones de Phe superen 120 micromol/l, el paciente es remitido al centro de referencia para la PKU, donde se realiza la confirmación del diagnóstico, así como el inicio de tratamiento. El tratamiento precoz y estricto durante la infancia es fundamental para el desarrollo del CI. Los niños tratados de forma precoz suelen presentar una evolución favorable, a pesar de lo cual, pueden manifestar una disfunción cognitiva así como trastorno por déficit de atención e hiperactividad, problemas de conducta y trastornos psicológicos. Para evitar el riesgo de problemas neurocognitivos, se recomienda iniciar tratamiento en todos aquellos pacientes cuyo nivel de Phe en sangre sea superior a 360 mmol/l. Aunque no se ha demostrado que exista un umbral para los efectos adversos de los niveles de Phe en sangre elevados, no se recomienda el tratamiento dietético en pacientes con niveles mantenidos de Phe entre 120-360 mmol/l.



Fig. 4 Detección precoz neonatal: la prueba del talón

1.1 RESEÑA HISTÓRICA FENILCETONURIA

El descubrimiento de la fenilcetonuria (PKU) se lo debemos a Asbjörn Fölling, médico, bioquímico y profesor de medicina de la Universidad de Oslo, quien en 1934 identificó y describió este trastorno metabólico en dos hermanos noruegos que presentaban retraso mental y motor. Los padres referían que ambos niños presentaban además un intenso olor corporal peculiar. Por este motivo, los padres habían contactado con varios médicos, recibiendo varios tratamientos médicos y homeopáticos, sin apreciar mejoría. Por recomendación de un compañero de trabajo, el padre de estos pacientes contactó con Fölling. Los primeros exámenes clínicos que Fölling realizó a ambos hermanos no revelaron hallazgos significativos pero sin embargo en los estudios de laboratorio de rutina para buscar cetonas, descubrió que al mezclar la orina de los niños con cloruro férrico, la orina se volvió de un color verde oscuro. Sabedor de que algunas sustancias podían producir este efecto, pidió a la madre que evitara dar a sus hijos cualquier medicamento durante una semana y le recogiera nuevas muestras de orina. Fueron necesarias múltiples determinaciones para identificar la sustancia responsable de dicho fenómeno en la orina,

que era el ácido fenilpirúvico. Sospechando que la causa del retraso mental que ambos hermanos padecían estuvieran relacionadas con el ácido fenilpirúvico en orina, decidió estudiar la presencia de dicha sustancia en la orina de otros niños con retraso mental. Reunió a 400 pacientes hospitalizados en el área de Oslo y encontró ocho casos similares, dos de los cuales eran también hermanos. Además del retraso mental, encontró que los individuos afectados compartían otros hallazgos clínicos, tales como que todos eran de piel clara, presentaban eczema, eran de complexión ancha, con hombros grandes, andaban cabizbajos y presentaban una marcha espástica. Fölling, describe a la enfermedad con el término de “*imbecilidad fenilpirúvica*”. En 1937, George Jervis utilizó el término de “*oligofrenia fenilpirúvica*”. En ese mismo año, un genetista inglés llamado Lionel Penrose, sugirió por primera vez el término de **fenilcetonuria** para describir la enfermedad. Veinte años después, la abreviatura **PKU** empezó a aparecer en las revistas científicas y ha persistido hasta ahora. Fölling, con ayuda del genetista Lous Mohr y del estudiante de Medicina Lars Ruud, consiguieron identificar 34 pacientes más de 22 familias no relacionadas. La genealogía de dichas familias evidenció el patrón de herencia autosómica recesiva de esta enfermedad. Fölling, con los resultados de sus estudios, sugirió que la presencia en orina de cantidades elevadas de ácido fenilpirúvico era consecuencia de la incapacidad para metabolizar la fenilalanina. Por ello, decidió, en colaboración con los biólogos Closs y Henriksen, medir la Phe en sangre. Encontraron una cepa bacteriana (*Proteus vulgaris*) que convierte la Phe en ácido fenilpirúvico e identificaron así la acumulación urinaria de los ácidos fenilpirúvico y fenilacético y sanguínea de Phe en los pacientes con PKU. Además descubrieron que el ácido fenilacético era el responsable del característico olor a “ratón mojado” de la enfermedad (5). En ese mismo año, 1953, Bickel demostró que la restricción de Phe en la dieta de estos pacientes, constituiría la base del tratamiento en la fenilcetonuria (6). En 1961, el Dr. Robert Guthrie desarrolló la prueba de

tamiz mediante la recolección de gotas de sangre en papel de filtro para la detección de PKU (*test de inhibición bacteriana de Guthrie*). Ésto permitió prevenir el retraso mental en pacientes fenilcetonúricos al iniciar una dieta de restricción de Phe desde el periodo neonatal, comportándose como un método de cribado neonatal (7). Lenke y Levy, en 1980, realizaron un estudio en mujeres fenilcetonúricas embarazadas, unas con tratamiento y otras no tratadas, y evidenciaron que la embriopatía por PKU materna era mucho más frecuente en los casos de mujeres PKU no tratadas (8). En 1983, Woo localizó el gen de la PAH en el cromosoma 12q24.1 (9). En la actualidad hay descritas más de 1000 mutaciones en el gen de la PAH. Existe una base de datos, creada por Scriver, que permite acceder a una información clínica, genética, de investigación y a todos los aspectos relacionados con la PKU (10, 11). En el año 1990, Smith y cols. realizaron un estudio multicéntrico donde evidenciaron que la calidad del tratamiento dietético es la condición más importante para un buen pronóstico (12). En la actualidad existen nuevas estrategias de tratamiento para los pacientes con fenilcetonuria, tanto para la forma clásica como para la forma debida a defectos en el cofactor de la tetrahidrobiopterina (sapropterina, glucomacropéptidos, aminoácidos neutros de cadena larga, fenilalanina amonioliasa, terapia génica) que permiten mantener un mejor control bioquímico, mejor calidad de vida y menores complicaciones a largo plazo (13, 2).

1.2. CLASIFICACIÓN DE LA HIPERFENILALANINEMIA

Para entender de un modo más correcto la clasificación de las hiperfenilalaninemias, es necesario conocer que existen distintas causas de la misma:

a) **Transitoria**: la observada en el neonato y en hijos de madre fenilcetonúricas.

- b) **Secundaria:** la asociada a tirosinemia hereditaria.
- c) **Adquirida:** por infecciones, inflamación, insuficiencia renal crónica, hepatopatía y tratamientos con fármacos que inhiben la actividad de la enzima dihidropterina reductasa como por ejemplo el metotrexate o los fármacos anti-folato.
- d) **Deficiencia en la síntesis de tetrahidrobiopterina (BH4) o en la actividad de la enzima dihidropterina reductasa (DHPR):** dichos defectos suelen cursar con deterioro neurológico progresivo ya que interfieren o afectan a la síntesis de otras enzimas, como la tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa, esenciales en la síntesis de neurotransmisores como las catecolaminas y la serotonina. A esta forma se le denomina hiperfenilalaninemia maligna.
- e) **Deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH):** las mutaciones en el gen que codifica dicha enzima; dan lugar a un amplio espectro clínico en función de la concentración plasmática de Phe al diagnóstico y del grado de tolerancia de Phe en la dieta. La tolerancia de Phe en la dieta se establece en función de la cantidad de Phe ingerida que es capaz de mantener niveles de dicho aminoácido (AA) dentro de los valores recomendados para la edad y el sexo (1).
- f) **Hiperfenilalaninemia debido a mutación en el gen de la DNAJC12:** ésta es una proteína encargada del plegamiento de las hidroxilasas de aminoácidos aromáticos, por lo que mutaciones a este nivel dan lugar a un mal funcionamiento de dichas enzimas. Recientemente se están describiendo pacientes con esta mutación en España, siendo el CEDEM (Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares de Cantoblanco-Madrid) el pionero en detectar casos. El perfil bioquímico de los pacientes con hiperfenilalaninemia por mutación del gen DNAJC12 es: Phe al diagnóstico con cifras 80-400 mmol/l, pterinas

en sangre normales, neurotransmisores en líquido cefalorraquídeo bajos, respondedores a tratamiento con BH4, descompensación por fiebre. Se están describiendo variantes patogénicas, variantes previsiblemente patogénicas y variantes no patogénicas asociadas al gen DNAJC12.

En función de esto, se establece la siguiente diferenciación:

Hiperfenilalaninemia (HPA): esta forma está causada por mutaciones leves del gen de la PAH, manteniendo actividad enzimática residual 10-35% de la normal. Las concentraciones plasmáticas de Phe suelen ser inferiores a 360 mmol/l. Esta forma no requiere tratamiento dietético (3).

Fenilcetonuria con fenotipo leve: las concentraciones plasmáticas de Phe al diagnóstico están entre 360 mmol/l y 600 mmol/l y la tolerancia de Phe está entre 400-600 mg/día. En estas formas, la actividad enzimática es inferior al 10% y requieren tratamiento.

Fenilcetonuria con fenotipo moderado: las concentraciones plasmáticas de Phe al diagnóstico están entre 600 mmol/l y 1.200 mmol/l y la tolerancia de Phe oscila entre 350-400 mg/día. En estas formas, la actividad enzimática es inferior al 10% y requieren tratamiento.

Fenilcetonuria clásica no tratada: las concentraciones plasmáticas de Phe al diagnóstico son superiores a 1.200 mmol/l y la tolerancia de Phe es inferior a 350 mg/día. En estas formas, la actividad enzimática es residual.

1.3. FENOTIPOS CLÍNICOS DE LA HIPERFENILALANINEMIA

1.3.1. Hiperfenilalaninemia benigna

La HPA es una forma benigna de la enfermedad, causada por un defecto enzimático parcial,

lo que determina que no precise tratamiento dietético. Los pacientes afectos de esta forma, suelen evolucionar de forma favorable y su desarrollo pondero-estatural es normal. Con respecto a la evolución neuropsicológica, los resultados de los estudios realizados hasta el momento son contradictorios, detectándose en líneas generales que las funciones cognitivas no muestran alteraciones significativas aunque en algunos de estos trabajos se haya evidenciado que algunos de estos pacientes muestran trastornos diversos tales como hiperactividad, dificultad para el aprendizaje escolar y dificultad en flexibilidad cognitiva (3, 14, 15, 16). El seguimiento de estos pacientes en los primeros años de la vida es importante, ya que, excepcionalmente, algunos casos han presentado elevación progresiva de los niveles de Phe que han requerido iniciar tratamiento (17). En las mujeres a partir de la edad fértil se recomienda realizar un control más estricto ante la posibilidad de elevación de las concentraciones plasmáticas de Phe durante el embarazo y el consiguiente riesgo de embriopatía fetal.

1.3.2. Hiperfenilalaninemia Transitoria

Esta forma suele observarse en neonatos prematuros y en hijos de madre fenilcetonúricas.

La prematuridad, asociada a la inmadurez hepática propia de este grupo de edad, es la causa de esta alteración. Los bebés con hiperfenilalaninemia transitoria pueden recibir leche materna para la alimentación. Como su propio nombre indica es transitoria y no deja secuelas.

1.3.3. Fenilcetonuria clásica no tratada

La fenilcetonuria clásica no tratada causa un amplio espectro clínico de discapacidad neurológica (3), consistente en microcefalia, conducta psicótica con hiperactividad

importante, impulsividad, conducta destructiva, autoagresión, ataques incontrolados de rabia, estereotipias e, incluso, autismo (1). Se ha descrito, en un 25% de casos, epilepsia (generalizada, Síndrome de West), y anomalías en el EEG en hasta un 70-95% de ellos.

Estos pacientes suelen manifestar unos rasgos fenotípicos especiales tales como hipopigmentación cutánea, de ojos y pelo, así como eccema y un característico olor corporal. Igualmente, pueden presentar signos de afectación extrapiramidal como temblor y síndrome parkinsoniano (18, 19, 20, 21, 22). Estos trastornos suelen observarse desde los primeros meses de la vida aunque es importante destacar que un 1-2% de los pacientes con fenilcetonuria no tratada, en la edad adulta, pueden presentar una afectación atípica, con nula o leve disminución de la capacidad intelectual. En este sentido se ha postulado que variaciones alélicas en el transportador cerebral de la Phe y otros aa pueden ser las responsables de estas diferencias interindividuales observadas (1). En los pacientes PKU, cada 4 semanas de retraso en el inicio del tratamiento, disminuye el coeficiente intelectual 4 puntos (12), lo que sugiere que el daño neurológico comienza desde el nacimiento. Existe clara evidencia de que un buen control metabólico conserva la función cognitiva, especialmente durante los primeros años de la vida (23,24). En pacientes con concentraciones de Phe > 600 mmol/l, no está indicado interrumpir el tratamiento antes de alcanzar la edad adulta (25, 26, 27). Los pacientes adultos con PKU que abandonan el tratamiento dietético, pueden experimentar complicaciones neurológicas tales como déficits en la función cognitiva, dificultad de atención, afectación del estado de ánimo, alteración en las emociones sociales y emocionales, torpeza motriz, hiperreflexia, temblor (28, 29) y pérdida de visión . Estas alteraciones mejoran o incluso pueden revertir después de reiniciar el tratamiento (30, 31, 32, 33, 34).

1.3.4. Fenilcetonuria tratada de forma precoz

En diversos estudios se confirma que el cerebro es más vulnerable a las concentraciones elevadas de Phe durante los primeros años de la vida. De tal manera se ha demostrado que, valores de Phe superiores a 360 mmol/l durante los primeros 10-12 años de la vida, pueden tener efectos negativos sobre el CI y el desarrollo de funciones ejecutivas (15, 23, 35, 36, 37, 38). El tratamiento precoz y estricto durante la infancia es fundamental para el desarrollo del CI. Los niños tratados de forma precoz suelen presentar una evolución favorable, a pesar de lo cual, pueden manifestar una leve disfunción cognitiva. En los pacientes PKU tratados de forma precoz, el CI suele ser normal pero inferior al de sus hermanos sanos o de grupos control, y muestran déficits principalmente en funciones ejecutivas (control atencional, planificación estratégica, inhibición de respuestas, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, velocidad de procesamiento, problemas de motricidad fina, dificultades visoespaciales y visoconstructivas) (12, 14, 15, 22, 39, 40, 41, 42). Diversos estudios indican que los pacientes PKU tratados de forma precoz tienen mayor riesgo de presentar trastorno por déficit de atención e hiperactividad, problemas de conducta y trastornos psicológicos (43, 44). Esto podría explicar la mayor incidencia de dificultades escolares que estos pacientes presentan, en comparación con grupos control (44, 45). En los pacientes PKU tratados precozmente, también se ha descrito la presencia de temblor, aunque con una prevalencia mucho menor que en los pacientes diagnosticados de forma tardía. Esto probablemente se deba a una disfunción del SNC (18). En la actualidad, se postulan 2 hipótesis como causa de estas alteraciones cognitivas descritas en los pacientes PKU tratados de forma precoz. La primera de estas hipótesis se basa en la disfunción del córtex prefrontal (el desarrollo anatómico y funcional del córtex prefrontal y las áreas cerebrales asociadas están íntimamente relacionadas con la adquisición de las funciones

ejecutivas) que origina la disminución de la síntesis de dopamina (14). La segunda hipótesis radica en la afectación cerebral por la pérdida de mielina, que de forma secundaria, afecta a la producción de neurotransmisores y a la capacidad de conducción axonal (46). Los efectos agudos de las concentraciones elevadas de Phe se han puesto en evidencia también con los cambios descritos en la actividad eléctrica cerebral mediante EEG (47).

1.4 GENÉTICA DE LA FENILCETONURIA

La PKU es causada por mutaciones del gen que codifica la enzima Fenilalanina hidroxilasa (PAH). La deficiencia de PAH es un trastorno autosómico recesivo. El gen PAH se encuentra en el cromosoma 12 (región q22-24). Este gen consta de 13 exones y 12 intrones, en total, cubriendo 100 kb de datos genéticos. Se han descrito más de 1000 mutaciones en el gen que codifica PAH (base de datos BIOPKU, <http://www.biopku.org/home/home.asp>). (Fig. 5)

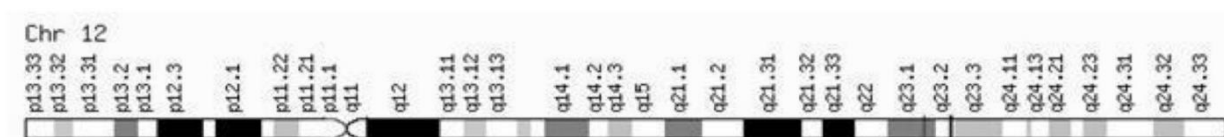


Fig. 5. Gen PAH.

La prevalencia de PKU muestra una considerable variación geográfica; en Europa se presenta en uno de cada 10 000 recién nacidos vivos, con mayor tasa en algunos países, como Irlanda y Turquía donde la incidencia de la enfermedad se estima en 1 de cada 4500 y 1 de cada 2600 respectivamente. La enzima PAH es un tetrámero en el que cada monómero consta de un dominio de regulación, un dominio catalítico (que contiene el hierro y tres moléculas de agua), el locus de unión para BH4 y un dominio de tetramerización (48).

La mayoría de las mutaciones son missense, que generan proteínas de plegamiento

defectuoso o deterioro de las funciones catalíticas. También se han descrito delecciones, duplicaciones e inserciones. Existen diferencias entre los espectros mutacionales de las distintas poblaciones y razas. Incluso las mutaciones más prevalentes, se presentan con una incidencia muy baja, de tal manera que existen pocas mutaciones recurrentes y gran número de mutaciones raras en una misma población. En Europa, en el área mediterránea, podemos observar una mayor heterogeneidad (49). La mutación más frecuente en el sur de Europa es la IVS10, cuyo origen parece proceder de la Península Itálica 1000 a.C. (50, 51). Esta mutación es la más frecuente también en Chile, Argentina y Méjico. En España, debido a las distintas colonizaciones que nos han poblado y la abundante inmigración, el espectro de mutaciones es muy amplio y, dentro del mismo país, variable según la procedencia (50).

Clasificación Fenotipo HFA	Actividad Enzimática (%)	Tolerancia	Mutación
Clásica	< 1	< 20	R243X - P281L R158Q - R408W IVS12 - IVS10
Moderada	1 - 50	20 - 25	E208K - 6348V R261A - R158Q I65T
Benigna	> 50	> 25	Y414C - F39L G46S

Tabla 1. Correlación entre el genotipo y fenotipo en las hiperfenilalaninemias.

Aunque las correlaciones entre genotipo y fenotipo son imperfectas, el genotipo es el mejor factor pronóstico disponible a nivel clínico de la intensidad de la deficiencia de PAH. Los hermanos tienden a presentar grados similares de deficiencia enzimática y de tolerancia a la Phe en la dieta. En heterocigotos compuestos, la mutación menos severa tiende a determinar la intensidad clínica de la enfermedad (52). En los últimos años se han descrito mutaciones respondedoras a la terapia con BH4 y se han realizado numerosos estudios de expresión sobre la proteína enzimática de alelos PAH mutados (53, 54, 55).

1.5 FISIOPATOLOGÍA DE LA FENILCETONURIA

Debemos de tener en cuenta que en la PKU, desde el punto de vista clínico, el daño neurológico es la afectación más importante. En este sentido, son numerosos los trabajos publicados acerca de los posibles mecanismos fisiopatológicos causantes de este daño. Todos ellos postulan que el origen de la neurotoxicidad de la hiperfenilalaninemia se debe a un origen multifactorial, en el cual se pueden ver implicados varios mecanismos tales como:

1.5.1. Toxicidad por las elevadas concentraciones cerebrales de Phe. Afectación en procesos de transporte y distribución de aminoácidos largos neutros (LNAA).

La fenilalanina y otros aminoácidos neutros, tales como la tirosina y el triptófano, comparten el mismo sistema de transportador cerebral, por lo que en situación de hiperfenilalaninemia, dicho sistema presenta alta afinidad por la Phe, dificultándose el paso de los aminoácidos neutros a través de las membranas celulares y de la barrera hematoencefálica. De esta manera, se produce un transporte preferente de la Phe a través de la barrera hematoencefálica, limitándose el paso de otros aminoácidos neutros (56, 57).

1.5.2. Deficiencia plasmática y cerebral de Tirosina. Defecto en la síntesis de neurotransmisores.

La tirosina, en los pacientes con hiperfenilalaninemia, pasa a ser un aminoácido esencial, ya que su síntesis está interferida. Las fórmulas alimentarias que se emplean en estos pacientes están suplementadas con este aminoácido, pero aun así, se conoce que existen fluctuaciones importantes en las concentraciones plasmáticas de tirosina en estos pacientes a lo largo del día (58). Por otro lado, hay que tener en cuenta que, dado que tirosina y triptófano son precursores de neurotransmisores, la síntesis de estos últimos está

afectada por la deficiencia de dichos aminoácidos. La consecuencia es una disminución en la síntesis de sustancias como la serotonina, dopamina y norepinefrina. Se ha demostrado que, debido a la menor concentración cerebral de tirosina, existe una disminución en la síntesis de dopamina en áreas prefrontales (59). Hanley y cols., en el año 1999, publicaron un trabajo en el que se postulaba la posibilidad de que las bajas concentraciones de tirosina en plasma explicaban la neurotoxicidad en la PKU (60).

1.5.3. Síntesis anómala de proteínas.

Las proteínas cerebrales son necesarias para el desarrollo y las funciones cerebrales. Se ha comprobado que en los pacientes con PKU existe una alteración en la síntesis de dichas proteínas cerebrales, siendo inversamente proporcional a los niveles de Phe en plasma (61, 62). Estudios realizados en modelo murino PAHenu2 han demostrado que la baja biodisponibilidad de los aminoácidos neutros también contribuye a un descenso en la síntesis de proteínas cerebrales (63). De la misma manera se ha podido comprobar que la síntesis de proteínas cerebrales, tales como la proteína básica de la mielina, la tirosina y triptófano hidroxilasa y la piruvato cinasa, se ven comprometidas por las concentraciones disminuidas de aminoácidos esenciales, dando lugar a una disminución de la plasticidad sináptica y del crecimiento axonal (64).

1.5.4. Defecto en la biosíntesis de colesterol.

Se ha demostrado, en modelos animales y pacientes con PKU, que la síntesis de colesterol está inhibida por las concentraciones elevadas de Phe. En el modelo murino PAHenu2 comentado anteriormente, también se demostró que existe una inhibición en la síntesis de la enzima 3-hidroximetilglutaril-CoA reductasa, enzima limitante de la síntesis del colesterol a nivel de los oligodendrocitos (65, 66).

1.5.5. Alteración de la mielinización cerebral.

Las alteraciones en la síntesis de colesterol a nivel de los oligodendrocitos observadas en los pacientes con PKU, originan una alteración de la mielinización, observándose una considerable reducción del número de axones mielinizados. La alteración en la síntesis de proteínas cerebrales también contribuye a explicar la patogénesis de las alteraciones en la sustancia blanca detectadas en estos pacientes. La pérdida de mielina da lugar a que los axones pasen a un estado inmaduro, disminuyendo, a su vez, la producción de dopamina por parte de la neurona (67).

1.5.6. Neurotoxicidad de los metabolitos de Phe.

También se ha evaluado la posibilidad del efecto neurotóxico de los metabolitos de la Phe.

El componente más tóxico parece ser el ácido fenilacético (68).

1.5.7. Estrés oxidativo.

Se han realizado diversos estudios que confirman la existencia de una alteración en el sistema antioxidante y un déficit de ubiquinona-10 en la PKU, dado que el aumento de Phe plasmática da lugar a una inhibición de enzimas antioxidantes como la catalasa y de la síntesis de ubiquinona-10 (67, 69). La ubiquinona-10 comparte los primeros pasos de su síntesis con el colesterol, por lo que la inhibición de la enzima 3-hidroximetilglutaril-Co A reductasa por elevación de Phe plasmática afecta a la biosíntesis de ambos compuestos (70). También se ha demostrado en los pacientes con PKU un defecto de selenio, cofactor de la glutatión peroxidasa, enzima del sistema antioxidante, y su relación con alteraciones en funciones atencionales (71). El aumento del estrés oxidativo en los pacientes con PKU influye en el daño neuronal observado en estos pacientes.

1.6 DIAGNÓSTICO DE LA FENILCETONURIA

Una vez establecida la sospecha diagnóstica inicial de PKU debemos confirmar el diagnóstico realizando en sangre un aminoacidograma para la determinación de concentraciones plasmáticas de aminoácidos (por HPLC o fluorimetría) y determinación de la actividad de dihidropteridina reductasa (en sangre impregnada en papel de filtro o sangre total) para descartar defecto de síntesis o reciclaje del sistema del cofactor BH₄. En orina, debe solicitarse estudio de pterinas, aminoácidos y ácidos orgánicos. Con el fin de realizar un diagnóstico diferencial de la hiperfenilalaninemia, es preciso realizar también prueba de sobrecarga oral con BH₄ (20 mg/kg), comprobando respuesta a dicho cofactor. Se considera que el paciente responde a la prueba con dicho cofactor, si las concentraciones de Phe descienden igual o más del 30% del valor basal. En los casos de alteración del metabolismo de la BH₄, se observa una normalización completa de las concentraciones de Phe antes de las 8 horas post-sobrecarga. Todas estas determinaciones deben realizarse antes de iniciar el tratamiento de restricción dietética de Phe. Dado que la enzima PAH no se expresa en fibroblastos, la actividad enzimática únicamente puede realizarse mediante estudio de biopsia hepática, por lo que en la actualidad el déficit de la enzima PAH se confirma mediante estudio molecular del gen de la PAH en una muestra de sangre. Con respecto a la detección de heterocigotos (portadores), ésta en la actualidad se realiza con la búsqueda de las mutaciones halladas en el caso índice. Es posible realizar diagnóstico prenatal, mediante estudio de mutaciones en vellosidades coriales o amniocitos.

1.7 TRATAMIENTO DE LA FENILCETONURIA

La deficiencia de PAH es uno de los errores congénitos del metabolismo más estudiado, habiéndose realizado un importante progreso en el conocimiento de la PKU y de su

tratamiento en las últimas décadas. Actualmente, los programas de cribado neonatal permiten el diagnóstico y tratamiento de forma precoz con éxito, y las posibilidades terapéuticas se han extendido ampliamente, incluyendo la intervención farmacológica. Todas estas nuevas posibilidades terapéuticas han conseguido optimizar el tratamiento, consiguiendo mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con PKU (72, 73).

Existen múltiples estudios publicados que evidencian de las repercusiones, que a nivel neurocognitivo y neuropsicológico, tiene el abandono de la dieta. Smith y cols. demostraron una disminución del coeficiente intelectual de pacientes con PKU tratados respecto de los grupos control y de los efectos negativos de la relajación de la dieta (12, 35). Por todo ello, el principal objetivo del tratamiento en la PKU es mantener un óptimo control de los niveles de Phe para garantizar un óptimo desarrollo neuropsicológico a largo plazo (2). El tratamiento de la PKU es para toda la vida y requiere los siguientes ítems:

- 1.- Diagnóstico y tratamiento precoz, a ser posible, dentro del primer mes de vida.
- 2.- Tratamiento y seguimiento durante la infancia, adolescencia y edad adulta.
- 3.- Mantener las concentraciones de Phe en sangre en rangos normales.

En la actualidad está consensuado que los niveles de Phe en sangre se mantengan en el intervalo de 120-360 mmol/l en todos los pacientes, independientemente de la edad, evitando niveles inferiores a 60 mmol/l. Las modificaciones dietéticas necesarias para mantener estos niveles óptimos de Phe en sangre, necesitan de una modificación frecuente para responder al crecimiento en las distintas etapas de la vida, a posibles procesos intercurrentes y a enfermedades asociadas. Es importante realizar una monitorización de los niveles de Phe y Tyr en sangre y asegurar que se cumplen otros requisitos nutricionales (74). El tratamiento está básicamente basado en la reducción de aportes de Phe en la dieta

y en la suplementación de fórmulas alimentarias especiales exentas de Phe. Dichas fórmulas están suplementadas en Tyr y enriquecidas en micronutrientes. El contenido en el resto de aminoácidos es similar al de la leche (75, 76). El inicio del tratamiento de la PKU debe iniciarse lo antes posible, preferiblemente en la primera semana de vida, con el objetivo de reducir los niveles de Phe en sangre a límites normales lo antes posible. Dependiendo de los niveles de Phe al diagnóstico, podemos excluir totalmente de la dieta la Phe hasta que ésta alcance niveles terapéuticos y entonces indicar dieta de restricción en Phe (77). Para evitar el riesgo de problemas neurocognitivos, se recomienda iniciar tratamiento en todos aquellos pacientes cuyo nivel de Phe en sangre sea superior a 320 mmol/l. Aunque no se ha demostrado que exista un umbral para los efectos adversos de los niveles de Phe en sangre elevados, no se recomienda el tratamiento dietético en pacientes con niveles mantenidos de Phe entre 120-360 mmol/l. En estos pacientes se debe realizar un control evolutivo en los primeros años de la vida, con el fin de comprobar que los niveles de Phe no aumentan por encima de estos valores con la diversificación alimentaria. Para comprender mejor, las numerosas posibilidades terapéuticas en la PKU, se esquematizará el tratamiento de la siguiente manera:

.- tratamiento dietético

.- tratamiento en situaciones especiales

.- tratamiento farmacológico

.- nuevas estrategias terapéuticas: glucomacropéptidos, suplementación con aa neutros, terapia enzimática, terapia con chaperonas, terapia génica.

Tratamiento dietético

Durante la lactancia, el tratamiento va a depender de los niveles de Phe en sangre, de manera que, niveles inferiores a 360 mmol/l no requieren tratamiento dietético pero sí control clínico y bioquímico. Si los niveles de Phe superan los 360 mmol/l, debemos iniciar dieta de restricción en Phe, intentando mantener la lactancia materna y complementándola con lactancia artificial en función de los niveles de Phe (78, 79). Esta pauta de alimentación se mantendrá durante los primeros 6 meses. A partir del 6º mes de vida, debemos diversificar la dieta de los lactantes con PKU, teniendo en cuenta que las recomendaciones generales son las mismas que para la población general pero de manera adaptada y controlada. Las necesidades de calorías aportadas deben estar adaptadas para cada edad, así como la proporción de macro y micronutrientes, vitaminas y oligoelementos (80, 81). Aunque haya que restringir los aportes de Phe en la dieta, debemos aportar las cantidades necesarias para mantener dentro del rango terapéutico los niveles, dependiendo de la etapa del crecimiento en la que nos encontremos y del grado de tolerancia individual. En la tabla 2 se reflejan los aportes de Phe, Tyr y proteínas en la dieta. La cantidad de Phe que se administra en la dieta podemos calcularla mediante un sistema de intercambio (un alimento se puede intercambiar por otro que contenga la misma cantidad de Phe, utilizando intercambios de 50 mg de Phe) o bien, controlando las proteínas naturales de alto y medio valor biológico.

Edad	PHE (mg/día)	TYR (mg/día)	Proteína ^a (g/kg)
Lactantes a <4 años ^b			
de 0 a <3 meses ^c	130-430	1100-1300	3-3,5
3 a <6 meses	135-400	1400-2100	3-3,5
6 a <9 meses	145-370	2500-3000	2,5-3
9 a <12 meses	135-330	2500-3000	2,5-3
1 a <4 años ^d	200-320	2800-3500	≥30
4 años a adulto ^e			
4 años a adulto	200-1100 ^e	4000-6000	120-140 % CDR según edad ^f
Embarazo/lactancia			
1 ^{er} trimestre	265-770	6000-7600	≥70
2 ^o trimestre	400-1650	6000-7600	≥70
3 ^{er} trimestre	700-2275	6000-7600	≥70
Lactancia ^h	700-2275	6000-7600	≥70

CDR, cantidad diaria recomendada; DRI, ingestas de referencia en la dieta (*dietary reference intakes*); GMDI, Genetic Metabolic Dietitians International; PAH, fenilalanina hidroxilasa; PHE, fenilalanina; PKU, fenilcetonuria; SERC, Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative.

Tabla 2. Recomendaciones de GMDI/SERC sobre ingesta de Phe, Tyr y proteínas para individuos con deficiencia de PAH

Los alimentos que contienen proteínas naturales de alto valor biológico como las carnes, pescados, legumbres, huevos, frutos secos y leche, son los que mayor cantidad de Phe contienen y deben estar muy restringidos. Las verduras y hortalizas se consideran proteínas de bajo valor biológico ya que contienen menos cantidades de Phe y, en general, son de consumo libre. Recientemente se ha demostrado que una dieta libre en frutas y verduras, con baja cantidad de Phe, no empeora el control metabólico de los pacientes con PKU (82). En la tabla 3 se detallan los alimentos clasificados en grupos.

Dada la limitación en proteínas naturales que estos pacientes deben realizar, precisan tomar las denominadas “fórmulas”, preparados especiales exentos de Phe y enriquecidos con Tyr, macronutrientes y micronutrientes. La disponibilidad de una gran gama de productos alimenticios de uso médico proporciona a los pacientes y a sus familiares muchas opciones para facilitar el cumplimiento de las restricciones en la dieta. Existen gran variedad de preparados en el mercado, que varían su contenido en gramos de proteínas/100 gramos de producto para poder adecuarlos a las necesidades propias de cada etapa de la vida y situación. También existen en la actualidad en el mercado otra categoría de alimentos disponibles para los pacientes con PKU. Estos son los alimentos de bajo contenido proteico, alimentos que proporcionan una fuente extra de calorías y sensación de saciedad. Muchos de estos productos, como productos de pastelería y pastas, se preparan con almidones de trigo y otros cereales para reducir el contenido de proteínas. Estos alimentos ayudan a aumentar la variedad de la dieta, llegando a tomar un aparente aspecto normal en la misma. Una consideración importante que debemos tener en cuenta en la alimentación de pacientes con PKU es la que hace referencia al consumo de aspartamo, edulcorante artificial usado en muchos alimentos “light”, medicamentos y golosinas. El aspartamo, por hidrólisis a nivel intestinal, libera Phe, aumentando así su concentración plasmática, por lo que suele estar prohibido en la dieta de estos pacientes.

Alimentos no permitidos (alto contenido en Phe)	Alimentos que contienen Phe en cantidad moderada (a tomar de forma controlada en cantidad y pesado)	Alimentos que contienen Phe en pequeñas cantidades (a tomar en cantidad normal, no en exceso)
<p>Carne: de todo tipo (ternera, cordero, cerdo, jamón, beicon, pollo, pato, faisán, ganso, conejo, vísceras, salchichas, carne enlatada, carne picada y cualquier producto que contenga carne).</p> <p>Pescados: de todo tipo (frescos, congelados o enlatados), incluidos los mariscos.</p> <p>Huevos: de todo tipo.</p> <p>Quesos: todos, incluidos los de untar.</p> <p>Frutos secos</p> <p>Pan, harinas, bizcochos y galletas normales</p> <p>Soja: todos los productos hechos con soja.</p> <p>Aspartamo: edulcorante artificial que contiene fenilalanina (en la composición de los alimentos y bebidas que lo contienen aparece: "edulcorante artificial", "aspartamo" o "edulcorante artificial E951").</p>	<p>Lácteos: leche, crema de leche, nata.</p> <p>Verduras, tubérculos y legumbres: patatas, batata, brócoli, coles de Bruselas, espinacas, espárragos, guisantes, maíz (en mazorca o dulce en lata).</p> <p>Cereales y arroz</p> <p>Frutas: aguacate, plátano, maracuyá (fruta de la pasión).</p>	<p>Frutas: la mayoría (fresca, en lata, cruda o en almíbar): manzanas, peras, naranjas, mandarinas, nectarinas, kiwis, piña, uvas, melocotones (no secos), albaricoques frescos o secos, fresas, frambuesas, cerezas, arándanos, higos (frescos, no secos), ciruelas, guayaba, melón, sandía, papaya, mango, lichis, pasas, limones, lima.</p> <p>Verduras: acelgas, achicoria, alcachofas, apio, ajo, calabacín, berenjena, berros, cebolla, col, coliflor, endibias, judías verdes, lechuga, pepino, puerros, pimiento, rábano, tomate, perejil y hierbas aromáticas.</p> <p>Cereales: maizena, tapioca, polvos de natillas (no los instantáneos).</p> <p>Grasas: mantequilla, margarina (no las que contengan leche), sebo, manteca, grasas vegetales y aceites.</p> <p>Bebidas: agua, agua mineral, soda, refrescos de limón, de frutas, de té, Coca-Cola®, café negro y zumos de frutas. Muchas variedades <i>light</i> de refrescos contienen aspartamo.</p> <p>Miscelánea: azúcar (blanco, moreno, glasé), glucosa, mermelada, miel, sirope, sirope de arce, esencias y colorantes (vainilla, menta, almendra, cochinilla). Sal, pimienta, vinagre, mostaza, salsa de menta, crema tártara, curry en polvo, hierbas y especias, bicarbonato, levadura en polvo, algodón de azúcar, caramelos de cristal.</p>

Tabla 3. Alimentos para la PKU.

En situaciones especiales, tales como transgresión dietética o ingesta deficitaria de calorías (ayuno prolongado, vómitos, fiebre, intervención quirúrgica programada, aumento de la actividad física), los niveles plasmáticos de Phe pueden verse descompensados (aumentados) y en ese caso las medidas a adoptar son:

- Reducir la ingesta de Phe (suspender totalmente o bajar a la mitad las proteínas naturales de alto valor biológico que el paciente venía tomando).

- Proporcionar el aporte energético necesario para evitar el catabolismo proteico.

- Aportar la ingesta de fórmula exenta de Phe, con el fin de promover la síntesis proteica.

Es muy importante considerar el **tratamiento dietético durante el embarazo**, ya que el objetivo principal es evitar la embriopatía por PKU materna. Debemos conocer que existe un gradiente transplacentario materno-fetal de Phe, de manera que los niveles de Phe en el feto son mayores que en sangre materna y, por tanto, existe mayor riesgo de afectación fetal. Para evitar la embriopatía por PKU materna, debemos planificar el embarazo (varios meses antes de la gestación) para realizar las modificaciones dietéticas necesarias que permitan mantener niveles de Phe en sangre materna inferiores a 240 mmol/l, varios meses antes de la gestación. Se aconsejan 24 controles consecutivos correctos. Las necesidades de Phe en la madre varían de forma significativa a lo largo de toda la gestación. La concentración elevada de Phe en la madre PKU gestante es especialmente dañina en el primer trimestre, debido a la inmadurez del hígado fetal para metabolizar la Phe. En el segundo y tercer trimestre, la tolerancia aumenta debido al aumento de la capacidad de metabolizar dicho aa por parte del feto (83, 84). Por otra parte, concentraciones plasmáticas de Phe demasiado bajas en la madre PKU gestante se asocian a riesgo de retraso del crecimiento intrauterino (54). Deben evitarse dietas muy restrictivas ya que una ingesta

insuficiente de proteínas y calorías puede ayudar a que se eleven los niveles de Phe en la madre. Igualmente, debemos controlar la ingesta de vitaminas y minerales, pues las fórmulas especiales diseñadas para la alimentación en la PKU pueden proporcionar un exceso de vitamina A. Por ello, es muy importante concienciar a las mujeres PKU en edad fértil de la prevención de embarazos no planificados, realizando una labor por nuestra parte de apoyo psicosocial. Es necesario recalcar también en este apartado, que la lactancia materna no está contraindicada, ya que los recién nacidos sanos pueden metabolizar perfectamente las concentraciones elevadas de Phe de la madre. La monitorización de la dieta en la PKU se realiza mediante métodos clínicos, bioquímicos y controles del estado nutricional, observando fundamentalmente signos de desnutrición proteica. Se ha comprobado que en la PKU existe un déficit de oligoelementos, minerales, especialmente selenio (85, 71, 80), carnitina (86) y ácidos grasos poliinsaturados (87). También se ha demostrado que los pacientes con PKU tienen mayor riesgo de osteopenia debido al aumento del metabolismo óseo (88), a la dieta de restricción proteica y al déficit de ácidos grasos esenciales (89). En los pacientes PKU la alteración en la mineralización ósea está presente en edades tempranas, no progresa con la edad y no está relacionado con la severidad de la enfermedad pero sí con el buen control dietético (88, 90). Por todo ello, se debe realizar de forma periódica determinación de elementos traza, oligoelementos, marcadores bioquímicos de osteopenia y densitometría ósea. El principal objetivo a conseguir en los pacientes PKU mediante un buen control metabólico y un buen cumplimiento dietético es evitar el deterioro neurocognitivo. Para ello, la realización de un cumplimiento dietético estricto y adecuado nos ofrece ventajas tan importantes como reducir la concentración de Phe, facilitar el transporte de aa neutros, no interferir en la síntesis de neurotransmisores y no producir afectación de la mielinización.

Existen múltiples factores que influyen en la adherencia al tratamiento dietético en los pacientes con PKU: régimen dietético muy estricto, necesidad de una monitorización continua, riesgo de déficits nutricionales asociados, limitaciones sociales y económicas que conllevan la realización de la dieta, dificultad de aceptación, y los beneficios poco claros y a largo plazo para el paciente. A todo lo anterior, en la actualidad, debemos añadir el aumento de casos diagnosticados de PKU en población inmigrante, con la consiguiente limitación que la barrera idiomática supone. También influyen factores psicosociales, culturales, educacionales y económicos (91, 34, 92). Las Unidades de Seguimiento de pacientes PKU establecen recomendaciones basadas en la evidencia, para optimizar el cumplimiento del tratamiento dietético, mejorando así el crecimiento de los pacientes con PKU (22). Para evaluar el cumplimiento dietético es de gran utilidad conocer los siguientes datos o parámetros: 1) Los denominados “índices de control de dieta”. Consisten en realizar un control de la concentración de Phe a lo largo de la vida o en un determinado periodo de tiempo. Los más utilizados son la reducción de valores de Phe a las medianas de cada 6 meses, el cálculo de la media de dichas medianas y la media o la mediana de los valores de Phe a lo largo de la vida (93). De esta manera también obtenemos un seguimiento evolutivo de los controles periódicos que estos pacientes realizan; 2) Las fluctuaciones de los valores de Phe; 3) El porcentaje de valores de Phe por encima de los recomendados como normales; 4) La frecuencia de envío de muestras que se considere realizar en cada paciente para cada edad y etapa de la vida (94).

Tratamiento farmacológico

La FDA, en el año 2007, aprobó el primer fármaco para el tratamiento de la deficiencia de PAH, el clorhidrato de sapropterina. Un año después, en el 2008, es la EMA quien autoriza el uso de sapropterina para pacientes menores de 4 años de edad con deficiencia de PAH

y déficit del cofactor BH4 en Europa. Sapropterina (Kuvan, BioMarin Pharmaceutical, Novato, CA) es la forma sintética del cofactor natural tetrahidrobiopterina (95, 96). (fig 6)

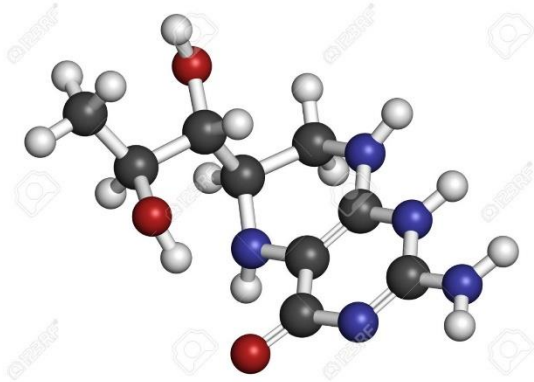


Fig. 6. Estructura molecular del fármaco Sapropterina.

Aunque algunos pacientes con PKU por déficit de PAH y cierta actividad enzimática no sean deficientes en tetrahidrobiopterina endógena, responden a la terapia con Sapropterina. El mecanismo por el que se potencia la actividad enzimática de la PAH residual no está del todo claro pero la hipótesis de que la BH4 actúe como chaperona, modificando el plegamiento y la estabilidad de la PAH, parece ser la más aceptada. Mediante este cambio en la estructura enzimática, aumenta la estabilidad de la proteína mutante. En la literatura publicada, aproximadamente el 25-50% de los pacientes con deficiencia de PAH responden a la terapia con Sapropterina (95, 97, 98, 99). En cuanto a la relación genotipo-fenotipo con respecto a la respuesta a Sapropterina, no se ha evidenciado en los trabajos hasta ahora publicados que exista una relación directa (95). Es más probable que respondan al tratamiento con Sapropterina los pacientes con déficit leve de PAH, ya que se requiere cierto nivel de proteína estable para que Sapropterina funcione. En cambio se ha objetivado respuesta en pacientes con déficit enzimático severo. Por ello, es aconsejable realizar

prueba de sobrecarga con Sapropterina en todos los pacientes con el fin de evaluar la capacidad de respuesta a la misma. Una vez se compruebe la respuesta, se administrará como tratamiento a largo plazo. La Sapropterina se presenta en comprimidos de 100 mg de dihidrocloruro de Sapropterina (cada comprimido equivale a 77 mg de Sapropterina). La dosis diaria oscila entre 5-20 mg/kg, ajustándose en función de los niveles plasmáticos de Phe definidos como adecuados a cada paciente. Durante el tratamiento con Sapropterina, es necesario realizar un control periódico de la ingesta de Phe y de proteínas totales para asegurar, además de los niveles adecuados de Phe en sangre, un equilibrio nutricional. Las dosis del fármaco iniciales pueden modificarse en función del control metabólico, debiendo establecer protocolos terapéuticos individualizados (102). En los pacientes que están ya en tratamiento dietético se puede realizar la sobrecarga combinada de Phe (100 mg/kg peso) y Sapropterina a 20 mg/kg peso, considerándose buena respuesta si las cifras de Phe descienden un 30% a las 8 horas o un 50% a las 24-48 horas de la sobrecarga (103, 104). Puede administrarse en forma de dosis única diaria o cada 12 horas, justo antes de la ingesta de alimento. En cuanto a las propiedades farmacocinéticas de la Sapropterina, ésta se absorbe después de la administración oral del comprimido disuelto y la concentración máxima en sangre se alcanza al cabo de 3-4 horas de su administración. Su absorción es mayor tras la ingesta de comida rica en grasas y calorías, presentando como media una concentración plasmática máxima alcanzada 4 o 5 horas después de la administración entre un 40 y un 85% mayor. Su metabolismo es principalmente hepático y se elimina por orina. En cuanto a los efectos adversos, en la literatura la incidencia de efectos adversos asociados al empleo de dicho fármaco es <5% (100, 101). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son cefalea, rinorrea y trastornos gastrointestinales como diarrea, vómitos y dolor abdominal. En los pacientes PKU capaces de mantener niveles normales de Phe únicamente con tratamiento dietético, el principal beneficio de la terapia

con Sapropterina es que aumenta la proteína en la dieta y la tolerancia a Phe en aquellos pacientes que responden al tratamiento (102). Esto permite el aumento de la ingesta de proteínas naturales de alto valor biológico en la dieta del paciente, hecho que como ya se ha comentado anteriormente, mejora de forma considerable la calidad de vida del paciente afecto de PKU. Esto se debe a que permite a los pacientes que responden hacer una dieta más relajada (prácticamente libre en algunos casos), sin fórmula especial, con buen control clínico y nutricional y sin efectos secundarios (102, 105, 106, 107, 108). La Sapropterina también ha demostrado tener efectos sobre el mantenimiento de cifras de Phe en sangre más estables, contribuyendo así a evitar el deterioro neurocognitivo en estos pacientes, sobre la normalización de las concentraciones de oligoelementos, vitaminas y ácidos grasos poliinsaturados, y mejorando la masa ósea (109, 110, 111). Por todo lo anteriormente expuesto, se justifica el tratamiento con Sapropterina a largo plazo.

Terapia con suplementación de aminoácidos neutros de cadena larga (LNAA)

La Phe es, junto con arginina-histidina-isoleucina-leucina-lisina-metionina-treonina-tirosina-valina, un aminoácido neutro de cadena larga y todos ellos comparten y compiten por el mismo sistema de transporte (sistema tipo-L) a nivel de las membranas celulares y de la barrera hematoencefálica (112, 113, 114, 115). La suplementación con LNAA se ha propuesto para el déficit de PAH en base a la capacidad para bloquear la captación de Phe en el intestino y la barrera hematoencefálica, dando lugar a una disminución de las concentraciones de Phe en el cerebro. Se ha estudiado la relación entre la disminución de los valores de Phe cerebrales y la mejoría en funciones ejecutivas tales como fluencia verbal y flexibilidad cognitiva (116). Son necesarios más estudios para demostrar el efecto sobre los síntomas no relacionados con las concentraciones de Phe y su seguridad a largo plazo. En mujeres PKU gestantes, no está indicado su uso debido a que los LNAA no

disminuyen de forma significativa las concentraciones de Phe como para que se considere seguro para el feto.

Tratamiento con Glucomacropéptidos (GMP)

El GMP es una proteína natural que se halla en el suero de la leche. Es un glucofosfopéptido compuesto por 64 aa y no contiene Phe en su forma pura. Es muy rico en isoleucina y treonina. Una dieta a base de GMP proporciona aproximadamente el 70% del aporte proteico a base de proteína intacta y un 30% a partir de proteína sintética (113). El GMP comercial se obtiene a partir del queso, tiene como ventajas que mejora el sabor, amplía la variedad de la dieta en pacientes con PKU y su bajo contenido en Phe. Está suplementado con otros aa como arginina, histidina, leucina, tirosina y triptófano. Posee otras ventajas tales como que es muy estable térmicamente y que presenta una adecuada solubilidad en medios ácidos. Se comercializa en la actualidad en forma de refrescos, budín, cereal, galletas, barritas energéticas y salsas para ensaladas. En un estudio longitudinal retrospectivo publicado en 2017, se evaluó el estado nutricional de los pacientes con PKU que tomaban fórmula exenta de Phe y GMP, concluyendo que la contribución parcial de GMP a la ingesta de sustitutos proteicos totales no afectó el estado nutricional en pacientes con PKU, así como que el control Phe en sangre no se vio afectado negativamente. El aumento de Tyr en sangre después de la introducción de GMP requiere un estudio adicional (117). Son necesarios, en la actualidad, más estudios que evalúen la eficacia y seguridad a largo plazo (118).

Tratamientos futuros en la Fenilcetonuria

Terapia con chaperonas

El descubrimiento de sustancias farmacológicas que actúen como chaperonas, es decir, que faciliten estabilizar y promover el plegamiento de la PAH mutada, supone una muy buena expectativa de tratamiento futuro para los pacientes con PKU (119, 120). Se están investigando en la actualidad numerosos compuestos farmacológicos que podrían actuar en este sentido.

Terapia enzimática

Esta opción terapéutica tiene como objetivo modificar el fenotipo PKU causado por un genotipo anómalo mediante la introducción de una proteína enzimática con capacidad para metabolizar la Phe. En este sentido, hay dos líneas de investigación en la actualidad:

1.- Terapia enzimática de restitución (la denominada “terapia celular dirigida”).

Esta opción podría realizarse por transplante de hígado o hepatocitos, siendo necesaria la inmunodepresión de por vida. La opción de transplante de hepatocitos derivados de células madre embrionarias o autólogas modificadas genéticamente no precisaría inmunosupresión, pero en ambos casos se precisa un estímulo activo que permita regenerarse a las células progenitoras y un crecimiento selectivo de los hepatocitos del donante sobre los nativos mutados para que el grado de “repoblación” sea el suficiente como para corregir el defecto (121, 122). Otra opción es la introducción de proteínas de fusión basadas en PAH, en las que un pequeño péptido facilita la liberación de la proteína PAH específicamente al hepatocito mediante internalización de dicha proteína. Los resultados hasta el momento actual demuestran, en modelos de ratones PKU, un descenso de las concentraciones de Phe (123).

2.- Terapia enzimática de sustitución. En el año 2013 se introdujo en ensayos clínicos, el uso de la fenilalanina amonio liasa conjugada con polietilenglicol (PEG-PAL) (124). Se trata de una enzima recombinante, la fenilalanina amonio liasa, que se obtiene de una levadura, *Rhodospirium toruloides*. Esta enzima, degrada la Phe a ácido trans-cinámico y el producto final, el ácido benzoico, se conjuga con glicina, eliminándose por orina. Es decir, metaboliza la Phe en la sangre por una ruta enzimática distinta a la PAH, y por ello, teóricamente podría ser de utilidad en cualquier paciente con PKU clásica. Se puede administrar tanto oral como subcutánea. No requiere cofactor; en cambio sí requiere de la administración de Tyr, ya que ésta no es el producto de la reacción y sigue siendo un aa esencial. Con la conjugación con polietilenglicol se ha conseguido disminuir las reacciones inmunológicas. Hasta el momento actual, los resultados de dichos ensayos clínicos ponen de manifiesto una reducción eficaz y significativa de los niveles de Phe en sangre, además revierte la hipopigmentación y mejora el crecimiento en modelos animales PKU (125, 126, 127, 128).

Terapia génica

La terapia génica en la PKU se basa en la sustitución de la secuencia de ADN mutada por un gen de tipo natural normal. Durante los últimos años se han examinado diferentes estrategias. La posibilidad de sustituir la secuencia de PAH mutada en el modelo de ratón Fah enu2 ha sido examinada mediante el empleo de diferentes técnicas de transferencia de genes. Uno de los enfoques principales se basa en la sustitución del gen mutante en la zona de expresión y acción original, es decir, en el hígado. El objetivo último de la transferencia de genes dirigidos al hígado es alcanzar la integración específica de zona dentro de la secuencia de ADN sin someter a los pacientes tratados a los riesgos de la integración de ADN inespecífica. Se han examinado varios vectores con la finalidad de integrar la secuencia de ADN de tipo natural dentro del genoma de ratones. Uno de los

intentos más satisfactorios demostró por vez primera una corrección transitoria del fenotipo de PKU en el modelo de ratones con PKU por administración intravascular de un adenovirus recombinante de replicación defectuosa, que expresaba el ADNc de la PAH murina. Posteriormente, este intento se siguió de un estudio reciente en el que se comunicó el éxito de la expresión fenotípica completa y persistente de la FAH murina. La corrección persistente se alcanzó a través del uso de un sistema de integrasa de bacteriófago para obtener la integración del genoma específico de zona. Los autores comunicaron que las concentraciones plasmáticas de Phe se redujeron de forma muy significativa, permaneciendo estable hasta la semana 20. Además de la terapia génica dirigida al hígado, se han estudiado otros objetivos para esta técnica, observando que, probablemente, podía resultar potencialmente beneficioso si el gen FAH se dirigiese eficientemente al músculo conjuntamente con dos genes esenciales para la síntesis de BH4 (GTPCH y PTPS) que expresasen las dos primeras fases enzimáticas en la vía sintética de la BH4. La adición de secuencias a partir de la vía enzimática de BH4 es esencial en este caso, dado que el músculo no contiene BH4 que pueda medirse, crucial para la actividad de FAH. No obstante, a pesar de los avances sustanciales en este ámbito, desafortunadamente la terapia génica no se considera aplicable para uso en humanos debido a problemas técnicos que todavía no se han podido resolver (129).

2.- JUSTIFICACIÓN

2.- JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La PKU no tratada puede dar lugar a secuelas neurológicas graves tales como retraso mental, convulsiones, microcefalia, sordera neurosensorial, bajo peso al nacer, retraso del crecimiento, trastornos del aprendizaje y de conducta, entre otras.

En ausencia de un tratamiento instaurado de forma precoz, las secuelas pueden llegar a ser irreversibles. Clásicamente existía una creencia generalizada de que los pacientes PKU con un buen control metabólico presentaban un desarrollo neurocognitivo y CI normales. En la actualidad existen datos publicados acerca de que el resultado del desarrollo cognitivo, de un paciente adulto PKU tratado de forma precoz, no es estable y que existe una variabilidad inter e intraindividual que no puede ser predicha por los biomarcadores de la enfermedad (130). En las últimas décadas se han producido avances importantes en cuanto al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas, entre ellas la PKU. Esta enfermedad precisa realizar un tratamiento dietético muy estricto de por vida, hecho que conlleva un difícil cumplimiento terapéutico por parte de estos pacientes. El tratamiento con Sapropterina supone una alternativa terapéutica que permite mejorar la adherencia a la dieta y, por tanto, mejorar el control metabólico de la PKU. En Extremadura no existen estudios hasta la fecha que revelen datos acerca del beneficio del tratamiento con Sapropterina en pacientes con PKU. Dado que, desde la implantación del cribado neonatal, se han podido evitar las secuelas neurológicas graves en estos pacientes, es interesante conocer de forma más precisa cómo es la evolución neurológica y neurocognitiva de estos pacientes.

3.- OBJETIVOS

3.- OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Valorar el desarrollo neurocognitivo de los pacientes con fenilcetonuria de nuestra Comunidad Autónoma. Establecer si existen diferencias en cuanto al desarrollo neurocognitivo en pacientes PKU tratados con Sapropterina con respecto a los pacientes PKU no tratados con dicho fármaco.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comprobar si existen diferencias en los niveles de fenilalanina plasmática en pacientes tratados con Sapropterina con respecto a aquellos pacientes PKU que no reciben tratamiento con Sapropterina.
2. Comprobar los posibles efectos secundarios en pacientes con dicho tratamiento.
3. Conocer el grado de liberación de la dieta obtenido en pacientes tratados y no tratados con Sapropterina.
4. Conocer la calidad de vida en pacientes PKU tratados con Sapropterina.

4.- MATERIAL Y MÉTODO

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio:

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, longitudinal, retrospectivo y prospectivo.

4.2. Se realizó una revisión sistemática de las historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados de PKU por déficit de PAH en Extremadura desde la implantación del programa de cribado neonatal (desde el año 1984 hasta el año 2017). El diseño del estudio fue aprobado por el Comité Ético del Complejo Hospitalario de Badajoz. Se obtuvo el consentimiento informado para la participación del estudio y para la realización de la evaluación neuropsicológica firmado por los propios pacientes o por sus tutores legales en caso de minoría de edad. Las concentraciones de Phe en sangre se realizaron en muestra de sangre seca impregnada en papel Wathman (papel secante) y se midieron por el laboratorio de acuerdo con los métodos cuantitativos estándar, con el mismo método para todos los pacientes (Cromatografía líquida por espectrometría de masas en tándem, modelo Waters 4, Milford, MA, USA). Se revisaron las historias clínicas de Neuropediatría, anotando la valoración del neurodesarrollo de cada paciente y los diferentes diagnósticos neurológicos, así como valoración de exámenes complementarios realizados. Los pacientes fueron valorados por un Neuropsicólogo Infantil acreditado, mediante una-dos visitas en horario de mañana, cada uno con un máximo de 2-3 horas por sesión. Las escalas de calidad de vida fueron realizadas mediante entrevista telefónica a los padres o rellenadas en sus visitas programadas a Consulta de Unidad de Enfermedades Metabólicas.

4.3. Variables analizadas:

4.3.1. Datos retrospectivos

El estudio de variables se realizó con la ayuda de una plantilla elaborada, donde se recogieron los siguientes datos: **edad y sexo, cifras de Phe al debut** de la enfermedad, **edad de inicio de la dieta exenta de Phe**, grado de severidad de la enfermedad (“**fenotipo**”), la **mutación** de la enzima PAH, **edad de inicio del tratamiento con la Sapropterina**, técnicas de **neuroimagen** (RMN-cerebral), tipo de **escolarización alcanzado** (incluido si precisaban apoyo curricular) y la coexistencia de **otros diagnósticos neurológicos**.

4.3.2. Evaluación neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica consistió en valorar las funciones cognitivas, conductuales y emocionales que pudieran estar alteradas como consecuencia de una afectación funcional o estructural del sistema nervioso central. Las funciones ejecutivas son actividades mentales complejas, necesarias para planificar, organizar, guiar, revisar, regularizar y evaluar el comportamiento necesario para adaptarse eficazmente al entorno y para alcanzar metas. Son fundamentales para planificarnos el día. La evaluación neuropsicológica se realizó según escalas validadas en España y clasificada por edad (<3 años, 3-6 años, 7-12 años, > 12 años). Las puntuaciones que se obtuvieron de los test fueron cuantitativas, permitiendo conseguir información sobre el valor relativo de la puntuación obtenida con respecto a unos datos normativos. A aquellos pacientes con PKU que presentaban diagnóstico de TDAH y que realizaban tratamiento farmacológico se les indicó que suspendieran dicho tratamiento para la realización de las pruebas de evaluación neuropsicológica. Mediante dicha valoración neuropsicológica se analizaron las siguientes variables:

***Coeficiente Intelectual:** el coeficiente intelectual (CI) es una medida de la inteligencia. Es una puntuación compuesta y estandarizada, derivada de las escalas de inteligencia. La evaluación de la inteligencia puede ser dividida en múltiples destrezas de tipo ejecutivo y lingüístico, a las cuales se les da un valor numérico. Los test que se emplearon para analizar el CI en nuestros pacientes fueron el Test de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria IV (WIPPSI-IV) y el Test de Inteligencia de Wechsler para niños IV (WISC-IV, adaptación a la población española 2005). Está compuesto por 15 pruebas (10 principales y 5 opcionales) por las que se obtiene un perfil de puntuaciones escalares, un CI total y cuatro índices: comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. Es útil para evaluar dificultades de aprendizaje, funciones ejecutivas, lesiones cerebrales traumáticas, altas capacidades, discapacidad intelectual y otras alteraciones neurológicas.

-Comprensión Verbal: la capacidad de la persona de entender, de captar aquello que lee o escucha. Este índice mide la capacidad de abstracción para transformar unos símbolos (palabras, frases, etc.) en significados.

-Razonamiento Perceptivo: es la capacidad de usar la información sensorial, sobre todo la visual, para comprender el mundo que nos rodea e interactuar con él. Por lo tanto, es un índice o medida de la capacidad no verbal del niño. Consta de 4 pruebas: cubos, conceptos, matrices y figuras incompletas.

-Total

***Atención:** se define como la habilidad mental de generar y mantener un estado de activación que permite un adecuado procesamiento de la información. Es una función compleja y no unitaria que está compuesta de diferentes mecanismos que trabajan de manera coordinada que tie

nen la función de seleccionar del entorno los estímulos relevantes para llevar a cabo una acción y alcanzar unos objetivos.

-Sostenida: consiste en la habilidad de mantener la atención y permanecer en estado de vigilancia durante un periodo determinado de tiempo a pesar de la frustración y el aburrimiento. La atención sostenida es necesaria cuando un niño/a debe trabajar en una misma tarea durante un intervalo de tiempo determinado.

-Focalizada: habilidad para enfocar la atención a un estímulo determinado. No se valora el tiempo de fijación al estímulo.

-Dividida/Selectiva: capacidad para seleccionar, de entre varias posibles, la información relevante a procesar o el esquema de acción apropiado, inhibiendo la atención a unos estímulos mientras se atiende a otros. Por ejemplo, en un ambiente como puede ser una clase, en la que hay varios estímulos que aparecen de forma simultánea (los compañeros moviéndose o tosiendo, un móvil que suena) debemos ser capaces de seleccionar la voz del profesor e inhibir el resto de estímulos que pueden resultar distractores.

***Función Ejecutiva.**

-Memoria de Trabajo: es la capacidad de almacenamiento temporal de información y su procesamiento. Se trata de un espacio en el que la información específica está disponible para su manipulación y transformación durante un periodo particular de tiempo. La prueba para evaluar esta función ejecutiva consta de 3 pruebas: dígitos, letras y números, y aritmética.

-Inhibición de Conducta: es la capacidad de ignorar los impulsos o la información irrelevante tanto interna como externa cuando estamos realizando una tarea.

-Flexibilidad: es la habilidad que nos permite realizar cambios en algo que ya estaba previamente planeado, adaptándonos así a las circunstancias de nuestro entorno.

-Resolución de Problemas. Este aspecto se basa en 3 pasos: identificación del problema, planificación y organización de recursos (identificar posibles soluciones y elegir una solución) y ejecución del plan.

***Visopercepción:** capacidad del sistema visual que nos permite reconocer y discriminar los estímulos de su entorno. Es decir, la visopercepción nos permite dar significado al mundo que nos rodea.

***Velocidad de procesamiento:** es el tiempo que tarda una persona en hacer una tarea mental. Es decir, es la velocidad con la que alguien capta y reacciona a una información recibida, ya sea visual-auditiva-de movimiento. A mayor velocidad de procesamiento, más eficientemente se pensará y aprenderá. Para evaluar esta función ejecutiva se realizan 3 pruebas: claves, símbolos y animales.

Estas variables estaban categorizadas en niveles de la siguiente manera:

- Nivel muy inferior: percentil < 10
- Nivel inferior: percentil 11-25
- Nivel normal-bajo: percentil 26-40
- Nivel medio: percentil 41-60
- Nivel normal-alto: percentil 61-75
- Nivel superior: percentil 76-90
- Nivel muy superior: percentil >90
- Respondedor a la Sapropterina: 1
- No Respondedor a la Sapropterina: 2

4.4. Evaluación neuropsicológica según escalas validadas en España y clasificada por edad.

***Grupo de edad < 3 años:**

A este grupo de edad se le realizó la **Escala para medir el Desarrollo Psicomotor de la Primera Infancia de Brunet-Lezine**

Las escalas de desarrollo son instrumentos de medición del progreso evolutivo con los que podemos establecer comparaciones en función de los logros conseguidos por los niños. Cualquier prueba que estudie el desarrollo o cualquiera de sus procesos de manera estandarizada es susceptible de ser calificada como escala, máxime si ésta establece una diferenciación por edades cronológicas o psicológicas. La Escala de Brunet-Lezine se emplea para evaluar el nivel madurativo de niños desde los 0 a los 30 meses de edad. Explora 4 áreas: **control postural** (control de la posición del cuerpo en el espacio), **coordinación óculo-motriz** (el trabajo asociado de la visión y las manos), **lenguaje/comunicación** (el niño adquiere nuevos mecanismos para comunicar sensaciones y sentimientos tales como placer, satisfacción y alegría, para lo cual emitirá nuevos sonidos guturales, balbuceo, monosílabos) y **sociabilidad/autonomía** (adquisición de autonomía).

***Grupo de edad 3-6 años**

A los pacientes comprendidos en este grupo de edad se les administraron diferentes pruebas:

Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN)

Esta prueba nos permite evaluar diversas áreas que son de gran importancia para detectar

posibles dificultades de desarrollo esenciales para la evolución del niño por coincidir con la edad de inicio de la etapa escolar. Dichas áreas son: Psicomotricidad, Lenguaje, Atención, Estructuración espacial, Visopercepción, Memoria, Estructuración rítmico-temporal y Lateralidad.

Escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria IV (WIPPSI-IV)

Ofrece información sobre la capacidad intelectual general del niño (CI total) y sobre su funcionamiento intelectual en las áreas cognitivas, basada en las teorías e investigaciones contemporáneas, adecuada al desarrollo de los niños pequeños, de 2 años y 6 meses a 7 años y 7 meses. Además, ofrece nuevas escalas e índices como: razonamiento fluido, visoespacial, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, adquisición de vocabulario, no verbal, capacidad general y competencia cognitiva.

Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva-Versión Infantil (BRIEF-P)

El cuestionario es una versión del BRIEF adaptada a niños de 2-5 años. Permite la evaluación de los aspectos conductuales y observables de las funciones ejecutivas. El cuestionario puede ser respondido por los padres y por los profesores del niño, quienes indicarán la frecuencia con que determinados comportamientos del niño resultan problemáticos. El BRIEF-P proporciona puntuaciones en distintos índices (Índice global de función ejecutiva, Índice de autocontrol inhibitorio, Índice de flexibilidad, Índice de metacognición emergente) y escalas relacionadas con las funciones ejecutivas (Inhibición, Control emocional, Flexibilidad, Memoria de trabajo, Planificación y Organización).

***Grupo de edad 7-12 años**

Durante el proceso de evaluación de los pacientes comprendidos en este grupo de edad se le administraron las siguientes pruebas:

Escala de Inteligencia de Wechsler para niños IV (WISC-IV)

Ofrece información sobre la capacidad intelectual general del niño (CI total) y sobre su funcionamiento en las principales áreas específicas de la inteligencia (Comprensión verbal, Razonamiento perceptivo, Memoria de trabajo y Velocidad de procesamiento).

Test de Percepción de Diferencias-Revisado (CARAS)

Prueba perceptiva integrada por 60 elementos gráficos, que representan dibujos esquemáticos de caras con trazos muy elementales. Evalúa las aptitudes requeridas para percibir rápidamente semejanzas y diferencias con patrones estimulantes parcialmente ordenados.

Test de Copia de una Figura Compleja (REY)

Esta prueba consiste en copiar primero y reproducir después, de memoria, una figura de estructura compleja. Tiene como objetivo el de apreciar el nivel de desarrollo intelectual y perceptivo-motor, atención, memoria visual inmediata, esfuerzo de memorización, rapidez de funcionamiento mental, estructuración espacial y organicidad. Su puntuación se basa: 1) en la sistemática y resultado final de la copia (estructura perceptiva global), 2) en el número de detalles correctamente copiados (precisión) y 3) tiempo empleado.

Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños (ENFEN)

El ENFEN es una batería para evaluar el desarrollo madurativo global de los niños que incide especialmente en la evaluación de las Funciones Ejecutivas (FE) del cerebro. Está compuesta por cuatro pruebas que miden diferentes componentes de las FE (Fluidez Verbal, Construcción de Senderos, Construcción con Anillas y Resistencia a la Interferencia). La fluidez proporciona información sobre la memoria operativa de trabajo; la construcción de senderos proporciona información sobre la flexibilidad cognitiva, las habilidades grafomotoras y visoespaciales; la resistencia a la interferencia proporciona información sobre el control atencional; la construcción con anillos informa de la capacidad de abstracción y la capacidad para programar.

***Grupo de edad igual o superior a 13 años**

Durante el proceso de evaluación se realizaron diferentes pruebas:

Escala de Inteligencia de Wechsler para niños IV (WISC-IV)

Ya comentado en el grupo de edad 7-12 años

D2, Test de Atención

El Test de Atención es un test de tiempo limitado que evalúa la atención selectiva mediante una tarea de cancelación. Mide la velocidad de procesamiento, el seguimiento de unas instrucciones y la bondad de la ejecución en una tarea de discriminación de estímulos visuales similares. Este test nos aporta la siguiente información:

- Efectividad total en la prueba: es la medida de la cantidad de trabajo realizado después de eliminar el número de errores cometidos. Nos proporciona una medida de control atencional e inhibitorio y de la relación entre velocidad y precisión.
- Índice de concentración: proporciona un índice del equilibrio entre la velocidad y precisión de su actuación.
- Índice de variación o diferencia: evalúa la estabilidad y consistencia en el tiempo de su actuación. Cuando es extremadamente alta puede sugerir una inconsistencia en el trabajo y se puede relacionar con una falta de motivación.
- Omisiones: son el número de elementos relevantes intentados pero no marcados. Nos proporciona una medida del control atencional, del cumplimiento de una regla, de la precisión de la búsqueda visual y de la calidad de la actuación.

- Comisiones: son el número de elementos irrelevantes marcados. Es la medida de control inhibitorio y de la precisión del procesamiento. También mide la precisión de la búsqueda visual, la minuciosidad y la flexibilidad cognitiva.

REY, Test de Copia de una Figura Compleja

Ya comentado en el grupo de edad 7-12 años

STROOP, Test de Colores y Palabras

El objetivo de esta prueba es evaluar la inhibición de respuesta frente a una respuesta que se genera automáticamente (control de interferencia), es decir, es útil para evaluar la habilidad para resistir la interferencia de tipo verbal, siendo una buena medida de la atención selectiva. El niño debe tener adquirida la lectura para poder realizarla.

Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin

Evalúa la capacidad de resolución de problemas y flexibilidad cognitiva. Se debe descubrir una regla de clasificación a través del emparejamiento de una serie de tarjetas que varían en función de tres categorías: forma, color y número.

4.5. Evaluación de escala de calidad de vida.

Para esta evaluación se empleó el Cuestionario del Comportamiento de niños/as de 1'5-5 años y 6-18 años (CBCL, "Child Behavior Checklist"). El CBCL es un cuestionario que evalúa competencias sociales, problemas de conducta internalizados (ansiedad, depresión, quejas psicósomáticas y aislamiento) y externalizados (conducta agresiva y delictiva), así como un factor mixto (problemas sociales, de pensamiento y de atención). Es un cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud. La escala proporciona perfiles

separados para rangos de edad; los ítems se valoran en una escala que comprende 3 valores posibles: 0= el problema no se presenta, 1= el problema se presenta algunas veces y 2= el problema se presenta casi siempre. Los pacientes con PKU mayores de 18 años fueron evaluados con el cuestionario empleado para el rango de edad 6-18 años.

4.6. Evaluación del grado de liberación de la dieta baja en proteínas conseguido y el control de cifras de Phe plasmática en función de la respuesta a la terapia con BH4.

4.7. Reacciones adversas.

En cuanto a los efectos adversos del uso de la Sapropterina más frecuentemente descritos en la literatura destacan cefalea, rinorrea y trastornos gastrointestinales como diarrea, vómitos y dolor abdominal. El registro de dichos datos se registraba en las consultas periódicas que los pacientes realizaron, mediante la entrevista clínica.

4.8. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 23. Se analizaron la media, la mediana y la varianza de las cifras de Phe de todos los pacientes incluidos en el estudio. Se utilizó la prueba de t de Student para muestras independientes para comparar las variables estadísticas antes descritas en el grupo de pacientes considerados como respondedor a la Sapropterina y en el grupo de pacientes considerados no respondedores a la Sapropterina. Las variables categóricas se expresaron en forma de frecuencias absolutas y porcentajes.

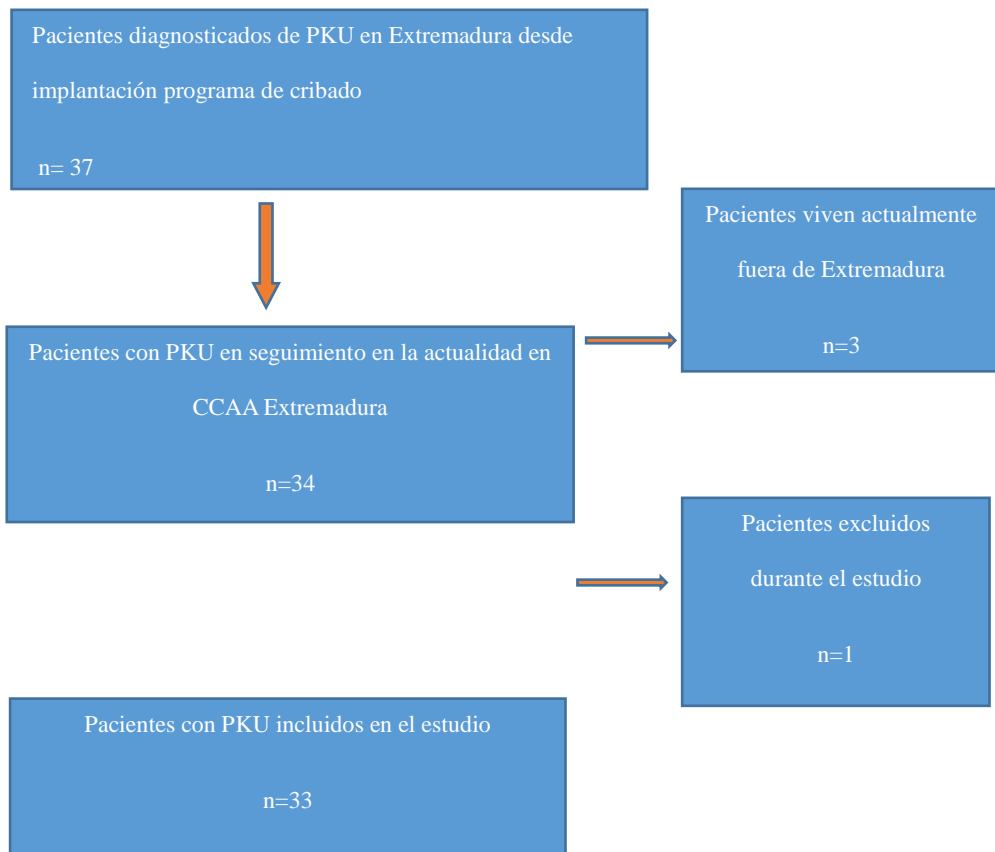
4.9. Criterios de exclusión

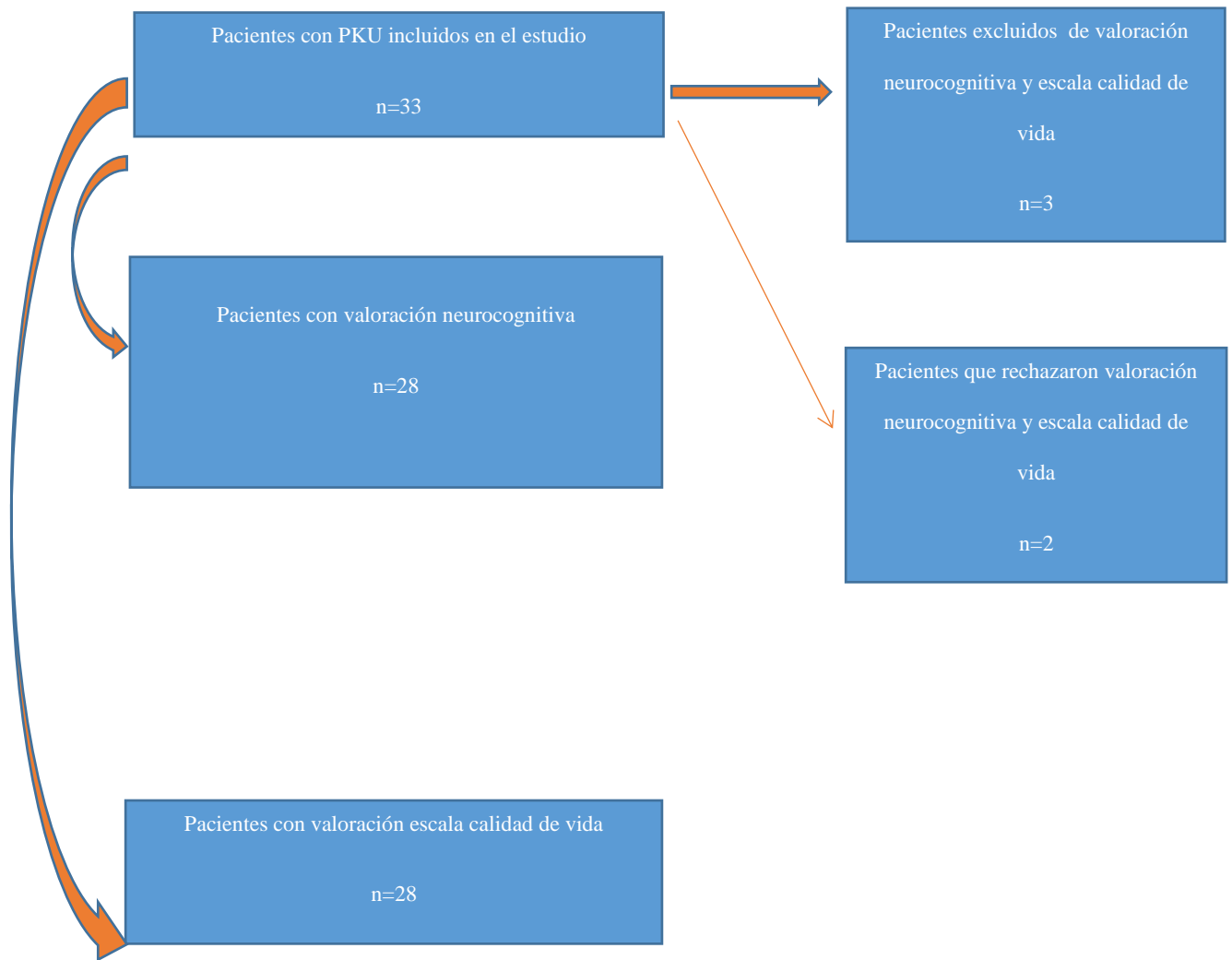
A lo largo del estudio, se excluyó a una paciente PKU, respondedora a Sapropterina, por no realizar una adecuada adherencia al tratamiento dietético, motivo por el cual se le suspendió el tratamiento farmacológico.

5.- RESULTADOS

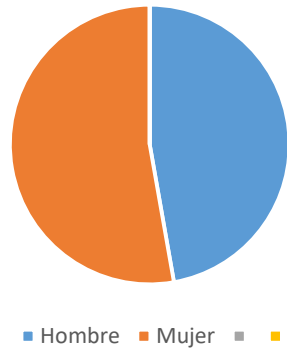
5.- RESULTADOS

En Extremadura, desde la implantación del programa del cribado neonatal se han diagnosticado un **total de 37 pacientes con PKU**, de los cuales en la actualidad 3 realizan seguimiento fuera de nuestra comunidad. El número de **pacientes con PKU que responden a la Sapropterina es 15** (40%). Con respecto a la **edad**, entre 0-3 años hay 7 pacientes, de 3-6 años, 5 y > 6 años 25 pacientes. Del total de pacientes, 17 son hombres y 20 mujeres. Si analizamos el **fenotipo** de la enfermedad (en función de la cifra de Phe al diagnóstico y de la cantidad de proteínas naturales de alto valor biológico que toleran), el 49% de los pacientes se consideran que corresponden a un fenotipo severo, el 30% a un fenotipo moderado y el 22% a un fenotipo leve. Con respecto a nuestro estudio, a 3 pacientes no se les pudo realizar la valoración neurocognitiva por presentar discapacidad intelectual (1 paciente con autismo profundo, 1 paciente con deterioro cognitivo y 1 paciente con parálisis cerebral severa). En la actualidad, 1 paciente considerada como respondedora ha sido excluida del estudio por no presentar una adecuada adherencia al tratamiento dietético, motivo por el cual se le ha suspendido el tratamiento farmacológico con Sapropterina.

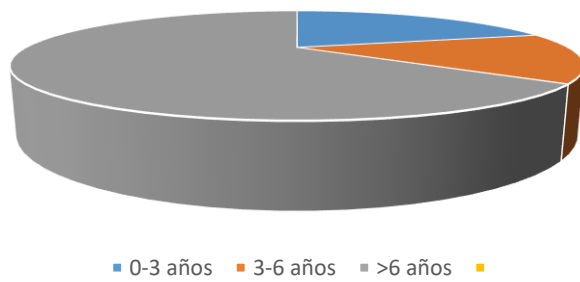




Distribución por sexo

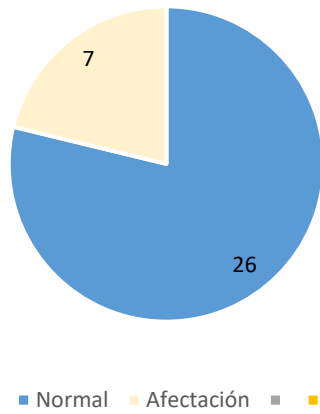


Distribución por edad

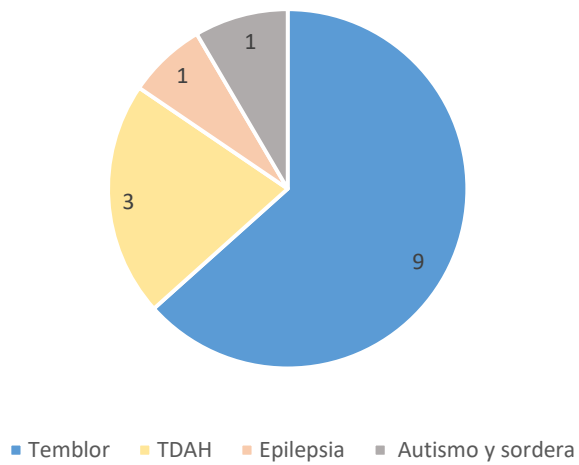


El **21.2% de los pacientes con PKU presentan alteración en la RM-cerebral** (n=7 pacientes), de los cuales: 3 pacientes son respondedores a Sapropterina (42.8%) y 4 pacientes son no respondedores a Sapropterina (57.1%); 5 pacientes tienen un fenotipo severo (71.4%) y 2 pacientes (28.5%) fenotipo leve; 6 pacientes presentaban un mal control metabólico en cuanto a cifras de Phe en sangre en los controles (supone el 85.7% de los pacientes PKU con afectación cerebral en la RM). **14 de los 33 pacientes (42.4%) presentan otros diagnósticos neurológicos**, de los cuales el más frecuente fue el temblor fino distal de extremidades superiores (observado en el 27.2% de los pacientes, n=9) seguido de TDAH, observado en 3 pacientes (9%); 1 paciente presentaba encefalopatía severa y epilepsia; 1 paciente presentaba Trastorno del Espectro Autista y sordera neurosensorial profunda. De estos 14 pacientes con otros diagnósticos neurológicos, 4 (28.5%) se consideran respondedores a Sapropterina y 10 (71.4%) no respondedores; 2 pacientes (6%) en etapa escolar necesitaron apoyo curricular; **realizan dieta normal 3 pacientes (9%)**, todos ellos son respondedores a Sapropterina, recibiendo en la actualidad tratamiento farmacológico exclusivamente; **no se registraron efectos secundarios** en los pacientes que recibían **tratamiento con Sapropterina** (tablas 4, 5, 6 y 7).

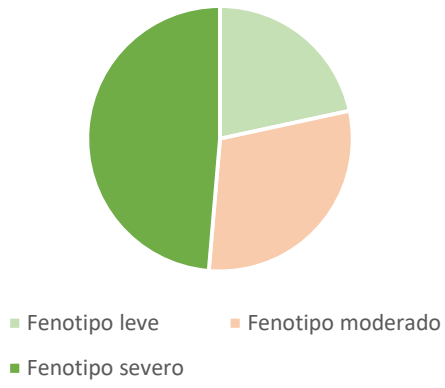
RMN cerebral



Otros diagnósticos neurológicos



Proporción número
pacientes/ Fenotipo



Respuesta a Sapropterina



Relación Respuesta
Sapropterina/Genotipo

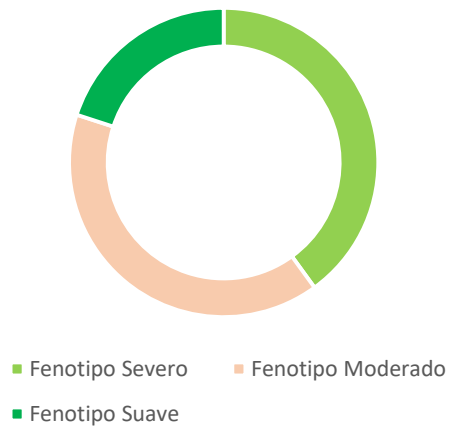


Tabla 4. Comparativa de los pacientes PKU en tratamiento con Dieta + Sapropterina

Paciente	Cifras PHE al debut(mg/dl)/ edad	Fenotipo PKU	Genotipo	Edad inicio Dieta	Edad inicio Bh4	Neuroimagen	Tipo escolarización alcanzado	Otros diagnósticos neurológicos
1	22'07/ 34 ddv	Severo	c.1042C>G/ c.754C>T	36 ddv	36ddv	No	EP. Precisa apoyo curricular	TDAH
2	8'5/24ddv	Leve	c.204A>T/c.441+5G>T	3mdv	3mdv	No	EP	No
3	7/2 mdv	Leve	c.1042C>G / c.1241A>G	2mdv	2mdv	No	EP	No
4	12.64/15ddv	Leve	c.11G>C/c.842C>T	19ddv	21ddv	No	EI	No
5	16.46/15ddv	Leve	c.11G>C/c.842C>T	19ddv	21ddv	No	EI	No
6	18.8/20ddv	Moderado	c. 782 G>A/c 1162 G>A	30ddv	31ddv	No	EP	No
7	24/30ddv	Severo	c.782G>A/ c.782G>A	30ddv	15 años	Hiperintensidad sbpv bilateral	FP	No
8	34/1m22d	Severo	p.T198fs/p.A104D	2 mdv	22años	Normal	Graduado Escolar	Temblor
9	14.67/20ddv	Leve	c.116_118delTCT/c.1042C>G	35ddv	37ddv	No	EI	No
10	13/ 5años	Leve	c.1045T>G/c.1042C>G	5años	5años	Displasia cortical tipo II frontal	EE	Encefalopatía severa. Epilepsia.
11	30/ 1m25d	Severo	c.1162G>A/ c.441+5G>T	1m20d	9años	No	ESO	Temblor

12	10/ 3ddv	Severo	c.838G>A(p.Glu280Lys)	13ddv	15ddv	Muy leve aumento señal T2 a nivel periventricular	EP	No
13	6,66/ 3ddv	Leve	c.204A>T/c.441+5G>T	12 ddv	15 ddv	No	(<3 años)	No
14	6'53/15 ddv	Leve	c.143T>C/c.1162G>A	19ddv	21 ddv	No	(<3 años)	No

El: Educación Infantil EP: Educación Primaria E2a: Educación secundaria EU: Estudios universitarios EE: Educación especial

FP: Formación profesional m: mes; ddv: días de vida; mdv: mes de vida sbpv: sustancia blanca periventricular

Tabla 5. Comparativa de los pacientes PKU en tratamiento con dieta exclusivamente

Paciente	PHE al debut(mg/dl)/ edad	Fenotipo PKU	Genotipo	Edad inicio Dieta	Neuroimagen	Tipo escolarización alcanzado	Otros diagnósticos neurológicos
15	34.99/2mdv	Severo	Delección homocigosis exon 3 gen PAH	2mdv	No	ESO	Temblor
16	25/2mdv	Severo	Delección homocigosis exon 3 gen PAH	2mdv	No	ESO	Temblor
17	24.84/41ddv	Severo	Delección homocigosis exon 3 gen PAH	45 ddv	No	EP	No
18	28.44/ 40 dvd	Severo	c.168+5G>A/c.168+5G>A	2 mdv	*8 años edad: RMN normal *21 años: Imágenes hiperintensas sb subcorticales frontales. Hiperintensidad difusa sbpv	FP	Temblor
19	35/2-3mdv	Severo	p.Arg252Trp/p.Leu348Val	3mdv	Normal	EU	No

20	24/2mdv	Severo	c.782G>A/c.1222C>T	2mdv	Normal	ESO	No
21	31.75/2mdv	Severo	No registrado en historial	2mdv	Hiperintensidad sbpv	EE	Trastorno del espectro autista. Sordera neusensorial

22	No registrado en historial	Leve	No registrado en historial	No registrado en historial	Tenue señal hiperintensa parietoccipital	Graduado Escolar	No
23	10ddv:8 20ddv: 9 30ddv:30	Severo	1ªmutación no hallada/ c.838G>A	2mdv	Normal	EU	TDAH
24	22,4/30	Severo	c.754C>T/ c.754C>T	1'5 mdv	Normal	FP	Temblor
25	15,9/15ddv	Severo	c.810A>T/c.1042C>G	40 ddv	Normal	ESO	No
26	8,2/16ddv	Severo	1ªmutación no hallada / c.1249T>C	2mdv	Hiperintensidad sbpv bilateral	No	Temblor

27	Primeros datos registrados: a los 4 años de edad. Cifra de Phe: > 20 mg/dl	Severo	No registrado en historial	No registrado en historial	Normal	EE	Temblores Deterioro cognitivo
28	75/ 1.5mdv	Severo	c.782G>A/2ªmutación no hallada	2mdv	Normal	EU	No
29	>30/1 mdv	Severo	c.60+5G>A/ c.60+5G>A	1mdv	Normal	FP	Temblores
30	23.85/2mdv	Severo	c.1162G>A/c.842+3G>C	2mdv	No	EP Precisa apoyo curricular	TDAH
31	33.86/ 25ddv	Severo	c.754c>c/c.932T>T	27ddv	Normal	EP	No
32	34.75/1 mdv	Severo	No registrado en historial	32ddv	No	EP	No
33	6.06/ 14ddv	Leve	c.60+5G>T/c.143T>C	15 ddv	No	EP	No

EI: Educación Infantil EP: Educación Primaria E2a: Educación secundaria EU: Estudios universitarios EE: Educación especial FP: Formación profesional m: mes; ddv: días de vida;

mdv: mes de vida sbpv: sustancia blanca periventricular

Tabla 6. Comparativa del tratamiento nutricional alcanzado en los pacientes tratados con Sapropterina

Paciente	Dosis BH4 (mg/kg/día)	Proteína total (gr/kg/día)	Proteína Natural Alto valor biológico (gr/kg/día)	Proteína por fórmula exenta Phe (gr/kg/día)	Efectos adversos BH4
1	12,5	2	0.6	1.4	No
2	15	2.5	1.3	1.1	No
3	8	2	0.6	1.4	No
4	10	2.3	1.29	1	No
5	10	2.3	1.09	1.2	No
6	9	2	0.47	1.5	No
7	16	1.2	0.2	1	No
8	16	1	0.13	0.8	No
9	10	2.5	1.25	1.25	No
10	15,5	1.7	0.2	1.5	No
11	20	0.8	0.2	0.6	No
12	10	2.5	1	1.5	No
13	20	3	3	0	No
14	20	3	3	0	No

Tabla 7. Comparativa del tratamiento nutricional alcanzado en los pacientes PKU no tratados con Sapropterina

Paciente	Proteína total (gr/kg/día)	Proteína Natural Alto valor biológico (gr/kg/día)	Proteína por fórmula exenta Phe (gr/kg/día)
15	1.8	0.2	1.59
16	1.8	0.2	1.58
17	1.8	0.09	1.7
18	1.3	0.3	1
19	1.1	0.1	1
20	1	0.05	0.86
21	1	0	1
22	0.92	0.07	0.85
23	1	0.06	0.93
24	1.6	0.2	1.4
25	0.8	0.05	0.77
26	0.95	0.04	0.9
27	1	0	1
28	0.69	0,08	0,6
29	1	0,1	1
30	0.86	0.06	0.8
31	0.6	0.08	0.6
32	2	0.1	2
33	2.5	0.15	1.8

Tabla 8. Comparativa de niveles medios de Phe en sangre

Estadísticas de grupo					
	Tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
NF me- dia	No toma fármaco	19	7,2021	3,02068	,69299
	Sí toma fármaco	14	4,6786	1,52913	,40868

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		
								Inferior	Superior	
NF Se asumen varianzas iguales	4,943	,034	2,859	31	,008	2,52353	,88257	,72352	4,32355	
No se asumen varianzas iguales			3,137	8,007	,004	2,52353	,80452	,87557	4,17150	

En cuanto a las cifras de Phe el p-valor para la media es de 0.004 por lo que es significativa la diferencia con respecto a la media de ambos grupos (grupo que toma la Sapropterina además del tratamiento dietético y el grupo que únicamente realiza tratamiento dietético). Es decir, el control periódico de cifras de Phe es mejor en los pacientes PKU que toman la Sapropterina que en los que no la toman. Además la diferencia con respecto a la varianza de la media también es significativa, de 0.034 ($p < 0.05$). Esto quiere decir que **la media del control de cifras de Phe en sangre sufre menos variación en el grupo de pacientes PKU que toma la Sapropterina que en el grupo de pacientes PKU que no la toman.**

Tabla 9. Análisis estadístico de comparativa de ingesta de proteínas por fórmula exenta de Phe

COMPARACIÓN PROTEINAS ALTO VALOR BIOLÓGICO

Estadísticas de grupo

Tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
ProtAltoValor No toma fármaco	19	,1005	,07706	,01768
Sí toma fármaco	14	1,0236	,94114	,25153

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
ProtAltoValor Se asumen varianzas iguales	19,586	,000	4,280	31	,000	-,92305	,21566	-1,36289	-,48320
No se asumen varianzas iguales			3,661	13,129	,003	-,92305	,25215	-1,46724	-,37885

La diferencia entre ambos grupos (pacientes PKU respondedores y no respondedores a la Sapropterina) en cuanto a ingesta de proteína natural de alto valor biológico, es significativa porque el p-valor es de 0.003. Esto significa que **los pacientes PKU respondedores a la Sapropterina toleran mayor cantidad de proteína natural de alto valor biológico** que los pacientes PKU no respondedores a la Sapropterina.

COMPARACIÓN DE PROTEÍNA POR FÓRMULA EXENTA DE PHE

Estadísticas de grupo

Tratamiento		N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
ProtFórmula	No toma fármaco	19	1,1253	,41808	,09591
	Sí toma fármaco	14	1,0179	,50975	,13624

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
ProtFórmula									
Se asumen varianzas iguales	,166	,687	,665	31	,511	,10741	,16159	-,22215	,43696
No se asumen varianzas iguales			,645	24,698	,525	,10741	,16661	-,23595	,45077

La diferencia de ambos grupos en cuanto a la ingesta de proteína por fórmula exenta de Phe no es significativa (p-valor de 0.51). Es decir, **en nuestra muestra no hay diferencias en cuanto al aporte de proteína por fórmula exenta de Phe** en los pacientes PKU respondedores a la Sapropterina y en los no respondedores.

Resultados de Valoración Neuropsicológica

*** Pacientes con edad inferior a 3 años**

Se evaluaron 6 pacientes, de los cuales todos son respondedores a la Sapropterina.

Paciente	Postural	Coordinación Oculo-motriz	Lenguaje/Comunicación	Sociabilidad/Autonomía
Nº1 9 meses	Normal	Normal	Normal	Normal
Nº2 3 años	Normal	Normal	Normal	Normal
Nº3 23 meses	Normal	Normal	Inferior (12-18 meses)	Inferior (12-18 meses)
Nº4 3 años	Normal	Normal	Normal	Normal
Nº5 2 años	Normal	Normal	Normal	Normal
Nº6 2 años	Normal	Normal	Normal	Normal

*** Pacientes con edad superior a 3 años**

Se evaluaron 22 pacientes, de los cuales 7 son respondedores a la Sapropterina y 15 no respondedores. En los gráficos de barra se identificaron con el número 1 los pacientes respondedores al fármaco y con el número 2 los pacientes no respondedores.

Estas variables estaban categorizadas en niveles de la siguiente manera:

-Nivel muy inferior de lo esperado para su grupo normativo de edad (percentil < 10): número 1 (en tabla de frecuencia y eje abscisas)

-Nivel inferior de lo esperado para su grupo normativo de edad (percentil 11-25): número 2 (en tabla de frecuencia y eje abscisas)

-Nivel normal-bajo de lo esperado para su grupo normativo de edad (percentil 26-40): número 3 (en tabla de frecuencia y eje abscisas)

-Nivel medio de lo esperado para su grupo normativo de edad (percentil 41-60): número 4 (en tabla de frecuencia y eje abscisas)

-Nivel normal-alto de lo esperado para su grupo normativo de edad (percentil 61-75):

número 5 (en tabla de frecuencia y eje abscisas)

-Nivel superior de lo esperado para su grupo normativo de edad (percentil 76-90):

número 6 (en tabla de frecuencia y eje abscisas)

-Nivel muy superior de lo esperado para su grupo normativo de edad (percentil >90):

número 7 (en tabla de frecuencia y eje abscisas)

Coeficiente Intelectual Verbal

Frequency Table

C.I.Ve

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1	7	31,8	31,8	31,8
2	4	18,2	18,2	50,0
3	2	9,1	9,1	59,1
4	2	9,1	9,1	68,2
5	3	13,6	13,6	81,8
6	3	13,6	13,6	95,5
7	1	4,5	4,5	100,0
Total	22	100,0	100,0	

C.I.Ve * Resp

Crosstab

Count

		Resp		Total
		1	2	
C.I.Ve 1	1	2	5	7
2	2	2	2	4
3	3	0	2	2
4	4	2	0	2
5	5	1	2	3
6	6	0	3	3
7	7	0	1	1
Total		7	15	22

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7,732 ^a	6	,258
Likelihood Ratio	9,782	6	,134
N of Valid Cases	22		

El 31.8% de los pacientes obtiene una puntuación muy inferior de lo esperado para su grupo normativo de edad; el 18.1 % de los pacientes obtiene una puntuación inferior a la media para su grupo normativo de edad; 9% de los pacientes obtiene una puntuación media de lo esperado para su grupo normativo de edad; el 31.8% de los pacientes obtiene una puntuación superior a la media para su grupo normativo de edad.

Con respecto a la respuesta a la Sapropterina, **el 60% (n=9) de los pacientes no respondedores obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad. El 28.5% (n=2) de los pacientes respondedores obtiene una puntuación media de lo esperado para su grupo normativo de edad. No hay pacientes respondedores a la Sapropterina que puntúen en un percentil superior al considerado como medio; en cambio el 40% (n=6) de los pacientes no respondedores obtiene una puntuación superior de lo esperado para su grupo normativo de edad.**

Coefficiente Intelectual Razonamiento Perceptivo

C.I.R.P

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1	12	54,5	54,5	54,5
2	4	18,2	18,2	72,7
3	2	9,1	9,1	81,8
4	3	13,6	13,6	95,5
6	1	4,5	4,5	100,0
Total	22	100,0	100,0	

C.I.R.P * Resp Crosstabulation

Count		Resp		Total
		1	2	
C.I.R.P	1	3	9	12
	2	1	3	4
	3	1	1	2
	4	2	1	3
	6	0	1	1
Total		7	15	22

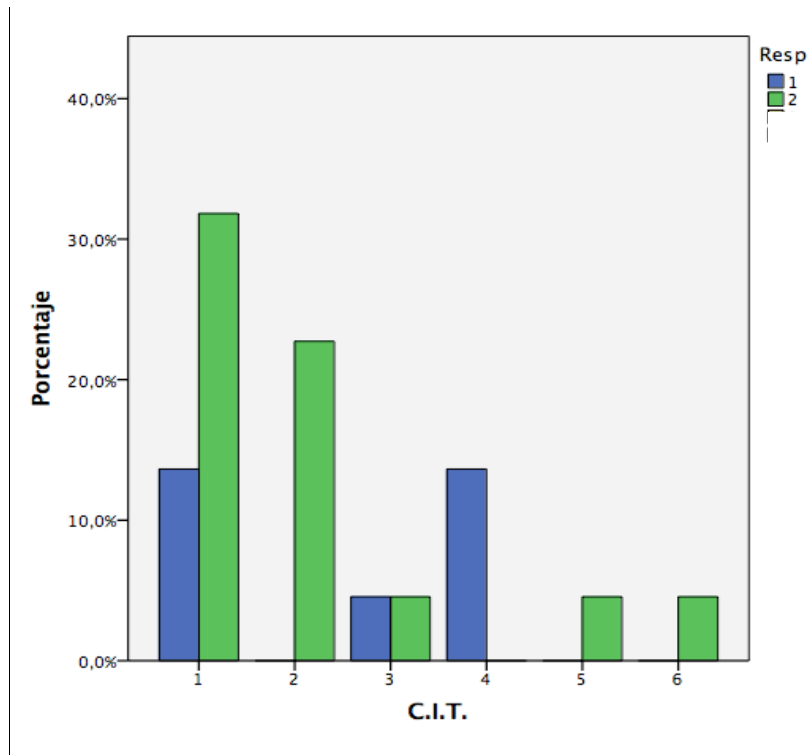
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,794 ^a	4	,593
Likelihood Ratio	2,935	4	,569
N of Valid Cases	22		

El 81.8% de los pacientes obtienen una puntuación inferior a la media para lo esperado en su grupo de edad; 13.6% de los pacientes obtiene una puntuación media de lo esperado para su grupo normativo de edad y 4.5% de los pacientes obtiene una puntuación superior de lo esperado para su grupo normativo de edad.

Con respecto a la respuesta a la Sapropterina, el **86.6% (n=13) de los pacientes no respondedores y el 71.4% (n=5) de los pacientes respondedores obtiene una puntuación inferior a la media** de lo esperado para su grupo normativo de edad. El **6.6% (n=1) de los pacientes no respondedores y el 28.5% (n=2) de los pacientes respondedores obtiene una puntuación media** de lo esperado para su grupo normativo de edad. **No hay pacientes respondedores a la Sapropterina que puntúen en un percentil superior al considerado como medio**; sin embargo el porcentaje de **pacientes no respondedores que puntúan por encima de la media para su grupo de edad es del 6.6% (n=1)**.

Coeficiente Intelectual Total



C.I.T. * Resp Crosstabulation

Count		Resp		Total
		1	2	
C.I.T.	1	3	7	10
	2	0	5	5
	3	1	1	2
	4	3	0	3
	5	0	1	1
	6	0	1	1
Total		7	15	22

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	10,015 ^a	5	,075
Likelihood Ratio	12,532	5	,028
N of Valid Cases	22		

C.I.T.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1	10	45,5	45,5	45,5
2	5	22,7	22,7	68,2
3	2	9,1	9,1	77,3
4	3	13,6	13,6	90,9
5	1	4,5	4,5	95,5
6	1	4,5	4,5	100,0
Total	22	100,0	100,0	

El 77.2% de los pacientes obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad; el 13.6% de los pacientes obtiene una puntuación media de lo esperado para su grupo normativo de edad; el 9% de los pacientes obtiene una puntuación por encima de la media esperada para su grupo normativo de edad.

Con respecto a la respuesta a la Sapropterina, el **86.6% (n=13) de los pacientes no respondedores y el 57% (n=4) de los respondedores obtiene una puntuación en percentil inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad**; el 42.8% (n=3) de los pacientes respondedores obtienen una puntuación media de lo esperado para su grupo de edad. **No hay pacientes respondedores a Sapropterina que puntúen en percentil superior al medio, en cambio el 13% de los pacientes no respondedores a Sapropterina (n=2) obtiene puntuación en percentil superior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad.**

Atención Focalizada

A.F. * Resp Crosstabulation

Count		Resp		Total
		1	2	
A.F.	1	2	4	6
	2	2	2	4
	3	2	5	7
	4	1	2	3
	5	0	2	2
Total		7	15	22

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,586 ^a	4	,811
Likelihood Ratio	2,143	4	,709
N of Valid Cases	22		

El 77.2% de los pacientes obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad. Con respecto a la respuesta a la Sapropterina, el 73.3%

(n=11) de los pacientes no respondedores y el 85.7% (n=6) de los pacientes respondedores obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad.

Atención Sostenida

A.S. * Resp Crosstabulation

Count

		Resp		Total
		1	2	
A.S.	1	2	3	5
	2	0	4	4
	3	1	3	4
	4	3	4	7
	5	1	1	2
Total		7	15	22

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,805 ^a	4	,591
Likelihood Ratio	3,960	4	,412
N of Valid Cases	22		

El 59% de los pacientes obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad. Con respecto a la respuesta a la Sapropterina, el 66.6% (n= 10) de los pacientes no respondedores y el 42.8% (n=3) de los pacientes respondedores obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad.

Atención Dividida/Selectiva

A.D/S * Resp Crosstabulation

Count

		Resp		Total
		1	2	
A.D/S	1	1	7	8
	3	2	3	5
	4	3	4	7
	5	1	1	2
Total		7	15	22

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,228 ^a	3	,526
Likelihood Ratio	2,430	3	,488
N of Valid Cases	22		

El 59% de los pacientes obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad. Con respecto a la respuesta a la Sapropterina, el 66.6% (n=10) de los pacientes no respondedores y el 42.8% (n=3) de los respondedores obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad.

Función Ejecutiva. Memoria de Trabajo

M.T. * Resp Crosstabulation

Count		Resp		Total
		1	2	
M.T.	1	2	3	5
	2	1	6	7
	3	0	3	3
	4	3	3	6
	5	1	0	1
Total		7	15	22

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	5,603 ^a	4	,231
Likelihood Ratio	6,732	4	,151
N of Valid Cases	22		

El 68% de los pacientes obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad. Con respecto a la respuesta a la Sapropterina, el 80% (n=12) de los pacientes no respondedores y el 42.8% (n=3) de los respondedores obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad.

Función Ejecutiva. Inhibición de la Conducta

I.C. * Resp Crosstabulation

Count		Resp		Total
		1	2	
I.C.	1	3	2	5
	2	1	6	7
	3	2	3	5
	4	0	1	1
	5	0	2	2
	6	1	1	2
Total		7	15	22

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,681 ^a	5	,456
Likelihood Ratio	5,547	5	,353
N of Valid Cases	22		

El 77.2% de los pacientes obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad. Con respecto a la respuesta a la Sapropterina, un 73.3% (n=11) de pacientes no respondedores y un 85.7% (n=6) de los respondedores a la Sapropterina obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad.

Función Ejecutiva. Flexibilidad

Flex. * Resp Crosstabulation

Count		Resp		Total
		1	2	
Flex.	1	2	1	3
	2	0	1	1
	3	1	3	4
	4	2	7	9
	5	1	1	2
	6	1	2	3
Total		7	15	22

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,922 ^a	5	,712
Likelihood Ratio	3,077	5	,688
N of Valid Cases	22		

El 36.3% de los pacientes obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad. Con respecto a la respuesta a la Sapropterina, el 33.3% (n=5) de los pacientes no respondedores y el 42.8% (n=3) de los respondedores obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad.

Función Ejecutiva. Resolución de Problemas

R.P. * Resp Crosstabulation

Count

		Resp		Total
		1	2	
R.P.	1	4	6	10
	2	0	2	2
	3	1	3	4
	4	1	2	3
	5	1	1	2
	7	0	1	1
Total		7	15	22

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,102 ^a	5	,835
Likelihood Ratio	2,971	5	,704
N of Valid Cases	22		

El 72.7% de los pacientes obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad. Con respecto a la respuesta a la Sapropterina, el 73.3 % (n=11) de los pacientes no respondedores y el 71.4% (n=5) de los pacientes respondedores obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad.

Visopercepción

V.P. * Resp Crosstabulation

Count

		Resp		Total
		1	2	
V.P.	1	1	2	3
	2	4	5	9
	3	2	6	8
	4	0	1	1
	5	0	1	1
Total		7	15	22

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,769 ^a	4	,778
Likelihood Ratio	2,340	4	,674
N of Valid Cases	22		

El 91% de los pacientes obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad. Con respecto a la respuesta a la Sapropterina, el 86.6%

(n= 13) de los pacientes no respondedores y el **100% (n=7) de los pacientes respondedores obtiene una puntuación inferior a la media** de lo esperado para su grupo normativo de edad.

Velocidad de Procesamiento

V.Pro * Resp Crosstabulation

Count		Resp		Total
		1	2	
V.Pro	1	1	2	3
	2	2	5	7
	3	1	3	4
	4	2	3	5
	5	1	2	3
Total		7	15	22

Chi-Square Tests

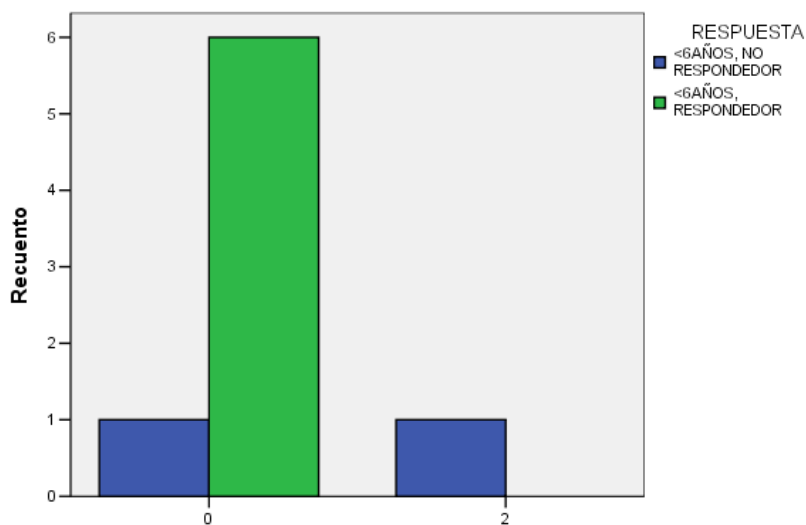
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,280 ^a	4	,991
Likelihood Ratio	,279	4	,991
N of Valid Cases	22		

El 63.6% de los pacientes obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad. Con respecto a la respuesta a la Sapropterina, el 66.6% (n=10) de los pacientes no respondedores y el 57% (n=4) de los pacientes respondedores obtiene una puntuación inferior a la media de lo esperado para su grupo normativo de edad.

Resultados de Valoración de Escala de Calidad de Vida CBCL 1'5-5 años

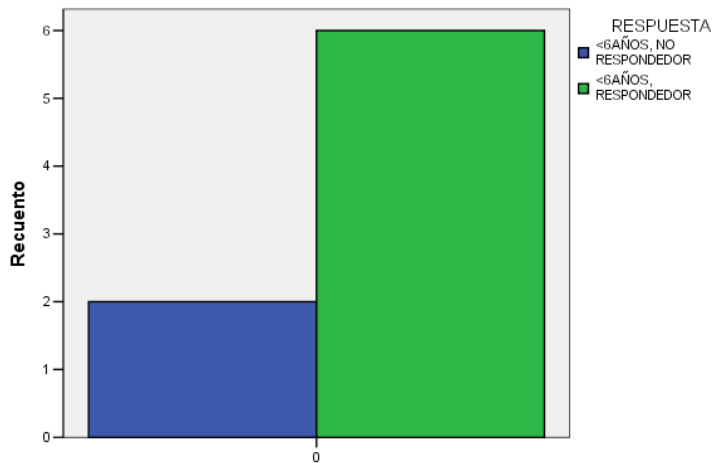
En este grupo de edad, se evaluaron un total de 8 pacientes, de los cuales 2 se consideraban no respondedores a la Sapropterina y 6 respondedores a la Sapropterina. Los ítems se valoran en una escala que comprende 3 valores posibles: 0= el problema no se presenta, 1= el problema se presenta algunas veces y 2= el problema se presenta casi siempre. Así 0 se considera la puntuación más cercana a la normalidad.

Afectividad: 4 ítems, rango de 0-8



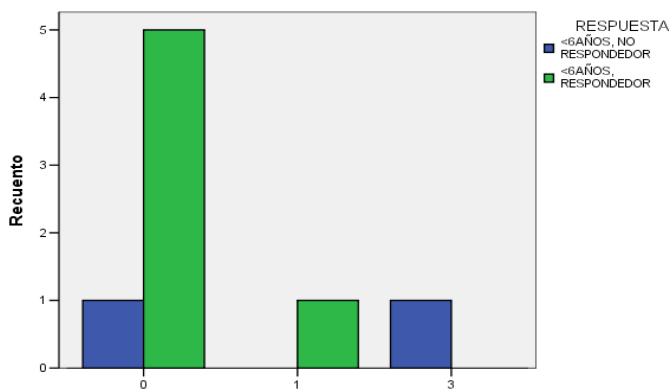
En la valoración de este ítem, **ninguno de los pacientes considerados como respondedor a la Sapropterina presentaba alteración** (el 100% puntuaba 0, nunca), mientras que en el grupo de los **no respondedores a la Sapropterina el 50% (n=1) de los pacientes obtenía una puntuación de 2.**

Ansiedad: 2 ítems, rango de 0-4



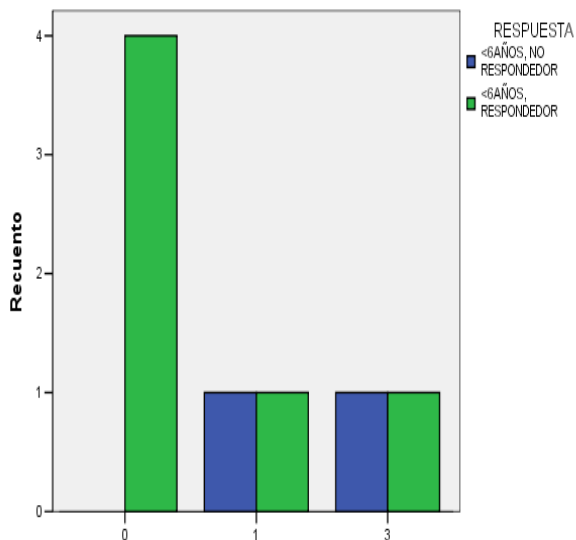
Del total de pacientes valorado en este grupo, el **100 % de ambos grupos** (respondedores y no respondedores a la Sapropterina) **no presentaba alteración.**

Queja psicósomática: 10 ítems, rango de 0-20



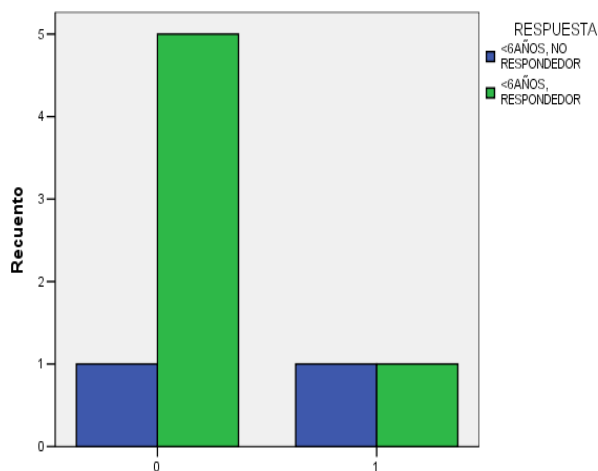
El 83.3% (n= 5) de los pacientes respondedores a la Sapropterina no presentaban quejas psicossomáticas nunca y en el 16.7% (n=1) en ocasiones, frente al **50% (n=1) de pacientes no respondedores a la Sapropterina** que no presentaban quejas psicossomáticas nunca y el 50% (n=1) de ellos que las referían en ocasiones.

Déficit de Atención: 2 ítems, rango de 0-4



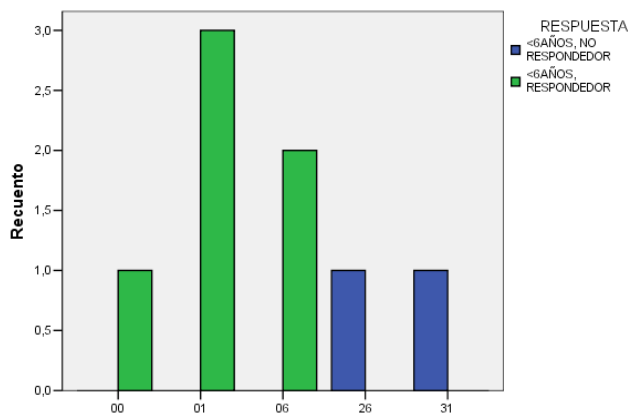
El 66.7% (n= 4) de los pacientes respondedores a la Sapropterina no presentaba conducta con déficit de atención, el 16.7% (n=1) obtenía puntuación de 1 y el 16.7% (n=1) puntuación de 3. En el grupo de pacientes no respondedores a la Sapropterina, el 50% (n=1) presentaba puntuaciones de 1 en conductas de déficit de atención y el 50% (n=1) puntuaba con 3 puntos.

Oposicionismo: 1 ítem, rango de 0-2



En la valoración de este ítem, **el 50% (n=1) de los pacientes no respondedores** y **16.7% (n=1) de pacientes respondedores** a dicho fármaco presentaba puntuación de 1. El **83.3% (n=5) de los pacientes respondedores** a la Sapropterina no presentaba conducta de oposicionismo.

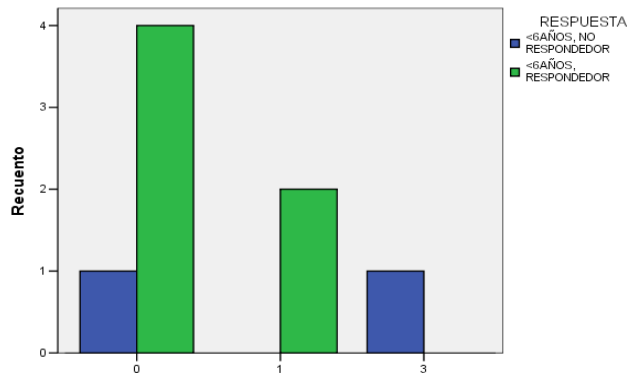
Conductual: 16 ítems, rango de 0-32



Del total de **pacientes respondedores a la Sapropterina**, el **16.7% (n=1)** no presentaba trastorno de conducta, el **50% (n= 3)** obtenía una puntuación de 1, el **33.3% (n=2)** obtenía una puntuación de 6 y **ninguno (0%) presentaba puntuación mayor de 6**. En el grupo de

pacientes no respondedores a la Sapropterina, el 50% (n=1) de los pacientes obtenía una puntuación de 26 y el 50% (n=1) restante puntuación de 31 puntos.

Obsesivo-Compulsivo: 3 ítems, rango de 0-6

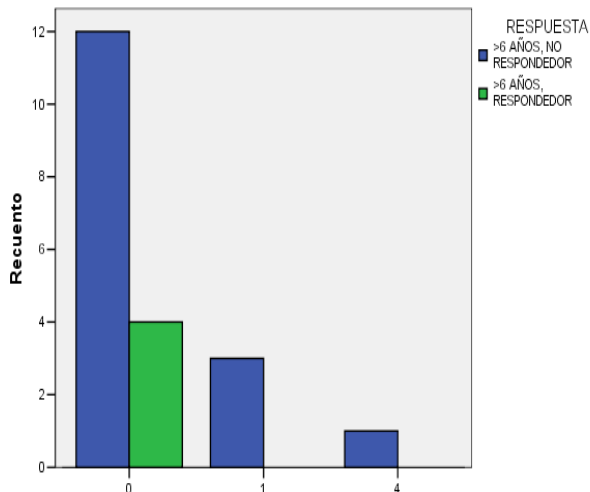


El 66.7% (n=4) de los pacientes respondedores a la Sapropterina no presentaba conductas obsesivo-compulsivas, mientras que en el grupo de pacientes no respondedores el 50% (n=1) de los pacientes no presentaba conducta obsesivo-compulsiva. El 33.3% (n=2) de los pacientes respondedores, presentaba puntuación de 1 en conducta obsesivo-compulsiva y ninguno de ellos más de 1. En el grupo de pacientes no respondedores, el 50% (n=1) presentaba puntuación de 3 en conducta obsesivo-compulsiva.

Resultados de Valoración de Escala de Calidad de Vida CBCL 6-18 años

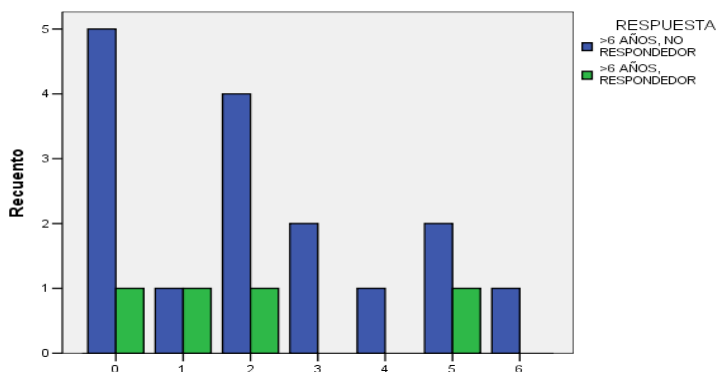
En este grupo de edad se evaluaron un total de 20 pacientes, de los cuales 16 eran considerados como no respondedores a la Sapropterina y 4 pacientes respondedores.

Afectividad: 3 ítems, rango 0-6



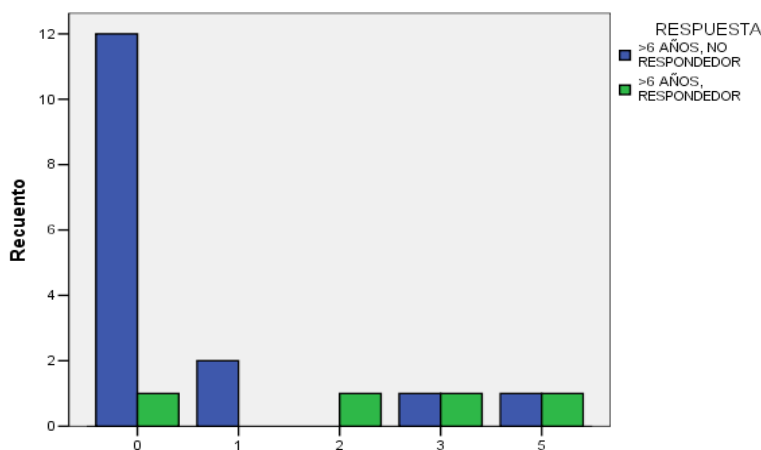
En el grupo de **pacientes respondedores a la Sapropterina**, ningún paciente presentaba puntuaciones de alteración en la afectividad, y en el grupo de **pacientes no respondedores a la Sapropterina** el 75% (n=12) de los pacientes no presentaba puntuaciones de alteración en la afectividad, el 18.8% (n=3) puntuaba 1 y 6.2% (n=1) obtenía puntuaciones de 4.

Ansiedad: 4 ítems, rango 0-8



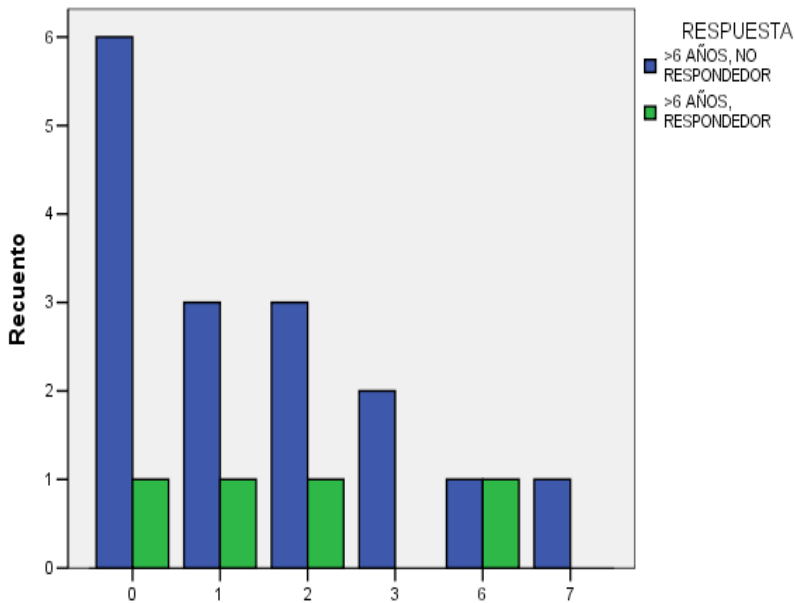
En el grupo de pacientes respondedores a la Sapropterina se obtuvieron los siguientes porcentajes: 25% (n=1) no presenta puntuación para ansiedad, 25% (n=1) presenta puntuación de 1, 25% (n=1) presenta puntuación de 2, 25% (n=1) presenta puntuación de 5. En el grupo de pacientes no respondedores a la Sapropterina, el 31.3% (n=5) de los pacientes puntúa 0, el 6.3% (n=1) puntúa con 1, el 25% (n=4) de los pacientes puntúa con 2, el 12.5% (n=2) puntúa con 3, el 6.3% (n=1) puntúa con 4 puntos, el 12.5% (n=2) puntúa con 5 puntos y el 6.3% (n=1) puntúa con 6 puntos.

Queja psicósomática: 11 ítems, rango 0-22



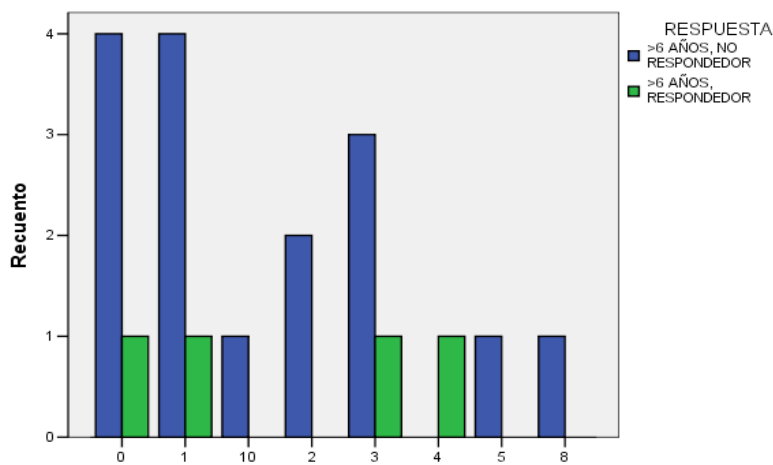
El 75% (n=12) de los pacientes no respondedores a la Sapropterina presentan puntuación de 0 en cuanto a quejas psicósomáticas, el 12.5% (n=2) puntúa con 1 punto, el 6.3% (n=1) puntúa con 3 puntos y el 6.3% (n=1) puntúa con 5 puntos. En el grupo de pacientes respondedores el 25% (n=1) puntúa con 0 puntos, el 25% (n=1) con 2 puntos, el 25% (n=1) puntúa con 3 puntos y el 25% (n=1) puntúa con 5.

Déficit de Atención: 5 ítems, rango 0-10



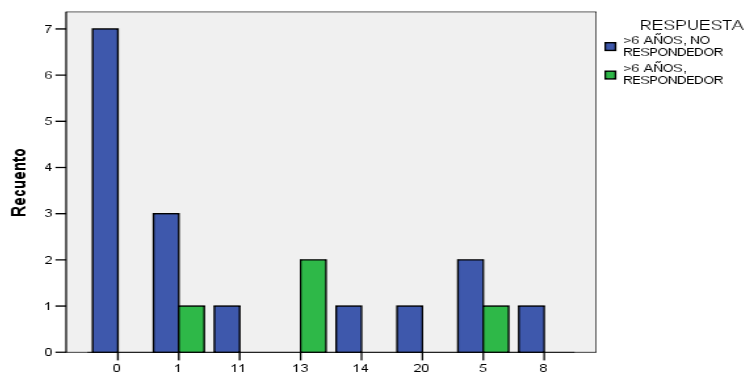
En el grupo de pacientes no respondedores a la Sapropterina, el 37.5% (n=6) de los pacientes puntúa con 0 puntos, el 18.8% (n=3) puntúa con 1, el 18.8% (n=3) puntúa con 2 puntos, el 12.5% (n=2) puntúa con 3 puntos, el 6.3% (n=1) puntúa con 6 puntos y el 6.3% (n=1) puntúa con 7 puntos. En el grupo de pacientes respondedores, el 25% (n=1) de los pacientes puntúa con 0 puntos, el 25% (n=1) puntúa con 1, el 25% (n=1) puntúa con 2 y el 25% (n=1) puntúa con 6.

Oposicionismo: 19 ítems, rango 0-38



Puntúa con 0 puntos el 25% (n=4) de los pacientes no respondedores a la Sapropterina y el 25% (n=1) de los respondedores, con 1 punto puntúa el 25% (n=4) de los pacientes no respondedores y el 25% (n=1) de los respondedores, con 2 puntos puntúa el 12.5% (n=2) de los pacientes no respondedores y ninguno de los respondedores, con 3 puntos puntúa el 18.8% (n=3) de los pacientes no respondedores y el 25% (n=1) de los respondedores, con 4 puntos puntúa el 25% (n=1) de los pacientes respondedores, con 5 puntos puntúa el 6.3% (n=1) de los pacientes no respondedores y ninguno de los respondedores, **con 8 puntos puntúa el 6.3% (n=1) de los pacientes no respondedores y ninguno de los respondedores y con 10 puntos puntúa el 6.3% (n=1) de los pacientes no respondedores y ninguno de los respondedores.**

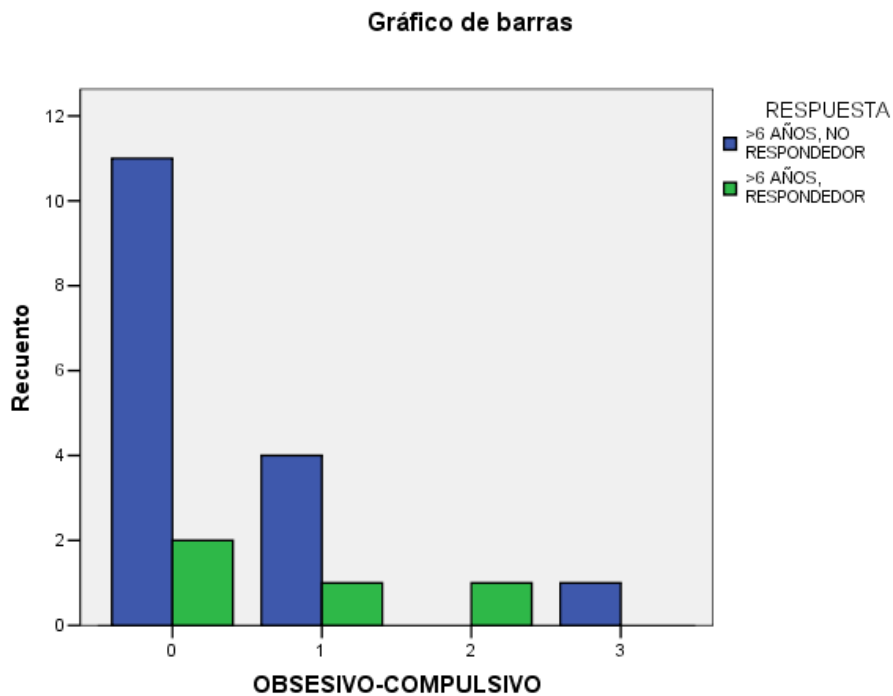
Conductual: 56 ítems, rango 0-112



Con 0 puntos puntúa el 43.8% (n=7) de los pacientes no respondedores y ninguno de los respondedores, con 1 punto puntúa el 18.8% (n=3) de los pacientes no respondedores y el 25% (n=1) de los respondedores, con 5 puntos puntúa el 12.5% (n=2) de los pacientes no respondedores y el 25% (n=1) de los respondedores, con 8 puntos puntúa el 6.3% (n=1) de los pacientes no respondedores y ninguno de los respondedores, con 11 puntos puntúa el 6.3% (n=1) de los pacientes no respondedores y ninguno de los respondedores, con 13 puntos puntúa el 50% (n=2) de los pacientes respondedores y ninguno de los no respondedores, con 14 puntos puntúa el 6.3% (n=1) de los pacientes no respondedores y ninguno

de los respondedores y con 20 puntos puntúa el 6.3% (n=1) de los pacientes no respondedores y ninguno de los respondedores.

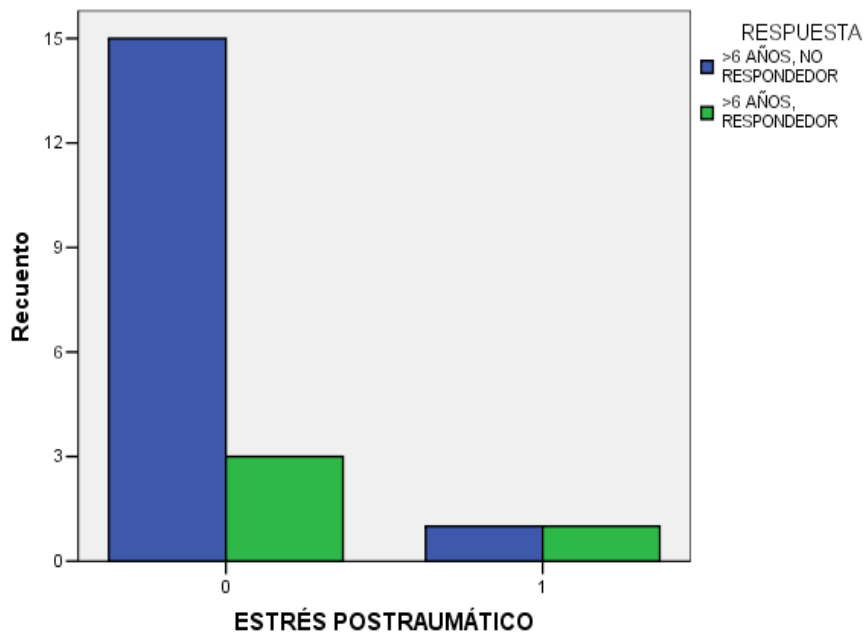
Obsesivo-Compulsivo: 12 ítems, rango 0-24



Para este ítem, con 0 puntos puntúa el 50% (n=2) de los pacientes respondedores y el 68% (n=11) de los no respondedores; con 1 punto puntúa el 25% (n=1) de los pacientes respondedores y 25% (n=4) de los no respondedores; con 2 puntos puntúa el 25% de los respondedores (n=1) y con 3 puntos puntúa el 6 % (n=1) de los no respondedores.

Estrés postraumático: 3 ítems, rango 0-6

Gráfico de barras



Para este ítem, **el 93'7% de los pacientes no respondedores y el 75% de los respondedores puntúan 0**; la máxima puntuación obtenida en ambos grupos es de 1 punto, supone el 25% (n=1) de los respondedores y el 6% de los no respondedores (n=1).

Para valorar si los resultados obtenidos son estadísticamente significativos

($p < 0.05$), aplicamos a cada ítem de dicho cuestionario el test de chi cuadrado. Los resultados fueron los siguientes:

CBCL 1'5-5 años:

Chi-cuadrado de Pearson	Sig. asintótica (bilateral)
Afectividad	,064
Queja psicósomática	,169
Oposicionismo	,346
Déficit de atención	,264
Ansiedad	No puede calcularse
Conductual	,092
Obsesivo compulsivo	,155

CBCL 6-18 años:

Chi-cuadrado de Pearson	Sig. asintótica (bilateral)
Afectividad	,535
Ansiedad	,868
Queja psicósomática	,092
Déficit de atención	,829
Oposicionismo	,622
Conductual	,132
Obsesivo compulsivo	,219
Estrés postraumático	,264

6.- DISCUSIÓN

6.- DISCUSIÓN

La PKU es una enfermedad muy heterogénea, que presenta por tanto una gran variabilidad, tanto en el genotipo (hasta hoy existen descritas más de 1000 mutaciones diferentes, pudiendo presentarse varias en heterogeneidad) como en el fenotipo (niveles en sangre, tolerancia proteica y estabilidad), en el impacto cognitivo/conductual, en la posibilidad de adherencia al tratamiento debido a condicionantes culturales, ambientales y familiares (131). Sin un tratamiento precoz la PKU causa deficiencia neurocognitiva, motora, produce manifestaciones neurológicas severas y desmielinización. La hiperfenilalaninemia produce toxicidad del SNC, afectando al desarrollo y crecimiento neuronal de las neuronas y las células gliales. El tratamiento precoz y un estricto control dietético permiten mejorar de forma significativa el pronóstico en estos pacientes. Por ello, el desarrollo cognitivo a largo plazo y el tratamiento de pacientes adultos con PKU tratados a edades tempranas es un objetivo primordial en la investigación de la PKU en los últimos años. La evaluación neuropsicológica en pacientes afectados de PKU debe ser considerada en el seguimiento integral de estos pacientes. Se cuestiona que el desarrollo intelectual de los pacientes PKU sea estable y que su variación pueda ser predicha por la calidad del control metabólico, de tal manera que existe una notable variabilidad interindividual en su resultado cognitivo y también un vínculo inconsistente entre el rendimiento cognitivo y el control bioquímico, apoyando así la hipótesis de una variabilidad intraindividual o vulnerabilidad a la Phe en el paciente con PKU. El córtex prefrontal es un centro de integración sensorial y motor muy importante y se le relaciona directamente con las funciones ejecutivas. Es una región muy sensible a la alteración de neurotransmisores. La afectación que la hiperfenilalaninemia produce (disminución de proteínas cerebrales, alteración del sistema antioxidante, reducción de niveles de tirosina y otros aminoácidos precursores de neurotransmisores

como la dopamina y la serotonina) causa alteraciones en la capacidad de atención, en el CI y torpeza motora. La importancia del comportamiento motor en la infancia se refiere a que en esta etapa el desarrollo de los movimientos corporales y su relación con el espacio son esenciales; tienen un carácter rápidamente progresivo y permiten realizar intercambios con el medio físico y social facilitando la organización de actividades directamente relacionadas con las funciones ejecutivas (132). Con tratamiento, las alteraciones severas a nivel neurocognitivo pueden prevenirse (2); sin embargo a pesar de tener un buen control dietético se han observado en estos pacientes déficits en las funciones cognitivas (133, 41, 134,135). Por ello, es importante optimizar el control dietético para mantener niveles de Phe adecuados y poder desarrollar un potencial intelectual lo más normal posible. Es importante mantener los niveles de Phe en sangre en valores normales y controlar su variabilidad puesto que cuanto más variables sean dichos niveles, peores resultados en el CI y las funciones ejecutivas (136). Comprobamos en nuestros pacientes con PKU, al igual que en la literatura revisada, la existencia de alteraciones en las funciones ejecutivas a pesar de un buen control metabólico. En nuestra muestra, en la mayoría de los pacientes con PKU se detecta dificultad en su capacidad de abstracción, razonamiento, planificación y organización, indicando dificultades en el funcionamiento o una falta de madurez de áreas prefrontales. Está descrito que los niveles elevados de Phe se asocian con un efecto negativo sobre la atención sostenida así como con el estado de ánimo del paciente (137). También se ha comprobado la relación proporcional que existe entre el nivel medio de Phe a lo largo del tiempo y el CI (23). Existen estudios publicados donde se concluye que el mantenimiento del control metabólico con una combinación de terapia dietética y Sapropterina preserva el cociente intelectual durante 2 años de tratamiento (138, 139).

En nuestro caso, dada la ausencia de valoración neurocognitiva previa al inicio del tratamiento, no podemos evaluar este dato. Según nuestro conocimiento, el efecto de la Sapropterina sobre el funcionamiento neurocognitivo en niños más pequeños de 4 años no había sido examinado. Con respecto a los efectos terapéuticos de la Sapropterina en pacientes PKU y TDAH, se ha demostrado que el tratamiento con dicho fármaco mejora la puntuación de síntomas de TDAH (140). En nuestra muestra, la proporción de pacientes PKU diagnosticados de TDAH fue del 9%; a nivel neurocognitivo hay diferencias entre los resultados ya que clínicamente en los pacientes que responden a la Sapropterina, según los datos aportados por los padres, sí existe mejoría. Dada la proporción de afectación atencional y de las funciones ejecutivas en la valoración neurocognitiva y el alto porcentaje de déficit de atención reflejado por los padres en las encuestas de valoración del comportamiento, consideramos que el TDAH en nuestra muestra está infradiagnosticado.

En nuestro estudio, en cuanto a la valoración neurocognitiva de los pacientes PKU en Extremadura, queda demostrada la existencia de afectación en las funciones ejecutivas en la mayoría de los pacientes con PKU, obteniendo en algunas áreas mejor puntuación los pacientes en tratamiento combinado (dieta + Sapropterina). Sin embargo aplicando a cada una de las variables estudiadas el test de chi-cuadrado, **los resultados no son significativamente estadísticos** (p no menor de 0'05), no existiendo diferencia significativa en cuanto a los resultados obtenidos en el grupo de los pacientes tratados con dieta exclusivamente y los pacientes tratados con dieta en combinación con la Sapropterina. Intuimos que esto es debido al tamaño muestral (n muy pequeña) teniendo en cuenta que la PKU es una enfermedad rara, pero estimamos que si aumentamos el tamaño de la muestra sí podríamos tener significación estadística tal y como podemos apreciar en nuestra práctica clínica. Con respecto a las **cifras de Phe**, una medida del control metabólico en pacientes

con PKU es la variabilidad en los niveles de Phe a lo largo del tiempo. Debido a diversos factores, los pacientes con PKU tienen fluctuaciones significativamente mayores en los niveles sistémicos de Phe a lo largo de los días en comparación con los individuos no afectados. Las correlaciones entre las fluctuaciones de Phe y el resultado intelectual, desarrollo cognitivo y funciones ejecutivas se han identificado repetidamente, y la variación de Phe es un fuerte predictor del control motor (136). Hood et al. identificaron la varianza en el nivel de Phe como un mejor predictor de la calidad de vida y la capacidad para realizar tareas ejecutivas que otras medidas de control metabólico (141). La Sapropterina puede reducir los niveles elevados de Phe en sangre en individuos con hiperfenilalaninemia (100) pero se dispone de datos limitados para niños pequeños. La capacidad de respuesta a la Sapropterina, entendida como la reducción de niveles plasmáticos de Phe en plasma igual o más de 30% tras su administración, en los pacientes con PKU en Extremadura es del 40%. Esta proporción de respondedores fue similar con respecto a los descritos en la literatura, donde se refleja que la tasa de respuesta a la Sapropterina es del 25-50% de los pacientes con PKU clásica (95, 97, 98, 99). Dado que existe una variabilidad interindividual en cuanto al número de determinaciones de Phe que cada paciente tenía, se tomó la varianza de las cifras de Phe en sangre como variable más determinante para que los datos fueran más homogéneos. La eficacia de la Sapropterina para reducir los niveles de fenilalanina en sangre se ha demostrado en estudios clínicos de individuos con fenilcetonuria mayores de 4 años de edad. En nuestra muestra existe diferencia, en cuanto al control de cifras de Phe, observándose que aquellos pacientes PKU respondedores a la Sapropterina presentan cifras medias de Phe más normales y estables en el tiempo que los pacientes PKU no respondedores a la Sapropterina. Este dato nos informa de la importancia de realizar de forma correcta la dieta en pacientes con PKU de forma constante con el fin de mantener las cifras de Phe lo más estable dentro del rango considerado como normal, demostrando así que la

Sapropterina como única terapia no es útil para el buen control metabólico si no existe un adecuado cumplimiento dietético. Con respecto a los **efectos secundarios de la Sapropterina**, en la literatura la incidencia de efectos adversos asociados al empleo de dicho fármaco es <5% (100, 101), concluyendo que la Sapropterina tiene un perfil de seguridad favorable. En nuestra muestra la incidencia de efectos adversos asociados a la Sapropterina ha sido del 0%. En cuanto al **grado de liberación de la dieta** en los pacientes PKU capaces de mantener niveles normales de Phe únicamente con tratamiento dietético, el principal beneficio de la terapéutica con Sapropterina es que aumenta la tolerancia a la proteína en la dieta y la tolerancia a Phe en aquellos pacientes que responden al tratamiento (102). En nuestro estudio se comparó si existía diferencia entre el aporte de proteínas naturales de alto valor biológico (expresado en gramos/kg de peso/día) y el aporte de proteínas por fórmula exenta de Phe (expresado en gramos/kg de peso/día) en el grupo de pacientes PKU respondedores a la Sapropterina y los no respondedores, comprobando que existen diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la cantidad de proteína natural de alto valor biológico que logran consumir (los pacientes respondedores consiguen tolerar más cantidad de proteína natural que los no respondedores). No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al aporte de proteína por fórmula exenta de Phe. Con respecto a la **calidad de vida** de los pacientes con PKU, al igual que ocurre en otras enfermedades metabólicas, la ausencia de tratamientos curativos, la falta de ayudas para la vida diaria y la escasez de información médico/paciente crean en el paciente una sensación de aislamiento y una pesada carga psicosocial que condiciona la representación mental de la enfermedad, influyendo en el estado de salud percibida y creando un importante impacto psicobiológico. No se dispone de datos normativos oficiales específicos para PKU en España. La escala de valoración CBCL contiene algunas limitaciones y sería deseable que algunos grupos de edad contuvieran mayor muestra. En nuestra muestra, los

pacientes PKU respondedores a la Sapropterina obtienen mejores puntuaciones, tanto en el grupo de 1'5-5 años como en el grupo de mayores de 6 años, en la mayoría de los ítems (afectividad, quejas psicosomáticas, déficit de atención, oposicionismo, conductual, obsesivo compulsivo) con respecto a los pacientes PKU no respondedores a dicho fármaco. Los resultados obtenidos traducen lo que nosotros observamos en la práctica clínica diaria sobre la calidad de vida de estos pacientes y sus familiares. Los datos de nuestra muestra no son estadísticamente significativos ($p < 0.05$); estimamos que es debido al tamaño muestral e intuimos que si aumentamos el tamaño de la muestra sí obtendríamos significación estadística.

7.- LIMITACIONES AL ESTUDIO

7.- LIMITACIONES AL ESTUDIO

1.- El **tamaño muestral**: consideramos que el número de pacientes es insuficiente para obtener un resultado estadísticamente significativo en las variables estudiadas.

2.- Las **cifras de Phe en sangre** están sesgadas debido a que la extracción de la misma se realiza una vez al día, no teniendo en cuenta la variabilidad que presenta dicha cifra a lo largo del día. Por tanto, esos valores no son un fiel reflejo de la cifra media de todo el día.

3.- La **heterogeneidad en cuanto a la edad**

4.- El hecho de no haber podido realizar valoración neurocognitiva en todos los pacientes diagnosticados de PKU en nuestra comunidad autónoma (bien porque presenten un deterioro cognitivo importante, una encefalopatía severa o por residir en este momento en otra comunidad autónoma), supone un sesgo en los datos obtenidos. Los resultados obtenidos (en cuanto al objetivo principal de este estudio), no se refieren por tanto al total de los pacientes con PKU en Extremadura.

8.- CONCLUSIONES

8.- CONCLUSIONES

1.- Los pacientes afectados de fenilcetonuria clásica en nuestra Comunidad Autónoma presentan déficits en distintas funciones neurocognitivas, incluso aquellos que tienen una capacidad intelectual dentro de la media.

2.- A pesar de tener un adecuado control metabólico-nutricional, las funciones ejecutivas están afectadas en la mayoría de nuestros pacientes, aunque en los pacientes con mal control metabólico las alteraciones neurocognitivas son más acusadas.

3.- La Sapropterina es efectiva para reducir las concentraciones plasmáticas de Phe en sangre y, por tanto, mejorar el control metabólico de estos pacientes.

4.- La terapia con Sapropterina no minimiza los déficits neuropsicológicos presentes en estos pacientes, aunque sí mejora la calidad de vida y los síntomas clínicos asociados a los déficits referidos.

5.- La Sapropterina tiene un perfil de seguridad favorable, es eficaz para disminuir los niveles de Phe en sangre, lo que aumenta la ingesta de Phe y probablemente mejore el rendimiento neurocognitivo en niños que comienzan el tratamiento entre 0 y 6 años.

6.- Nuestros datos documentan un efecto beneficioso a largo plazo de la Sapropterina administrada por vía oral en pacientes con PKU respondedora, mejorando el control

metabólico, aumentando la tolerancia diaria al consumo de Phe en la dieta y, en algunos casos, mejorando la adherencia dietética y la calidad de vida. Los genotipos de pacientes ayudan a predecir la capacidad de respuesta de BH4.

7.- En los pacientes respondedores, la tasa de cumplimiento terapéutico farmacológico es del 100% en todos los grupos de edad.

8.- Consideramos la necesidad de elaborar un plan de seguimiento del neurodesarrollo en estos pacientes, realizando control de evaluación neurocognitiva de forma periódica en pacientes afectados de PKU.

9.- BIBLIOGRAFÍA

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Scriver CR, Levy H, Donlon J. Hyperphenylalaninemia. Phenylalanine hydroxylase deficiency. En: Valle D, Beaudet A, Vogelstein B, Kinzler K, Antonarakis S, Ballabio A. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw Hill; Chapter 77, 2008.
2. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. Lancet. 2010; 376: 1417-27.
3. Campistol Plana J, Lambruschini N, Castejón Ponce E, Gutiérrez Sánchez A, Fusté Rich E, Gassió Subirachs R, Villaseca Buscá M.A. Hiperfenilalaninemia. Diagnóstico y Tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª ed; 30: 455-477.
4. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics. 1963; 32: 338-43.
5. Marcela Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Belmont Martínez I. Historia de la fenilcetonuria. Acta Pediatr. Mex 2011; 32 (5): 281-286.
6. Fölling I. The discovery of phenylketonuria. Lancet. 2010; 376: 1417-27.
7. Centerwall SA, Centerwall WR. The discovery of phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children and a scientist. Pediatrics. 2000; 105: 89-103.
8. Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An

international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med.* 1980; 20: 1202.

9. Woo SL, Lidsky AS, Güttler F, Chandra T, Robson KJ. Cloned human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria. *Nature.* 1983; 306: 151-5.

10. Hoang L, Byck S, Prevost L, Scriver CR. PAH Mutation Analysis Consortium Database: a database for disease-producing and other allelic variation at the human PAH locus. *Nucleic Acids Res.* 1996; 24: 127-31.

11. Phenylalanine hydroxylase locus knowledge: www.pahdb.mcgill.ca.

12. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child.* 1990; 65: 472-8.

13. Lee P, Treacy EP, Crombez E, Wasserstein M, Waber L, Wolff J, et al. Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 2851-9.

14. Diamond A, Prevor MB, Callender G, Druin D. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev.* 1997; 62 (4).

15. Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Boix C, Sans A et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia: experience in a paediatric

population. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47: 443-8.

16. Campistol J, Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA. Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53: 405-8.

17. Berlin CM, Levy H, Hanley WB. Delayed increase in blood phenylalanine concentration in phenylketonuric children initially classified as mild hyperphenylalaninemia. *Screening.* 1995; 4: 35-9.

18. Pérez-Dueñas B, Valls-Solé J, Fernández-Álvarez E, Conill J, Vilaseca MA, Artuch R et al. Characterization of tremor in phenylketonuric patients. *J Neurol.* 2005; 252: 1328-34.

19. Paine RS. The variability in manifestations of untreated patients with phenylketonuria. *Pediatrics.* 1957; 20: 290-302.

20. Brenton DP, Pietz J. Adult care in phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the relevance of neurological abnormalities. *Eur J Pediatr.* 2000; 159 (Suppl 2): S114-20.

21. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010; 99: S59-63.

22. Campistol J, González MJ, Gutiérrez AP, Vilaseca MA; Grupo Colaborativo de Unidades de Seguimiento Españolas. Tratamiento y control de los pacientes con fenilcetonuria: Resultados del Grupo Colaborativo de Unidades de Seguimiento en España. *Med Clín (Barc).* 2012; 138 (5): 185-191.

23. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007; 92: 63-70.
24. Fonnesebeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T. Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 757-66.
25. Azen CG, Koch R, Friedman EG, et al. Intellectual development in 12 year-old children treated for phenylketonuria. *Am J Dis Child* 1991; 145: 35-39.
26. Koch R, Burton B, Hoganson G, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Dis* 2002; 25: 333-46.
27. Weglage J, Fromm J, van Teeffelen-Heithoff A, et al. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: results of a long term study. *Mol Genet Metab* 2013; 110 (suppl): 544-48.
28. Daelman L, Sedel F, Tourbah A. Progressive neuropsychiatric manifestations of phenylketonuria in adulthood. *Rev Neurol (Paris)* 2014; 170: 280-87.
29. Hoeks MPA, den Heijer M, Janssen MCH. Adult issues in phenylketonuria. *Neth J Med.* 2009; 67: 2-7.

30. Anwar MS, Waddell B, O'Riordan J. Neurological improvement following reinstatement of a low phenylalanine diet after 20 years in established phenylketonuria. *BMJ Case Rep* 2013; 2013.
31. Rubin S, Piffer AL, Rougier MB, et al. Sight-threatening phenylketonuric encephalopathy in a young adult, reversed by diet. *J Inherit Metab Dis Rep* 2013; 10: 83-85.
32. Dawson C, Murphy E, Maritz C, Chan H, Ellerton C, Carpenter RHS et al. Dietary treatment of phenylketonuria: the effect of phenylalanine on reaction time. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34: 449-54.
33. Hoedt AE, de Sonnevile LMJ, Francois B, Horst NM, Jansen MCH, Rubio-Gozalbo ME et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34: 165-71.
34. Gassió R, Campistol J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Cambra FJ, Fusté E. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? *Acta Paediatr*. 2003; 92: 1-6.
35. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Effect on intelligence of relaxing the low phenylalanine diet in phenylketonuria. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 311-6.
36. Griffiths P. Neuropsychological approaches to treatment policy issues in phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2000; 159 (Suppl 2): S82-6.

37. Huijbregts SCJ, de Sonnevile LMJ, Licht R, van Spronsen FJ, Verkerk PH, Sergeant JA. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*. 2002; 40: 7-15.
38. Christ SE, Huijbregts SCJ, de Sonnevile LMJ, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab*. 2010; 99: S22-32.
39. Rupp A, Kreis R, Zschocke J, Slotboom J, Boesch C, Rating D et al. Variability of blood-brain ratios of phenylalanine in typical patients with phenylketonuria. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001; 21: 276-84.
40. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S. Neuropsychology of early-treatment phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Development*. 1990; 61: 1697-713.
41. De Roche K, Welsh M. Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive functions. *Dev Neuropsychol*. 2008; 33(4): 474-504.
42. Janzen D, Nguyen M. Beyond executive function: Non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Mol Genet Metab*. 2010; 99: S47-51.

43. Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2000; 159 (Suppl 2): S 89-93.
44. Antshel KM. ADHD, learning, and academic performance in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010; 99: S52-8.
45. Gassió R, Fusté E, López- Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol.* 2005; 33: 267-71.
46. Dyer CA. Pathophysiology of phenylketonuria. *MRDD Research Reviews.* 1999; 5: 104-12.
47. Pietz J, Schmidt E, Matthis P, Kobialka B, Kutscha A, de Sonnevile L. EEGs in phenylketonuria. I: Follow-up to adulthood; II: Short-term diet-related changes in EEGs and cognitive function. *Dev Med Child Neurol.* 1993; 35: 54-64.
48. Fusetti F, Erlandsen H, Flatmark T, Stevens RC. Structure of tetrameric human phenylalanine hydroxylase and its implications for phenylketonuria. *J Biol Chem.* 1998; 273: 16962-7.
49. Guttler F, Guldborg P. Mutations in the phenylalanine hydroxylase gene: genetic determinants for the phenotype variability of hyperphenylalaninemia. *Acta Pediatr.* 1994; 407: 49-56.

50. Mallolas J, Vilaseca MA, Campistol J, Lambruschini N, Cambra FJ, Estivill X et al. Mutational spectrum of phenylalanine hydroxylase deficiency in the population resident in Catalonia: genotype-phenotype correlation. *Hum Genet.* 1999; 105: 468-73.
51. Desviat LR, Pérez B, García MJ, Martínez-Pardo M, Baldellou A, Arena J et al. Relationship between mutation genotype and biochemical phenotype in a heterogeneous Spanish phenylketonuria population. *Eur J Hum Genet.* 1997; 5: 196-202.
52. Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a meta-analysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1309-1317.
53. Pey AL, Pérez B, Desviat LR, Martínez MA, Aguado C, Erlandsen H et al. Mechanisms underlying responsiveness to tetrahydrobiopterin in mild phenylketonuria mutations. *Hum Mutat.* 2004; 24: 388-99.
54. Trefz FK, Scheible D, Gotz H, Frauendienst- Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2009; 32: 22-6.
55. Erlandsen H, Patch MG, Gámez A, Straub M, Stevens RC. Structural studies on phenylalanine hydroxylase and implications toward understanding and treating phenylketonuria. *Pediatrics.* 2003; 112: 1557-65.
56. Pardridge WM. Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochem Res.* 1998; 23 (5): 635-44.

57. Feillet F, van Spronsen FJ, MacDonald A, Trefz FK, Dermikol M, Giovannini M et al. Challenges and pitfalls in the management of phenylketonuria. *Pediatrics*. 2010; 126: 333-41.
58. van Spronsen Fj, Van Dijk T, Smit GPA. Large daily fluctuations in plasma tyrosina in treated patients with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64: 916-21.
59. Tam SY, Roth RH. Mesofrontal dopaminergic neurons: can tyrosine availability influence their functions? *Biochem Pharmacol*. 1997; 53: 441-53.
60. Hanley WB, Lee AW, Hanley AJ, Lehotay DC, Austin VJ. Hypotyrosinemia in PKU. *Mol Genet Metab*. 1999; 69: 286-94.
61. Ramakers GJ. Rho proteins, mental retardation and the cellular basis of cognition. *Trends Neurosci*. 2002; 25: 191-9.
62. Hoeksma M, Reijngoud DJ, Pruim J, de Valk HW, Paans AM, van Spronsen FJ. Phenylketonuria: high plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab*. 2009; 96: 177-82.
63. Smith CB, Kang J. Cerebral protein synthesis in a genetic mouse model of phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 11014-9.
64. van Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: is a

phenylalanine toxicity the only possible cause? *Inherit Metab Dis.* 2009; 32: 46-51.

65. Castillo M, Zafra MF, García-Peregrín E. Inhibition of brain and liver 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Co A reductase and mevalonate-5-pyrophosphate decarboxylase in experimental hyperphenylalaninemia. *Neurochem Res.* 1988; 13: 551-5.

66. Colomé C, Artuch R, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J, Vilaseca MA. Is there a relationship between plasma phenylalanine and cholesterol in phenylketonuric patients under dietary treatment? *Clin Biochem.* 2001; 33: 373-6.

67. Martínez-Cruz F, Pozo D, Osuna C, Espinar A, Marchante C, Guerrero JM. Oxidative stress induced by phenylketonuria in the rat: Prevention by melatonin, vitamin E, and vitamin C. *J Neurosci Res.* 2002; 69: 550-8.

68. Kaufman S. An evaluation of the possible neurotoxicity of metabolites of phenylalanine. *J Pediatr.* 1989; 114: 895-900.

69. Sirtori LR, Dutra-Filho CS, Fitarelli D, Sitta A, Haeser A, Barschak AG et al. Oxidative stress in patients with phenylketonuria. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1740: 68-73.

70. Colomé C, Artuch R, Vilaseca MA, Sierra C, Brandi N, Lambruschini N et al. Lipophilic antioxidants in patients with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 185-8.

71. Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Colomé R, Campistol J. Cognitive functions and the antioxidant system in phenylketonuric patients. *Neuropsychology.* 2008; 22: 426-31.

72. Belánguer-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2011; 104 Suppl: S19-25.
73. van Spronsen FJ, Enns GM. Future treatment strategies in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010; 99 (Suppl 1): S90-5.
74. Singh R, Acosta P, Burton B, et al. Tracking Long-term Outcomes: Development of Care Data Elements (CDE) for Phenylketonuria. 4Th GMDI Education Conference: New Orleans, LA, 2012.
75. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. *Arch Dis Child.* 1993; 68: 426: 7.
76. Wappner R, Cho S, Kronmal RA, Schuett V, Seashore MR. Management of phenylketonuria for optimal outcome: a review of guidelines for phenylketonuria management and a report of surveys of parents, patients, and clinic directors. *Pediatrics.* 1990; 104: e68.
77. Howell RR. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001; 108(4):972-982.

78. Campistol J, Lambruschini N, Vilaseca MA, Fuste ME. ¿PKU? Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona, 2013.
79. Baldellou A. Tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. An Esp Pediatr. 1997; 47: 563-7.
80. Acosta PB, Yannicelli. Plasma micronutrient concentrations in infants undergoing for phenylketonuria. Biol Trace Elem Res. 1999; 67: 75-84.
81. Przyrembel H, Bremer HJ. Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria. Eur J Pediatr. 2000; 159 (Suppl 2): S129-35.
82. Rohde C, Mütze U, Weigel JF, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W et al. Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control. Eur J Clin Nutr. 2012; 66: 638-8.
83. Gómez-López L, Gutierrez A, Lambruschini N, Pérez-Dueñas B, Fusté E, Vilaseca MA et al. Aplicación del protocolo de actuación para embarazadas afectas de fenilcetonuria clásica: tres gestaciones con éxito. Acta Pediatr Esp. 2006;64:117-22.
84. Campistol J, Arellano M, Poo P, Escofet C, Pérez P, Vilaseca MA. Embriopatía por fenilcetonuria materna. Una causa de retardo mental poco diagnosticada. Revisión de 8 observaciones. An Esp ped 1999;51:139-42.
85. Van Bakel MM, Printzen G, Wermuth B, Wiesmann UN. Antioxidant and thyroid hormone

status in selenium-deficient phenylketonuric and hyperphenylalaninemic patients. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:976-81.

86. Vilaseca MA, Briones P, Ferrer I, Campistol J, Riverola A, Castillo P et al. Controlled diet in Phenylketonuria may cause serum carnitine deficiency. *J Inher Metab Dis.* 1993; 16: 101-4.

87. Sanjurjo P, Perteagudo L, Rodriguez-Soriano J, Vilaseca MA, Campistol J. Polyunsaturated fatty acid status in patients with phenylk. *J Inher Metab Dis.* 1994; 17: 704-9.

88. de Groot MJ, Hoeksma M, van Rijn M, Slart RH, van Spronsen FJ. Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab.* 2012; 105: 566-70.

89. Lage S, Bueno M, Andrade F, Prieto JA, Delgado C, Legarda M et al. Fatty acid profile in patients with phenylketonuria and its relationship with bone mineral density. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33 (Suppl 3): 363-71.

90. Porta F, Mussa A, Zanin A, Greggio NA, Burlina A, Spada M. Impact of metabolic control on bone quality in phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 345-50.

91. Belanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, MacDonald A, Motzfeldt K et al. Diet in phenylketonuria: a snapshot of special dietary costs and

reimbursement systems in 10 international centers. *Mol Genet Metab.* 2012; 105: 390-4.

92. Stockler S, Moeslinger D, Herle M, Wimmer B, Ipsiroglu OS. Cultural aspects in the management of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35: 1147-52.

93. Rupp A, Burgard P. Comparison of different indices of dietary control in phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 521-7.

94. Walter JH, White FJ, Hall SK. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet.* 2002; 360: 55-7.

95. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A et al. Sapropterin Research Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH₄) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2007; 370: 504-510.

96. Burton BK, Grange DK, Milanowski A et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicenter, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30: 700-707.

97. Ziesch B, Weigel J, Thiele A et al. Tetrahydrobiopterin (BH₄) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35 (6): 983-992.

98. Leuret O, Barth M, Kuster A et al. Efficacy and safety of BH₄ before the age of 4 years

in patients with mild phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35: 975-981.

99. Utz JR, Lorentz CP, Markowitz D et al. START, a double blind, placebo-controlled pharmacogenetics test of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab.* 2012; 105: 193-197.

100. Kuvan. Summary of product characteristics. London: Merck-Serono Europe Limited; December 2013.

101. Grant M, Cohen-Pfeffer JI, McCandless S, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat symptoms of ADHD and executive dysfunction in children and adolescents with phenylketonuria. Presented at the Annual Meeting of the American College of Medical Genetics. March, 2015; Salt Lake City, UT.

102. Lambruschini N, Pérez-Dueñas B, Vilaseca MA, Mas A, Artuch R, Gassió R et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol Genet Metab.* 2005; 86 (suppl 1): S54-60.

103. Bélanguer-Quintana A, García MJ, Castro M, Desviat LR, Pérez B, Ugarte M et al. Spanish BH4-responsive phenylalanine hydroxylase-deficient patients: evolution of seven patients on long-term treatment with tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab.* 2005; 86 (suppl 1): S61-6.

104. Bóveda MD, Couce ML, Castañeiras DE, Cocho JA, Pérez B, Ugarte M et al. The tetrahydrobiopterin loading test in 36 patients with hyperphenylalaninemia: evaluation of

response and subsequent treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30: 812.

105. Blau N, Erlandsen H. The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2004; 82:101-11.

106. Baldellou A, Salazar MI, Ruiz-Echarri MP, Campos C, Ruiz L, Ugarte M. Tetrahydrobiopterin therapy for hyperphenylalaninemia due to phenylalanine hydroxylase deficiency. When and how? *An Pediatr (Barc).* 2006; 64: 146-52.

107. Gassió R, Vilaseca MA, Lambruschini N, Boix C, Fusté ME, Campistol J. Cognitive functions in patients with phenylketonuria in long-term treatment with tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab.* 2010; 99: S75-8.

108. Couce ML, Bóveda MD, Valerio E, Pérez-Muñuzuri A, Fraga JM. Long-term pharmacological management of phenylketonuria, including patients below the age of 4 years. *J Inherit Metab Dis.* 2012; 2: 91-6.

109. Vilaseca MA, Lambruschini N, Gómez-López L, Gutiérrez A, Moreno J, Tondo M et al. Long-chain polyunsaturated fatty acid status in phenylketonuric patients treated with tetrahydrobiopterin. *Clin Biochem.* 2010; 43: 411-5.

110. Mirás A, Bóveda MD, Leis MR, Mera A, Aldámiz-Echevarría L, Fernández-Lorenzo JR et al. Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. *Mol Genet Metab.* 2013; 108: 149-54.

111. Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ, Lambruschini N, Burlina A, Bélanguer-Quintana A et al. Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. *Pediatrics*. 2013; 131(6): e1881-8.
112. Ney DM, Blank RD, Hansen KE. Advances in the nutritional and pharmacological management of Phenylketonuria. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014; 17: 61-68.
113. MacLeod E, Ney D. Tratamiento nutricional de la fenilcetonuria. *Ann Nestlé (Esp)*. 2010; 68: 68-71.
114. Bélanguer-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2011; 104 Suppl: S19-25.
115. Van Spronsen FJ, Enns GM. Future treatment strategies in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2010; 99 (Suppl 1): S90-5.
116. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab*. 2007; 91:48-54.
117. A. Pinto 1 , M F. Almeida 1,2 , P C. Ramos 1 , S. Rocha 3, A. Guimas 3 , R. Ribeiro 3 , E. Martins 3 , A. Bandeira 3, A. MacDonald 4 , J C. Rocha 1,5,6 , Dr. JC Rocha
Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source. *Europ Jour Clin Nutr* 2017; 71 (10): 1230-4.

118. Hafid NA, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr.* 2015; 4 (4): 304-317.

119. Pey AL, Pérez B, Desviat LR, Martínez MA, Aguado C, Erlandsen H et al. Mechanisms underlying responsiveness to tetrahydrobiopterin in mild phenylketonuria mutations. *Hum Mutat.* 2004; 24: 388-99.

120. Muntau AC, Gersting SW. Phenylketonuria as a model for protein misfolding diseases and for the development of next generation orphan drugs for patients with inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 649-58.

121. Harding C. Progress toward cell-directed therapy for phenylketonuria. *Clin Genet.* 2008; 74: 97-104.

122. Stéphenne X, Debray FG, Smets F, Jazouli N, Sana G, Tondreau T et al. Hepatocyte transplantation using the domino concept in a child with Tetrabiopterin non-responsive phenylketonuria. *Cell Transplant.* 2012; 21: 2765-70.

123. Eavri R, Lorberboum-Galski H. A novel approach for enzyme replacement therapy. The use of phenylalanine hydroxylase-based fusion proteins for the treatment of phenylketonuria. *J Biol Chem.* 2007; 282: 23402-9.

124. Longo N, Burton B, Harding C et al. A Phase 2, Open-Label, Dose-Finding and the Long Term Extension Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Tolerability of Multiple

Subcutaneous Doses of rAvPAL-PEG in Patients With Phenylketonuria. American College of Medical Genetics and Genomics Annual Meeting. 2012.

125. Sarkissian CN, Gámez A. Phenylalanine ammonia lyase, enzyme substitution therapy for phenylketonuria, where are we now? *Mol Genet Metab.* 2005; 86 (suppl 1): S22-6.

126. Gámez A, Sarkissian CN, Wang L, Kim W, Straub M, Patch MG et al. Development of pegylated forms of recombinant *Rhodospiridium toruloides* phenylalanine ammonia-lyase for the treatment of classical phenylketonuria. *Mol Ther.* 2005; 11: 986-9.

127. Sarkissian CN, Gámez A, Wang L, Charbonneau M, Fitzpatrick P, Lemontt JF et al. Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 20894-9.

128. Sarkissian CN, Kang TS, Gámez A, Scriver CR, Stevens RC. Evaluation of orally administered PEGylated phenylalanine ammonia lyase in mice for the treatment of Phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2001; 104: 249-54.

129. Ronen Eavri Haya Lorberboum-Galski. Nuevos enfoques del tratamiento de la fenilcetonuria. *Ann Nestlé [Esp]* 2010; 68:72–78.

130. Manti F, Nardecchia F, Paci S, Chiarotti F, Carducci C, Dalmazzone S, Cefalo G, Salvatici E, Banderali G, Leuzzi V. Predictability and inconsistencies in the cognitive outcome of early treated PKU patients. *J Inherit Metab Dis.* 2017; 40 (6): 793-799.

131. Specola N. Neuropatología de la fenilcetonuria. *Acta Pediatr Mex* 2012;33(6):340-342.
132. Sánchez C, Sheribeth C. Aspectos neuropsicológicos en pacientes con fenilcetonuria (PKU). *Acta Pediatr Mex*. 2012; 33(6): 293-295.
133. Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed test and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33:414-21.
134. 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;41:245-60.
135. Crossley LH, Anderson PJ. Función neuropsicológica en la fenilcetonuria tratada precozmente: una revisión. *Ann Nestlé (Esp)*2010;68(2).79-89.
136. Cleary M, Trefz F, Muntau AC, et al. Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: a review of posible relationships with outcomes. *Mol Gen Metab*. 2013;110(4):418-423.
137. Anjema K, van Rijn M, Verkek Ph, et al. PKU: High plasma phenylalanine concentrations are associated with increased prevalence of mood swings. *Mol Genet Metab*.2011;104(3):231-234.
138. Longo N , Siriwardena K , Feigenbaum A , Dimmock D , Burton BK , Stockler

S , Waisbren S , Lang W , Jurecki E ,Zhang C , Prasad S . Genet Med 2015; 17(5): 365-73.

139. Van Spronsen FJ, Huijbregts SCJ, Bosch AM et al. Cognitive, neurophysiological, neurological and psychosocial outcomes in early-treated PKU-patients: A start toward standardized outcome measurement across development. Mol Genet Metab, 2011;104:545-551)

140. Burton B, Grant M, Feigenbaum a, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. Mol Genet Metab.2015;114(3):415-424.

141. Hood A, Grange DK, Christ SE, et al. Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria. Mol Gen Metab. 2014;111:445-451.


Anexo I. Tabla evaluación neuropsicológica

FUNCIÓN		NIVELES						
		Muy Inferior	Inferior	Normal Bajo	Medio	Normal Alto	Superior	Muy Superior
PERCENTILES		1-10	11-25	26-40	41-60	61-75	76-90	90-100
CI	VERBAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	RAZONAMIENTO PERCEPTIVO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	TOTAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ATENCIÓN	FOCALIZADA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	SOSTENIDA (Concentración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	DIVIDIDA/ SELECTIVA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
FUNCIÓN EJECUTIVA	MEMORIA DE TRABAJO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	INHIBICIÓN DE LA CONDUCTA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	FLEXIBILIDAD	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
VISOPERCEPCIÓN		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anexo II

Cuestionario comportamiento CBCL 1 ½ -5 años

		Por favor utilice letra de imprenta		INVENTARIO DEL COMPORTAMIENTO DE NIÑOS/AS DE 1½-5 AÑOS. Cuestionario para padres (CBCL/1½-5)		Para llenar en el centro ID # _____			
NOMBRE DEL NIÑO Nombre _____ Apellido 1 _____ Apellido 2 _____		TRABAJO HABITUAL DE LOS PADRES, incluso si ahora no están trabajando (por favor especifique - por ejemplo: Mecánico, jardinero, maestro de escuela, ama de casa, obrero, zapatero, sargento ejército). TRABAJO PADRE: _____ TRABAJO MADRE: _____		SEXO DEL NIÑO <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino		EDAD _____ RAZA O GRUPO ÉTNICO _____			
FECHA DE HOY Día _____ Mes _____ Año _____		FECHA DE NACIMIENTO Día _____ Mes _____ Año _____		ESTE CUESTIONARIO HA SIDO CONTESTADO POR: <input type="checkbox"/> Padre (Nombre y apellido): _____ <input type="checkbox"/> Madre (Nombre y apellido): _____ <input type="checkbox"/> Otro (Nombre y apellido): _____					
Por favor complete este cuestionario con su opinión sobre el comportamiento de su hijo/a, incluso aunque piense que otras personas no están de acuerdo con usted. Si lo cree necesario anote comentarios adicionales al final de cada frase y en el espacio que se proporciona en la página 2.									
A continuación hay una lista de frases que describen a los/as niños/as. Piense en el comportamiento de su hijo/a <i>ahora o durante los últimos dos meses</i> . Haga un círculo en el número 2 si la frase describe a su hijo/a <i>muy a menudo o bastante a menudo</i> . Haga un círculo en el número 1 si la frase describe a su hijo/a <i>algo o algunas veces</i> . Haga un círculo en el 0 si la descripción con respecto a su hijo/a <i>no es cierta</i> . Por favor conteste todas las frases de la mejor manera posible incluso si algunas de ellas parecen no describir a su hijo/a. Por favor escriba en letra de imprenta. Asegúrese de contestar todas las preguntas.									
0 = No es cierto (que sepa usted)		1 = Algo, algunas veces cierto		2 = Cierto muy a menudo o bastante a menudo					
0	1	2	1.	Dolores o molestias (sin causa médica; no incluya dolores de cabeza o de estómago)	0	1	2	25.	No sabe divertirse, actúa como un adulto
0	1	2	2.	Se comporta como si fuera más pequeño/a	0	1	2	27.	No parece sentirse culpable después de portarse mal
0	1	2	3.	Tiene miedo de probar cosas nuevas	0	1	2	28.	No quiere salir de casa
0	1	2	4.	Evita mirar a los ojos a otras personas	0	1	2	29.	Se frustra fácilmente
0	1	2	5.	No puede concentrarse o prestar atención durante mucho tiempo	0	1	2	30.	Se pone celoso/a fácilmente
0	1	2	6.	No puede estar quieto/a sentado/a, es movido/a, o hiperactivo/a	0	1	2	31.	Come o bebe cosas que no son alimento; no incluya golosinas (ponga ejemplos): _____
0	1	2	7.	No soporta que las cosas estén fuera de su sitio	0	1	2	32.	Tiene miedo a ciertos animales, situaciones o lugares diferentes de la escuela (ponga ejemplos): _____
0	1	2	8.	No soporta esperar, lo quiere todo de inmediato	0	1	2	33.	Se ofende fácilmente
0	1	2	9.	Mastica cosas que no son comestibles	0	1	2	34.	Se hace daño con mucha frecuencia, es propenso a tener accidentes
0	1	2	10.	Es demasiado dependiente o apegado/a a los adultos	0	1	2	35.	Se mete en muchas peleas
0	1	2	11.	Busca ayuda constantemente	0	1	2	36.	Se mete en todo
0	1	2	12.	Tiene estreñimiento, no defeca (cuando no está enfermo/a)	0	1	2	37.	Se altera demasiado cuando le separan de sus padres
0	1	2	13.	Llora mucho	0	1	2	38.	Le cuesta quedarse dormido/a.
0	1	2	14.	Es cruel con los animales	0	1	2	39.	Dolores de cabeza (sin causa médica)
0	1	2	15.	Desafiante	0	1	2	40.	Pega a otras personas
0	1	2	16.	Sus demandas deben ser satisfechas inmediatamente	0	1	2	41.	Aguanta la respiración
0	1	2	17.	Rompe sus propias cosas	0	1	2	42.	Hace daño sin querer a otras personas o a los animales
0	1	2	18.	Rompe las cosas de sus familiares o de otros niños	0	1	2	43.	Parece triste sin razón aparente
0	1	2	19.	Tiene diarrea (cuando no está enfermo/a)	0	1	2	44.	Malhumorado/a
0	1	2	20.	Desobediente	0	1	2	45.	Náuseas, se siente mal (sin causa médica)
0	1	2	21.	Cualquier cambio en la rutina le altera	0	1	2	46.	Movimientos nerviosos o tics (ponga ejemplos): _____
0	1	2	22.	No quiere dormir solo/a	0	1	2	47.	Nervioso/a o tenso/a
0	1	2	23.	No contesta cuando otras personas le hablan	0	1	2	48.	Pesadillas
0	1	2	24.	No come bien (ponga ejemplos): _____					
0	1	2	25.	No se lleva bien con otros niños/as					

Pase a la página siguiente

Anexo II.- continuación Cuestionario comportamiento CBCL 1 ½ -5 años

Por favor escriba en letra de imprenta. Asegúrese de contestar todas las preguntas.

0 = No es cierto (que sepa usted)			1 = Algo, algunas veces cierto			2 = Cierto muy a menudo o bastante a menudo			
0	1	2	49.	Comer demasiado	0	1	2	76.	Problemas para hablar (ponga ejemplos): _____
0	1	2	50.	Se cansa demasiado	0	1	2	77.	Se queda mirando al vacío o parece preocupado/a
0	1	2	51.	Siente pánico sin motivo	0	1	2	78.	Dolores de estómago o retortijones sin causa médica)
0	1	2	52.	Dolor al hacer caca (sin causa médica)	0	1	2	79.	Cambia rápidamente de la tristeza a la alegría
0	1	2	53.	Ataca físicamente a otras personas	0	1	2	80.	Comportamiento raro (ponga ejemplos): _____
0	1	2	54.	Se mete el dedo en la nariz; se araña la piel u otras partes del cuerpo (ponga ejemplos): _____	0	1	2	81.	Tozudo/a, malhumorado/a, irritable
0	1	2	55.	Juega demasiado con sus órganos sexuales	0	1	2	82.	Cambios repentinos de humor o sentimientos
0	1	2	56.	Mala coordinación o torpeza	0	1	2	83.	Malhumorado/a, pone mala cara con frecuencia
0	1	2	57.	Problemas con los ojos (sin causa médica) (ponga ejemplos): _____	0	1	2	84.	Habla o llora mientras duerme
0	1	2	58.	El castigo no hace cambiar su comportamiento	0	1	2	85.	Tiene rabietas o mal genio
0	1	2	59.	Pasa rápidamente de una actividad a otra	0	1	2	86.	Demasiado preocupado/a por la limpieza o el orden
0	1	2	60.	Erupciones u otros problemas en la piel sin causa médica)	0	1	2	87.	Demasiado miedoso/a o ansioso/a
0	1	2	61.	Se niega a comer	0	1	2	88.	Poco cooperador/a
0	1	2	62.	Se niega a participar en juegos activos	0	1	2	89.	Poco activo/a, lento/a, o le falta energía
0	1	2	63.	Mece repetidamente la cabeza o el cuerpo	0	1	2	90.	Infeliz, triste o deprimido/a
0	1	2	64.	Se resiste a ir a la cama por la noche	0	1	2	91.	Más ruidoso/a de lo común
0	1	2	65.	Se resiste a aprender a usar el váter (ponga ejemplos): _____	0	1	2	92.	Se altera en situaciones nuevas o con personas que acaba de conocer (ponga ejemplos): _____
0	1	2	66.	Grita mucho	0	1	2	93.	Vómitos (sin causa médica)
0	1	2	67.	Parece no reaccionar al cariño	0	1	2	94.	Se despierta con frecuencia durante la noche
0	1	2	68.	Se avergüenza con facilidad, tiene mucho sentido del ridículo	0	1	2	95.	Se va de casa
0	1	2	69.	Egoísta o se niega a compartir	0	1	2	96.	Exige mucha atención
0	1	2	70.	Demuestra poco afecto hacia los demás	0	1	2	97.	Se queja mucho
0	1	2	71.	Demuestra poco interés por lo que le rodea	0	1	2	98.	Se aísla, no se relaciona con los demás
0	1	2	72.	Demuestra poco temor a hacerse daño	0	1	2	99.	Se preocupa mucho
0	1	2	73.	Demasiado tímido/a	0	1	2	100.	Por favor anote cualquier otro problema que tenga su hijo/a y que no esté incluido en esta lista.
0	1	2	74.	Duerme menos que la mayoría de los/as niños/as durante el día y/o la noche (ponga ejemplos): _____	0	1	2	_____	
0	1	2	75.	Embarduna o juega con las cacas	0	1	2	_____	
					0	1	2	_____	

POR FAVOR, VERIFIQUE QUE HA CONTESTADO TODAS LAS PREGUNTAS **SUBRAYE LAS QUE LE PREOCUPAN**

¿Tiene su hijo/a alguna enfermedad, o incapacidad física o mental? No Sí Por favor describa:

¿Qué es lo que más le preocupa con respecto a su hijo/a?

Por favor describa los aspectos más positivos de su hijo/a:

Anexo II.- continuación

Cuestionario comportamiento CBCL 6-18 años

Por favor escriba en letra de imprenta. Asegúrese de contestar todas las preguntas.

A continuación encontrará una lista de frases que describen a los jóvenes. Piense en el **momento actual o durante los últimos seis meses**. Si la frase describe a su hijo/a **muy a menudo o bastante a menudo** haga un círculo en el número **2**, si la frase le describe **algo o algunas veces** haga un círculo en el número **1**, y si la frase **no es cierta** rodee el **0**. Por favor conteste todas las frases de la mejor manera posible, incluso si algunas de ellas parecen no describir a su hijo/a.

0 = No es cierto			1 = Algo, algunas veces cierto			2 = Cierto muy a menudo o bastante a menudo		
0	1	2	1. Se comporta como si fuera más pequeño/a	0	1	2	32. Cree que tiene que ser perfecto/a	
0	1	2	2. Bebe alcohol sin permiso de los padres (describa): _____	0	1	2	33. Cree o se queja de que nadie lo/la quiere	
0	1	2	3. Discute mucho	0	1	2	34. Cree que los demás lo/la quieren perjudicar	
0	1	2	4. No termina las cosas que empieza	0	1	2	35. Se siente inferior o cree que no vale nada	
0	1	2	5. Hay muy pocas cosas que le hacen disfrutar	0	1	2	36. Se hace daño con mucha frecuencia o es propenso/a a tener accidentes	
0	1	2	6. Hace sus necesidades fuera del váter	0	1	2	37. Se mete en muchas peleas	
0	1	2	7. Es presumido/a, engreído/a	0	1	2	38. Los demás se burlan de él/ella a menudo	
0	1	2	8. No puede concentrarse o prestar atención durante mucho tiempo	0	1	2	39. Va con niños/as/jóvenes que se meten en problemas	
0	1	2	9. No puede quitarse de la mente ciertos pensamientos; está obsesionado/a (describa): _____	0	1	2	40. Oye sonidos o voces que no existen (describa): _____	
0	1	2	10. No puede estar quieto/a sentado/a, es movido/a o hiperactivo/a	0	1	2	41. Impulsivo/a; actúa sin pensar	
0	1	2	11. Es demasiado dependiente o apegado a los adultos	0	1	2	42. Prefiere estar solo/a	
0	1	2	12. Se queja de que se siente solo/a	0	1	2	43. Mentiroso/a o tramposo/a	
0	1	2	13. Está distraído o en las nubes	0	1	2	44. Se muerde las uñas	
0	1	2	14. Lloro mucho	0	1	2	45. Nervioso/a, ansioso/a o tenso/a	
0	1	2	15. Es cruel con los animales	0	1	2	46. Movimientos nerviosos o tics (describa): _____	
0	1	2	16. Intimida, es cruel o malo/a con los demás	0	1	2	47. Pesadillas	
0	1	2	17. Sueña despierto/a; se pierde en sus propios pensamientos	0	1	2	48. No cae bien a otros niños/jóvenes	
0	1	2	18. Se hace daño a sí mismo/a deliberadamente o ha intentado suicidarse	0	1	2	49. Padece de estreñimiento	
0	1	2	19. Exige mucha atención	0	1	2	50. Demasiado ansioso/a o miedoso/a	
0	1	2	20. Rompe sus propias cosas	0	1	2	51. Se siente mareado/a	
0	1	2	21. Rompe las cosas de sus familiares o de otras personas	0	1	2	52. Se siente demasiado culpable	
0	1	2	22. Desobedece en casa	0	1	2	53. Come demasiado	
0	1	2	23. Desobedece en la escuela	0	1	2	54. Se cansa demasiado sin motivo	
0	1	2	24. No come bien	0	1	2	55. Tiene sobrepeso	
0	1	2	25. No se lleva bien con otros/as niños/as/jóvenes	56. Problemas físicos <i>sin causa médica</i> :				
0	1	2	26. No parece sentirse culpable después de portarse mal	0	1	2	a. Dolores o molestias (no incluya dolor de estómago o de cabeza)	
0	1	2	27. Se pone celoso/a fácilmente	0	1	2	b. Dolores de cabeza	
0	1	2	28. Se salta las normas en casa, en la escuela o en otros lugares	0	1	2	c. Náuseas, ganas de vomitar	
0	1	2	29. Tiene miedo a ciertas situaciones, animales o lugares diferentes de la escuela (describa): _____	0	1	2	d. Problemas con los ojos (valórello como 0 si lleva gafas) (describa): _____	
0	1	2	30. Le da miedo ir a la escuela	0	1	2	e. Erupciones u otros problemas en la piel	
0	1	2	31. Tiene miedo de que pueda pensar o hacer algo malo	0	1	2	f. Dolores de estómago	
				0	1	2	g. Vómitos	
				0	1	2	h. Otros (describa): _____	
				0	1	2	57. Ataca a otras personas físicamente	
				0	1	2	58. Se hurga la nariz, la piel u otras partes del cuerpo (las heridas, los granos, ...) (describa): _____	
				0	1	2	59. Juega con sus órganos sexuales en público	

Anexo II.- continuación

Cuestionario comportamiento CBCL 6-18 años

0 = No es cierto			1 = Algo, algunas veces cierto			2 = Cierto muy a menudo o bastante a menudo		
0	1	2	60. Juega demasiado con sus órganos sexuales	0	1	2	86. Tozudo/a, malhumorado/a, irritable	
0	1	2	61. Trabajo deficiente en la escuela	0	1	2	87. Cambios repentinos de humor o sentimientos	
0	1	2	62. Mala coordinación o torpeza	0	1	2	88. Malhumorado/a, pone mala cara	
0	1	2	63. Prefiere estar con niños/as/jóvenes mayores que él/ella	0	1	2	89. Desconfiado/a, receloso/a	
0	1	2	64. Prefiere estar con niños/as/jóvenes menores que él/ella	0	1	2	90. Dice groserías, usa lenguaje obsceno	
0	1	2	65. Se niega a hablar	0	1	2	91. Habla de querer matarse	
0	1	2	66. Repite ciertas acciones una y otra vez; compulsiones (describa): _____	0	1	2	92. Habla o camina cuando está dormido/a (describa): _____	
0	1	2	67. Se escapa de casa	0	1	2	93. Habla demasiado	
0	1	2	68. Grita mucho	0	1	2	94. Se burla mucho de los demás	
0	1	2	69. Muy reservado/a; se calla todo	0	1	2	95. Tiene rabietas o mal genio	
0	1	2	70. Ve cosas que no existen (describa): _____	0	1	2	96. Piensa de masiado sobre temas sexuales	
0	1	2	71. Se avergüenza con facilidad; tiene mucho sentido del ridículo	0	1	2	97. Amenaza a otros	
0	1	2	72. Prende fuegos	0	1	2	98. Se chupa el dedo	
0	1	2	73. Problemas sexuales (describa): _____	0	1	2	99. Fuma tabaco	
0	1	2	74. Le gusta llamar la atención o hacerse el/la gracioso/a	0	1	2	100. No duerme bien (describa): _____	
0	1	2	75. Demasiado tímido/a	0	1	2	101. Hace novillos, falta a la escuela sin motivo	
0	1	2	76. Duerme menos que la mayoría de los/las niños/as/jóvenes	0	1	2	102. Poco activo/a, lento/a o le falta energía	
0	1	2	77. Duerme más que la mayoría de los/las niños/as/jóvenes durante el día y/o la noche	0	1	2	103. Infeliz, triste o deprimido/a	
0	1	2	78. Desatento/a, se distrae fácilmente	0	1	2	104. Más ruido so/a de lo común	
0	1	2	79. Problemas con el habla (describa): _____	0	1	2	105. Toma medicamentos o drogas sin razón médica (no incluya el alcohol o el tabaco) (describa): _____	
0	1	2	80. Se queda mirando al vacío	0	1	2	106. Comete actos de vandalismo, como romper ventanas u otras cosas	
0	1	2	81. Roba en casa	0	1	2	107. Se orina en la ropa durante el día	
0	1	2	82. Roba fuera de casa	0	1	2	108. Se orina en la cama	
0	1	2	83. Almacena demasiadas cosas que no necesita (describa): _____	0	1	2	109. Se queja mucho	
0	1	2	84. Comportamiento raro (describa): _____	0	1	2	110. Desea ser del sexo opuesto	
0	1	2	85. Ideas raras (describa): _____	0	1	2	111. Se aísla, no se relaciona con los demás	
				0	1	2	112. Se preocupa mucho	
				0	1	2	113. Por favor anote cualquier otro problema que tenga su hijo/a y que no esté incluido en esta lista	
				0	1	2	_____	
				0	1	2	_____	
				0	1	2	_____	

Anexo III

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS TEST DE EVALUACIÓN NEUROCOGNITVA Y DE CALIDAD DE VIDA

* Test de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria IV (WIPPSI-IV):

Wechsler, D. (2014) WPPSI-IV: Escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria. Pearson Educación, S.A.

* Test de Inteligencia de Wechsler para niños IV (WISC-IV):

Wechsler D. WISC-IV, escala de inteligencia de Wechsler para niños. Madrid: TEA Ediciones; 2005.

* Escala de Desarrollo Psicomotor de la Primera Infancia de Brunet-Lezine:

Brunet, O.; Lezine, I. El Desarrollo Psicológico de la Primera Infancia. Madrid: Pablo del Río. 1980.

* Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN):

Portellano, J.A., Mateos, R., Martínez-Arias, R., Tapia, A. y Granados, M.J. (2009). CUMANIN: Cuestionario de Madurez neuropsicológica Infantil. Madrid: TEA Ediciones S.A.

* Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva-Versión Infantil (BRIEF-P):

Gioia, G.A., Espy, K.A. y Isquith P.K. (2016) BRIEF-P: Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva – Versión Infantil. Madrid: TEA Ediciones, S.A.

* Test de Percepción de Diferencias-Revisado (CARAS):

Thurstone LL, Yela M. Caras, test de percepción de diferencias. Madrid: TEA Ediciones; 1999.

* Test de Copia de una Figura Compleja (REY):

Rey A. Test de copia de una figura compleja. Madrid: TEA Ediciones; 1999. 26.-

* Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños (ENFEN):

Portellano, J.A., Martínez-Arias, R. y Zumárraga, L. (2009). ENFEN: Evaluación Neuropsicológica de las funciones ejecutivas en niños. Madrid: TEA Ediciones, S.A.

* D2, Test de Atención:

d2, Test de Atención. Rolf Brickenkamp. Adaptación española: Nicolás Seisdedos Cubero. 4ª edición revisada. TEA ediciones. Madrid 2012.

* STROOP, Test de Colores y Palabras:

Golden C. Stroop, test de colores y palabras. Madrid: TEA Ediciones; 1994.

Golden, C. J. (2007). Stroop test de colores y palabras, manual (5º Ed.). Madrid: TEA Ediciones, S.A.

* Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin:

Grant DA, Berg EA. WCST, test de clasificación de tarjetas de Wisconsin. Madrid: TEA Ediciones; 2001.

Heaton, R.K., Chelune, G.J. Talley, J.L., Kay, G.G., y Curtiss (2009). Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin manual (3a edición). Madrid: TEA Ediciones, S.A

* Cuestionario del Comportamiento de niños/as de 1'5-5 años y 6-18 años (CBCL, "Child Behavior Checklist"): Thomas M. Achenbach. Manual for Child Behavior Checklist 4-18, 1991 Profile Paperback – June, 1991.