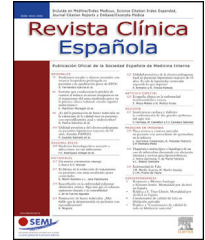




# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



## ORIGINAL

## Características clínicas y manejo de los pacientes españoles adultos con fenilcetonuria



M.A. Martínez Olmos<sup>a,b,c,\*</sup>, E. Venegas Moreno<sup>d</sup>, M. Morales Conejo<sup>e</sup>, L. Ceberio Hualde<sup>f</sup>, B. Pérez<sup>g</sup>, M. de Tallo Forga<sup>h</sup>, F.J. Pérez-Sádaba<sup>i</sup> y P. Correcher Medina<sup>j</sup>

<sup>a</sup> Endocrinology and Nutrition Service, Unit of Diagnosis and Treatment of Congenital Metabolic Diseases (UDyTEMC), University Hospital Complex of Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>b</sup> Molecular Endocrinology Group-Health Research Institute of Santiago de Compostela-IDIS, A Coruña, España

<sup>c</sup> CIBER of Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Carlos III Health Institute, Madrid, España

<sup>d</sup> Endocrinology and Nutrition Service, Unit of Diagnosis and Treatment of Congenital Metabolic Diseases (UDyTEMC), University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>e</sup> Unit of metabolic and congenital diseases and other minority diseases, Internal Medicine Service, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>f</sup> Internal Medicine Service, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain, Member of the Metabolism CSUR, Biocruces Group and European Reference Centre

<sup>g</sup> Diagnostic Center for Molecular Diseases, CIBERER, IdiPAZ, Autonomous University of Madrid, Madrid, España

<sup>h</sup> Endocrinology and Nutrition Service, Unit of Adult Congenital Errors of Metabolism, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>i</sup> Outcomes'10 (a ProductLife Group Company), Castellón, España

<sup>j</sup> Nutrition and Metabolopathies Unit, Polytechnic University Hospital of La Fe, Valencia, España

Recibido el 17 de marzo de 2025; aceptado el 6 de mayo de 2025

Disponible en Internet el 19 de septiembre de 2025

### PALABRAS CLAVE

Fenilalanina;  
Fenilcetonuria

### Resumen

**Objetivos:** Describir las características sociodemográficas y clínicas y el manejo de los pacientes con fenilcetonuria (PKU) en Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) o unidades de excelencia clínica especializados en errores congénitos del metabolismo (ECM). Además, determinar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes.

**Métodos:** Estudio observacional transversal y descriptivo realizado con pacientes con PKU que acudieron a centros CSUR o unidades de excelencia clínica especializadas en ECM durante el periodo del estudio.

**Resultados:** Se incluyeron 55 pacientes (54 adultos y un adolescente) con diferentes fenotipos PKU. La edad media (DE) fue de 32,1 (9,7) años, siendo el 69,1% mujeres. El fenotipo más frecuente al diagnóstico fue PKU clásica (67,3%). La DE de fenilalanina (Phe) plasmática al diagnóstico fue de 901,9 (606,1)  $\mu\text{mol/L}$  y de 422,8 (288,9)  $\mu\text{mol/L}$  en el último año. El 23,6% de los pacientes presentaban síntomas neurológicos, siendo el más frecuente la discapacidad intelectual (21,8%). Los síntomas psicológicos estaban presentes en el 34,5% de los pacientes,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Miguel.Angel.Martinez.Olmos@sergas.es](mailto:Miguel.Angel.Martinez.Olmos@sergas.es) (M.A. Martínez Olmos).

siendo los más frecuentes la ansiedad (14,5%) y la depresión (12,7%). El 85,5% de los pacientes respondieron el cuestionario EQ-5D-5L. De estos, el 44,7% no reportaron ansiedad o depresión, mientras que el 34,0% tenían ansiedad o depresión leve. La DE de EQ-VAS fue de 80,9 (15,2). Cuarenta y un (74,5%) pacientes respondieron el cuestionario PKU-QoL. Los resultados indicaron que los pacientes con PKU percibían que el impacto de la enfermedad era moderado en todos los dominios del cuestionario.

**Conclusiones:** Los adultos con PKU podrían sufrir síntomas neurológicos o psicológicos como discapacidad intelectual, ansiedad y depresión. Sin embargo, su CVRS era buena y comparable a la de la población general.

© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Phenylalanine;  
Phenylketonuria

## Clinical characteristics and management of Spanish adult patients with phenylketonuria

### Abstract

**Objectives:** To describe the sociodemographic and clinical characteristics and management of patients with phenylketonuria (PKU) followed in centres, services, and reference units (CSUR) or clinical excellence units specialised in inborn errors of metabolism (IEM). Additionally, to determine patients' health-related quality of life (HRQoL).

**Methods:** Observational, cross-sectional, descriptive study conducted with Spanish PKU patients attending CSUR centres or clinical excellence units specialised in IEM during the study period.

**Results:** The study included 55 patients (54 adults and one teenager) with different PKU phenotypes. The mean (SD) age was 32.1 (9.7) years, with 69.1% women. The most frequent phenotype at diagnosis was classical PKU (67.3%). Mean (SD) plasma Phe levels at diagnosis were 901.9 (606.1)  $\mu\text{mol/L}$  and 422.8 (288.9)  $\mu\text{mol/L}$  in the last year. Neurological symptoms were present in 23.6% of patients, the most frequent being intellectual disability (21.8%). Psychological symptoms were present in 34.5% of patients, the most frequent being anxiety (14.5%) and depression (12.7%). Of the patients, 85.5% responded to the EQ-5D-5L questionnaire. Of these, 44.7% of patients reported no anxiety or depression, while 34.0% had mild anxiety or depression. The mean (SD) EQ-VAS value was 80.9 (15.2). Forty-one (74.5%) patients responded to the PKU-QoL questionnaire. The results indicated that PKU patients perceived the impact of their disease to be moderate across all domains included in the questionnaire.

**Conclusions:** Adults with PKU may experience neurological or psychological symptoms including intellectual disability, anxiety, and depression. However, their HRQoL was found to be good and comparable to that of the general population.

© 2025 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad autosómica recesiva rara causada por variantes patogénicas en los genes que codifican la fenilalanina hidroxilasa (PAH). Esta enzima convierte la fenilalanina (Phe) en tirosina y necesita la tetra-hidrobiopterina (BH4) como cofactor<sup>1-3</sup>. La deficiencia de PAH da lugar a una elevación de la Phe en la sangre, que atraviesa la barrera hematoencefálica y altera el desarrollo y la función cerebrales<sup>2</sup>. La prevalencia estimada en Europa es de uno por cada 10.000 nacidos vivos<sup>4</sup>.

La PKU causa discapacidad intelectual progresiva si no se trata<sup>5</sup>, lo que puede provocar hipopigmentación de la piel, el pelo y los ojos, eccema resistente y un olor corporal rancio<sup>5</sup>. Por consiguiente, el cribado neonatal de la PKU es obligatorio en toda la Unión Europea para prevenir consecuencias graves<sup>6</sup>. En el momento del diagnóstico, los pacientes con

PKU presentan niveles de Phe de entre 150 y más de 1.200  $\mu\text{mol/L}$ , definiendo cuatro fenotipos en función de la tolerancia a proteínas: clásica (Phe > 1.200  $\mu\text{mol/L}$ ); moderada (Phe 600-1.200  $\mu\text{mol/L}$ ), leve (Phe 360-600  $\mu\text{mol/L}$ ) e hiperfenilalaninemia benigna (Phe 150-360  $\mu\text{mol/L}$ ), esta última sin restricciones alimentarias<sup>7</sup>.

Los tratamientos para la PKU tienen como objetivo disminuir los niveles de Phe en sangre<sup>2</sup>. El manejo dietético consiste en una dieta baja en Phe y suplementos de aminoácidos hipoproteicos sin Phe<sup>2</sup>. Algunos pacientes responden a la sapropterina, un cofactor sintético de la PAH que actúa como el cofactor natural BH4, que reduce los niveles de Phe y aumenta la tolerancia alimentaria<sup>8</sup>. Según las guías europeas<sup>2,9</sup>, el tratamiento es innecesario en pacientes con concentraciones de Phe en sangre inferiores a 360  $\mu\text{mol/L}$ , pero obligatorio en pacientes con concentraciones superiores a 600  $\mu\text{mol/L}$ .

En España la intervención precoz y la mejora del manejo han contribuido a aumentar la supervivencia de los pacientes con PKU y a reducir la morbilidad, a pesar de requerir una vigilancia clínica y bioquímica de por vida<sup>10</sup>. Los niveles de Phe mal controlados, los déficits de nutrientes y los malos hábitos alimenticios pueden conducir a complicaciones neurológicas o neuropsicológicas y a la obesidad<sup>11</sup>, por lo que el cumplimiento dietético está estrechamente ligado al pronóstico de la PKU. El abandono del tratamiento podría dar lugar a una posible regresión neurológica<sup>12</sup>. Aunque los pacientes con PKU suelen tener una buena calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la enfermedad afecta negativamente a su bienestar emocional, sobre todo por la ansiedad relacionada con elevadas concentraciones de Phe en sangre<sup>13</sup>. La mejora en las tasas de supervivencia pone de relieve la necesidad de mejorar la vigilancia y la gestión asistencial en los centros de referencia, conocidos principalmente como Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR), o unidades de excelencia clínica.

Por consiguiente, el objetivo de este estudio es describir las características, la CVRS y el tratamiento de los pacientes adultos con PKU en centros CSUR o unidades de excelencia clínica.

## Métodos

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, transversal y descriptivo realizado en pacientes españoles con PKU que acudieron a centros de CSUR o unidades de excelencia clínica especializadas en errores congénitos del metabolismo (ECM) y recibieron seguimiento durante el periodo de estudio.

Los objetivos principales del estudio eran describir las características sociodemográficas y clínicas y el manejo clínico de los pacientes adultos con PKU que recibieron seguimiento en centros CSUR o unidades de excelencia clínica especializadas en ECM. Los objetivos secundarios eran determinar la CVRS de pacientes adultos con PKU y determinar los principales síntomas neuropsicológicos de estos pacientes.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital 12 de Octubre (Madrid) (número de expediente: 18/511) y desarrollado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

### Participantes en el estudio

Participaron especialistas clínicos de cinco de los ocho CSUR o unidades clínicas de excelencia especializadas en ECM y manejo de pacientes con PKU (Sup. Tabla 1).

Se incluyeron en el estudio pacientes  $\geq 16$  años con un diagnóstico de PKU o hiperfenilalaninemia benigna con confirmación genética que acudían a un CSUR o unidad clínica de excelencia especializada en ECM. Se excluyó a los pacientes sin antecedentes clínicos bien documentados. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado por escrito.

## Variables

Se recopilaron las características sociodemográficas (edad, sexo, estatura, peso, nivel de estudios, situación laboral y situación familiar), características clínicas (relacionadas con el diagnóstico, las concentraciones de Phe y el tratamiento) y cuestionarios de CVRS de los pacientes.

Las características clínicas incluyeron edad de diagnóstico, concentraciones de Phe en el momento del diagnóstico, fenotipos de PKU, sensibilidad a BH4, cociente intelectual (CI), índice de Barthel, genotipos, índice de control de la dieta ([ICD], calculado como la media de las medianas de los valores de Phe de por vida del paciente), síntomas neurológicos (discapacidad intelectual, coordinación motora deficiente, epilepsia o temblor) y síntomas psicológicos (ansiedad, depresión, aislamiento social, baja autoestima, déficit de atención, impulsividad, agorafobia, hiperactividad o agresividad), tratamiento recibido y cumplimiento terapéutico, visitas programadas y análisis de sangre según la historia del paciente. En la prueba de sobrecarga de BH4 se consideró como respuesta positiva una reducción de las concentraciones plasmáticas de Phe del 30-50%<sup>14</sup>. Se determinó el CI de los pacientes y se clasificó en siete categorías mediante la Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS) III/IV: superior (120-129), media alta (110-119), media (90-109), media baja (80-89), límite (70-79) y extremadamente baja ( $< 69$ ). El índice de Barthel se utiliza para evaluar (puntuación de 0 a 100) y clasificar el grado de dependencia de los pacientes en cinco categorías: total (0-20), grave (21-60), moderada (61-90), baja (91-99) e independiente (100)<sup>15</sup>.

Para evaluar la CVRS de los pacientes se utilizaron las versiones españolas de los cuestionarios EuroQoL (EQ-5D-5L) y PKU-QoL. El cuestionario EQ-5D-5L consta de cinco dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión<sup>16</sup>. Este cuestionario también recogió la puntuación de la escala analógica visual (EAV) EQ (entre 0 y 100). La escala EQ-VAS registra la salud valorada por el propio paciente<sup>16</sup>. El impacto de la PKU y su tratamiento en la vida diaria de los pacientes se evaluó mediante el cuestionario específico de PKU PKU-QoL, previamente validado y adaptado a la población española<sup>17</sup>. Este cuestionario consta de 65 preguntas que abarcan las siguientes dimensiones: síntomas, sensaciones generales en la PKU, administración de suplementos, restricción de la ingesta de proteínas y aspectos sociales<sup>17</sup>. El grado de gravedad de cada dimensión se clasificó de la siguiente manera: baja/nula (0-25), moderada (26-50), importante (51-75) y muy grave ( $> 75$ )<sup>13</sup>.

### Análisis estadístico

Se calcularon estadísticos descriptivos. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de centralidad (media, mediana) y de dispersión (desviación típica [DT], cuartiles, mínimo y máximo). Para las variables cualitativas se obtuvieron frecuencias relativas y absolutas.

Se realizó un análisis de subgrupos considerando una clasificación de los pacientes basada en el valor de la mediana del ICD obtenido durante el último año. Se clasificó a los pacientes como con un ICD aceptable ( $< 600 \mu\text{mol/L}$ ) o

**Tabla 1** Características de los pacientes incluidos en el estudio

|                                                 | Pacientes<br>(n = 55) |
|-------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Sexo, n (%)</b>                              |                       |
| Varones                                         | 17 (30,9)             |
| Mujeres                                         | 38 (69,1)             |
| <b>Nivel de estudios, n (%)</b>                 |                       |
| Estudios de primaria                            | 10 (18,2)             |
| Estudios de secundaria                          | 6 (10,9)              |
| Estudios de bachillerato                        | 3 (5,5)               |
| Estudios de formación profesional               | 18 (37,2)             |
| Estudios universitarios                         | 9 (16,4)              |
| Estudios de postgrado                           | 1 (1,8)               |
| No reportado (NR)                               | 8 (14,6)              |
| <b>Situación laboral, n (%)</b>                 |                       |
| Trabajo estable                                 | 22 (40,0)             |
| Ayuda a la contratación                         | 4 (7,3)               |
| Trabajo en el hogar                             | 2 (3,6)               |
| Desempleado/a                                   | 13 (23,6)             |
| Incapacidad para trabajar                       | 8 (14,6)              |
| NR                                              | 6 (10,9)              |
| <b>Situación familiar – estado civil, n (%)</b> |                       |
| Relación estable                                | 17 (30,9)             |
| Soltero/a                                       | 37 (69,3)             |
| NR                                              | 1 (1,8)               |
| <b>Situación familiar – hijos, n (%)</b>        |                       |
| Sin hijos                                       | 48 (87,3)             |
| Con hijos                                       | 7 (12,7)              |
| 1                                               | 3 (42,9)              |
| 2                                               | 3 (42,9)              |
| 3                                               | 1 (14,3)              |

NR: no reportado.

deficiente ( $> 600 \mu\text{mol/L}$ ). En el análisis de subgrupos se utilizaron las variables siguientes: síntomas neurológicos y psicológicos, índice de masa corporal (IMC) y dimensiones principales de los cuestionarios EQ-5D-5L y PKU-QoL. La muestra limitada en el subgrupo con un ICD deficiente ( $n = 13$ ) y la disparidad en el tamaño del grupo (DCI aceptable,  $n = 40$ ) impidieron realizar análisis estadísticos para establecer diferencias significativas entre los subgrupos. No obstante, el objetivo del estudio era describir, no comparar, cada subgrupo (ICD deficiente y aceptable) y los resultados en cada uno de ellos. Dada la naturaleza de la patología, era muy difícil obtener muestras de los pacientes superiores, un problema recurrente en las enfermedades raras.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico STATA versión 14.

## Resultados

### Características sociodemográficas de los pacientes

Se incluyó en el estudio a 55 pacientes (54 adultos y un adolescente) con diferentes fenotipos de PKU, de 16 a 53 años (media de edad = 32,1 años; DT = 9,7). La población femenina representaba el 69,1% de la muestra y el 40% de los pacientes tenían un trabajo estable. Las características sociodemográficas

**Tabla 2** Características de los pacientes incluidos en el estudio

|                                                          | Pacientes<br>(n = 55) |
|----------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Edad en el momento del diagnóstico, n (%)</b>         |                       |
| Cribado neonatal                                         | 36 (65,5)             |
| 0-2 años                                                 | 6 (10,9)              |
| 3-10 años                                                | 12 (21,8)             |
| 11-16 años                                               | 1 (1,8)               |
| <b>Fenotipo de gravedad de la PKU, n (%)</b>             |                       |
| Hiperfenilalaninemia benigna                             | 5 (9,1)               |
| PKU leve                                                 | 4 (7,3)               |
| PKU moderada                                             | 8 (14,6)              |
| PKU clásica (Phe $> 1.200 \mu\text{mol/L}$ )             | 37 (67,3)             |
| NR                                                       | 1 (1,8)               |
| <b>Respuesta a la prueba de sobrecarga de BH4, n (%)</b> |                       |
| Buena (reducción $> 50\%$ )                              | 5 (11,9)              |
| Leve (reducción del 30%-50%)                             | 4 (9,5)               |
| Deficiente (reducción $< 30\%$ )                         | 32 (76,2)             |
| NR                                                       | 1 (2,4)               |
| <b>CI (WAIS III/IV), n (%)</b>                           |                       |
| Superior (120-129)                                       | 2 (3,6)               |
| Medio alto (110-119)                                     | 6 (10,9)              |
| Medio (90-109)                                           | 12 (21,8)             |
| Medio bajo (80-89)                                       | 3 (5,5)               |
| Límite (70-79)                                           | 5 (9,1)               |
| Extremadamente bajo ( $< 69$ )                           | 10 (18,2)             |
| NR                                                       | 17 (30,9)             |

NR: no reportado; CI: cociente intelectual.

de la muestra se muestran en la [tabla 1](#). Los pacientes tenían un IMC medio de 26,5 (DT = 6,2)  $\text{kg/m}^2$ , de los cuales aproximadamente el 60% tenían sobrepeso u obesidad.

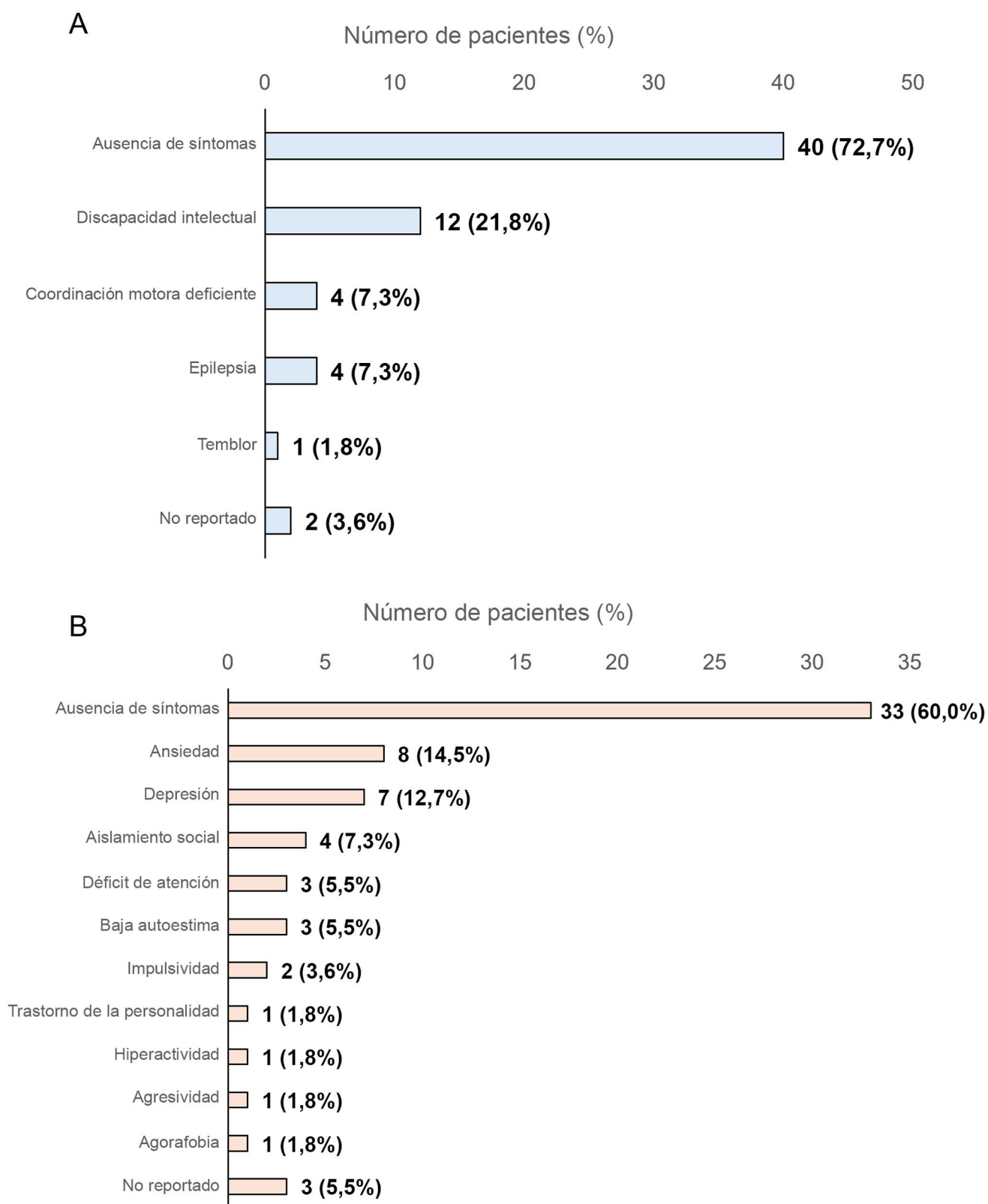
### Características clínicas

#### Diagnóstico

La mayoría de los pacientes ( $n = 36$ , 65,5%) recibieron su diagnóstico mediante cribado neonatal y el fenotipo más frecuente en el momento del diagnóstico fue PKU clásica, que afectaba a 37 (67,3%) pacientes. La prueba de sobrecarga de BH4 se realizó en 42 (76,4%) pacientes, la mayoría con mala respuesta, con reducción de las concentraciones de Phe  $< 30\%$  ( $n = 32$ , 76,2%). En el momento de la inclusión, 15 pacientes presentaban un CI límite o muy bajo, mientras que 37 (67,3%) eran funcionalmente independientes según el índice de Barthel ([tabla 2](#) y [Sup. Tabla 2](#)).

#### Concentraciones de Phe

La concentración plasmática media de Phe en el momento del diagnóstico fue de 901,9 (DT = 606,1)  $\mu\text{mol/L}$  y de 422,8 (DT = 288,9)  $\mu\text{mol/L}$  durante el año anterior. Además, la tolerancia media de Phe en la dieta fue de 821,8 (DT = 928,2)  $\text{mg/día}$ , y la mayoría de los pacientes presentaban una tolerancia  $< 500 \text{ mg/día}$  ( $n = 21$ , 38,2%) y una mediana del ICD durante el año anterior  $< 480 \mu\text{mol/L}$  ( $n = 29$ , 52,7%) ([Sup. Tabla 2](#)).

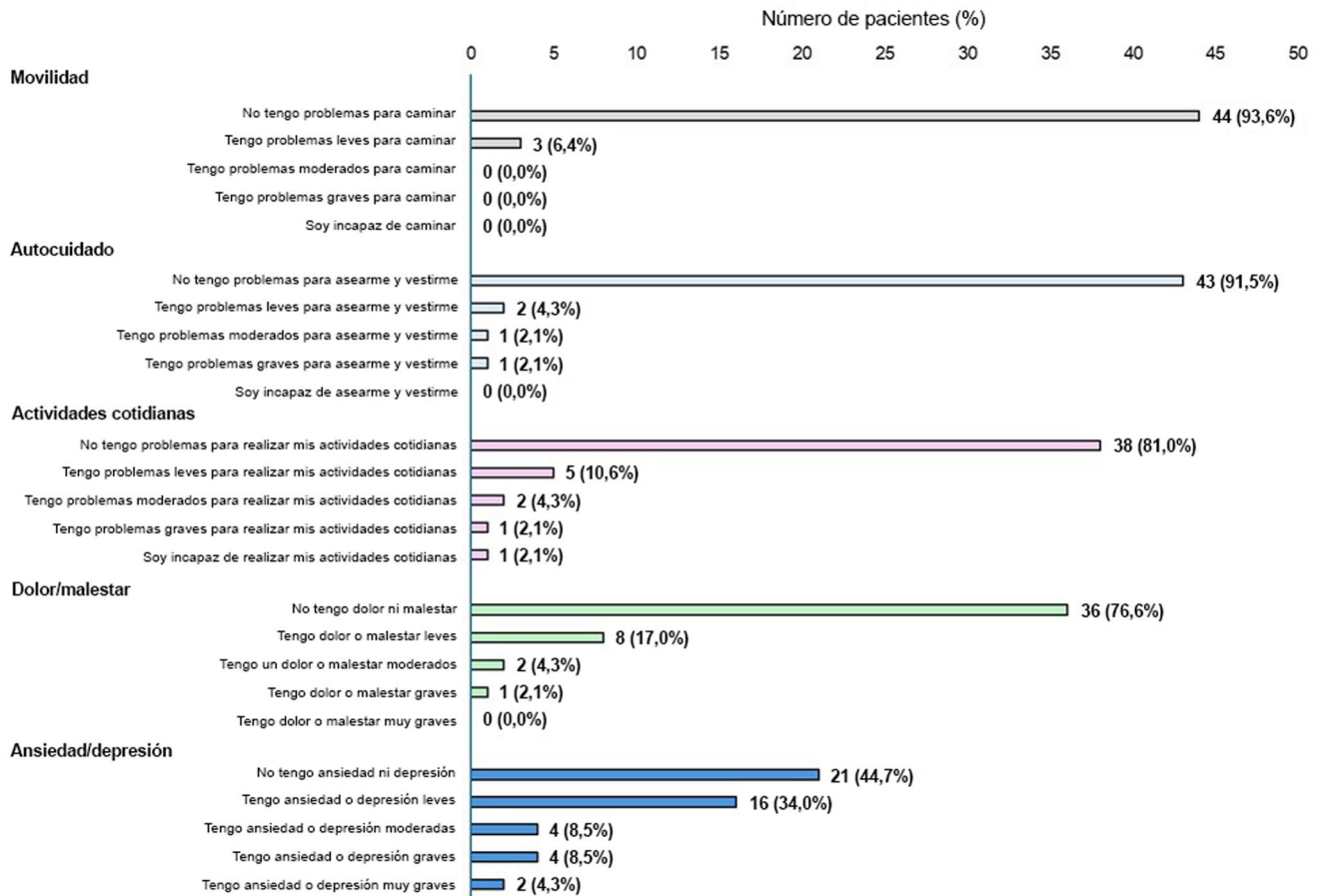


**Figura 1** Síntomas neuropsicológicos (A) y psicológicos (B) en los pacientes con PKU que participaron en el estudio.

#### Síntomas neurológicos y psicológicos

En total, 13 pacientes (23,6%) presentaron síntomas neurológicos. De ellos, ocho (14,5%) presentaron un único síntoma,

mientras que cinco (9,1%) presentaron dos o más síntomas. El síntoma neurológico más frecuente fue la discapacidad intelectual, observada en 12 (21,8%) pacientes (Fig. 1 A).



**Figura 2** Resultados obtenidos para cada dimensión del cuestionario EQ-5D-5L.

Por otro lado, 19 (34,5%) pacientes presentaron síntomas psicológicos, de los que 10 (18,2%) y nueve (16,4%) presentaron uno y dos o más síntomas, respectivamente. Los síntomas más frecuentes fueron ansiedad ( $n=8$ , 14,5%) y depresión ( $n=7$ , 12,7%) (Fig. 1 B).

## Tratamiento

La dieta con suplementos exentos de Phe ( $n=32$  [58,2%] y  $n=35$  [63,6%], respectivamente) y la dieta con restricción de Phe ( $n=22$  [40,0%] y  $n=9$  [16,4%], respectivamente) fueron los tratamientos más utilizados, tanto en el momento del diagnóstico como en el momento actual (Sup. Fig. 1). Además, la mayoría de los pacientes ( $n=47$ , 85,5%) no recibían tratamiento farmacológico para los síntomas neuropsicológicos relacionados con la PKU (Sup. Fig. 1).

Por otro lado, la mayoría de los pacientes ( $n=35$ , 63,6%) mostraron un elevado grado de cumplimiento terapéutico, sobre todo con respecto a las visitas médicas programadas ( $n=48$ , 87,3%) y los análisis de sangre requeridos por su médico ( $n=40$ , 80,0%) (Sup. Tabla 3).

## Calidad de vida relacionada con la salud

### EQ-5D-5L

Cuarenta y siete (85,5%) de los pacientes participantes respondieron al cuestionario EQ-5D-5L. Más del 75% de ellos no

presentaron problemas de movilidad, autocuidado, actividades cotidianas ni dolor/malestar (fig. 2). Veintiún pacientes (44,7%) refirieron no sentir ansiedad ni depresión, mientras que 16 (34,0%) refirieron ansiedad o depresión leves (fig. 2). Además, la puntuación media en la escala EQ-VAS fue de 80,9 (DT = 15,2).

### PKU-QoL

Los pacientes con PKU comunicaron que su enfermedad tenía una repercusión moderada en todas las dimensiones evaluadas mediante el cuestionario PKU-QoL (repercusión global de la PKU: media = 35,3, DT = 14,9). Las puntuaciones más altas de este cuestionario indican una mayor repercusión negativa de la enfermedad en la calidad de vida. En general, el adolescente participante obtuvo una puntuación más alta en todas las dimensiones, excepto en los síntomas de la PKU (tabla 3).

## Análisis de subgrupos

Según el DCI, 40 (72,7%) pacientes presentaron un control aceptable, mientras que 13 (23,6%) presentaron un ICD deficiente.

En ambos grupos, el síntoma neurológico más frecuente fue la discapacidad intelectual (control aceptable: 22,5%; control deficiente: 23,1%). Una mayor proporción de pacientes con control deficiente del ICD presentaron ansiedad

**Tabla 3** Valores medios y DT obtenidos en cada dimensión del cuestionario PKU-QoL

|                                                  | Adultos (n = 40) | Adolescente (n = 1) |
|--------------------------------------------------|------------------|---------------------|
| Síntomas, media (DT)                             | 30,3 (17,5)      | 13,6                |
| Repercusión global de la PKU, media (DT)         | 35,3 (14,9)      | 41,1                |
| Administración de suplementos, media (DT)        | 29,1 (15,5)      | 43,2                |
| Restricción de proteínas en la dieta, media (DT) | 29,5 (19,7)      | 42,1                |
| Total, media (DT)                                | 31,1 (14,2)      | 36,6                |

DT: desviación típica.

(23,1% frente al 12,5%) y depresión (30,8% frente al 7,5%) en comparación con los que tenían un control aceptable ([Sup. Tabla 3](#)). Sin embargo, no pudieron establecerse diferencias estadísticamente significativas.

Por otro lado, según los resultados obtenidos en el cuestionario EQ-5D-5L, una mayor proporción de pacientes con control deficiente presentaron más problemas en todas las dimensiones y una menor puntuación media en la escala EQ-VAS (77,2 [DT = 20,9] frente a 81,9 [DT = 13,9]) en comparación con los pacientes con un control aceptable ([Sup. Tabla 3](#)). Además, se observó un aumento de la puntuación media en el cuestionario PKU-QoL en el grupo de ICD deficiente en la mayoría de las dimensiones, lo que indica una ligera disminución de la calidad de vida de los pacientes. En la dimensión de los síntomas, la puntuación de los pacientes con ICD deficiente fue algo menor, pero se mantuvo dentro del mismo intervalo de puntuaciones (entre 26 y 50), lo que indica una afectación moderada de la enfermedad ([Sup. Tabla 4](#)).

## Discusión

Los avances en la vigilancia, el cribado y el tratamiento han permitido que numerosos pacientes con PKU lleguen a la edad adulta. El conocimiento de sus características socio-demográficas, clínicas, relacionadas con el tratamiento y de CVRS puede mejorar la asistencia personalizada.

Los programas de cribado neonatal se iniciaron en España en la década de 1970 y en 1978 se formalizó un programa nacional de cribado neonatal de la PKU<sup>14,18</sup>. A pesar de ello, el diagnóstico tardío sigue existiendo, lo que da lugar a casos documentados de signos neurológicos, retrasos del desarrollo y discapacidad intelectual<sup>5,19</sup>.

La concentración media de Phe en sangre en el momento del diagnóstico en este estudio fue de 901,6  $\mu\text{mol/L}$  (amplitud intercuartílica [AIC] = 325,5-1499,0  $\mu\text{mol/L}$ ) y el 27% de los pacientes tenía un CI inferior a 70, considerado límite o muy bajo. Estudios previos han demostrado que los niveles elevados de Phe en sangre se asocian a un menor CI<sup>20,21</sup>, lo que viene a subrayar la importancia del tratamiento adecuado para reducir y controlar este efecto<sup>22</sup>. Los pacientes siguieron un tratamiento basado en una dieta con suplementos exentos de Phe (58%) y una dieta con restricción de Phe (40%). En el momento de la recogida de datos, los tratamientos más frecuentes seguían siendo los mismos, con un 63,6% y un 16,4%, respectivamente. Las concentraciones medias de Phe en sangre disminuyeron a 422,8  $\mu\text{mol/L}$  (AIC = 194,0-600,0  $\mu\text{mol/L}$ ) en el año anterior con el tratamiento adecuado, lo que indica un efecto positivo del

tratamiento y la dieta en estos pacientes. En el análisis de subgrupos, la mayoría de los pacientes tenían un ICD adecuado. Cabe destacar que los pacientes con un ICD deficiente refirieron niveles más altos de ansiedad y depresión y tuvieron una puntuación más baja en la escala EQ-VAS que aquellos con un ICD adecuado. Investigaciones previas han demostrado que un mal control metabólico se correlaciona negativamente con la CVRS<sup>23</sup> y, por tanto, un cumplimiento terapéutico riguroso y un manejo eficaz del ICD mejoran la calidad de vida, especialmente al reducir la ansiedad y la depresión<sup>24-26</sup>, y pueden mejorar la función cognitiva<sup>26</sup>.

El cumplimiento terapéutico es esencial para controlar la PKU. La mayoría de estos pacientes deben seguir una dieta con restricción de la Phe o con suplementos exentos de Phe de por vida, ya que las concentraciones elevadas de Phe en sangre pueden dar lugar a deterioro cognitivo y neuropsicológico en niños, adolescentes y adultos<sup>27</sup>. Recientemente, Jurecki y cols. observaron que la baja carga percibida de enfermedad en los pacientes adultos, especialmente en los perdidos para el seguimiento, también contribuye a un cumplimiento terapéutico deficiente<sup>28</sup>. Sin embargo, en este estudio, los pacientes mostraron un elevado cumplimiento (> 75%) en relación con las consultas médicas (87%), el tratamiento (64%) y las pruebas médicas (80%), lo que indica un manejo activo de la enfermedad y una conciencia de las consecuencias de la discontinuación del tratamiento nutricional, concordante con lo observado previamente<sup>22</sup>.

En cuanto a la CVRS, en el cuestionario EQ-5D, la mayoría de los pacientes no refirieron problemas de movilidad, autocuidado, actividades cotidianas ni dolor/malestar. Sin embargo, el 33% de los pacientes experimentó ansiedad o depresión, lo que concuerda con los resultados del estudio, en el que el 15% refirió ansiedad y el 13%, depresión. Estudios previos han establecido una relación entre la PKU y una elevada prevalencia de patologías neuropsiquiátricas<sup>29</sup>, como ansiedad o depresión<sup>30</sup>, en comparación con la población general. A pesar de este deterioro en el cuestionario EQ-5D, la puntuación media en la escala EQ-VAS para la salud general autopercibida fue alta (80,9 [DT = 12,2]), lo que indica una buena CVRS. Estos resultados coinciden con estudios previos, en los que los pacientes con PKU indicaron una CVRS global buena o similar a la de la población general<sup>31,32</sup>.

La utilización del cuestionario específico PKU-QoL es importante para identificar la preocupación de los pacientes, especialmente en relación con la dieta<sup>33</sup>. Los resultados del cuestionario PKU-QoL indican que la enfermedad afecta moderadamente a la vida diaria de los pacientes, incluidas las actividades laborales y sociales, con valores medios comprendidos entre 28,1 y 34,8 en todas las dimensiones. Estos resultados concuerdan con los de publicaciones anteriores,

que demostraron que las dimensiones evaluadas mediante el cuestionario PKU-QoL tenían una repercusión mínima o nula en la CVRS<sup>23,33,34</sup>. Además, varios pacientes expresaron su preocupación o temor por la elevación de las concentraciones de Phe y su posible repercusión en su salud, en consonancia con investigaciones previas<sup>13,23,34</sup>. Una de las principales preocupaciones de las pacientes fue la elevación de las concentraciones de Phe en sangre durante la gestación, lo que coincide con estudios previos<sup>13,23,33</sup> e indica la concienciación de los posibles riesgos fetales asociados a los embarazos no controlados<sup>23</sup>. Sin embargo, el cansancio, un problema importante en otros estudios<sup>13,23,33</sup>, no fue significativo en nuestro estudio. Además, los participantes refirieron dificultades para cumplir las restricciones alimentarias prescritas, como la restricción de proteínas y la suplementación. Algunas personas tuvieron dificultades con el cumplimiento de la dieta, lo que condujo a sentimientos de culpa, un hallazgo compatible con otros estudios<sup>33,34</sup>. Mantener el cumplimiento de la dieta es un reto<sup>35</sup>, pero es esencial en los pacientes con PKU, ya que la falta de cumplimiento puede causar daños neurocognitivos en el cerebro<sup>36</sup> y agravar problemas psiquiátricos, como los trastornos de la conducta alimentaria y el trastorno obsesivo-compulsivo, que son más frecuentes en los pacientes con PKU que en la población general<sup>29</sup>.

En conclusión, los adultos con PKU pueden experimentar síntomas neurológicos o psicológicos, como discapacidad intelectual, ansiedad o depresión. Es fundamental vigilar y tratar a los pacientes de forma adecuada y sistemática para prevenir la recurrencia de los síntomas y evitar un deterioro de su calidad de vida.

## Divulgación ética

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital 12 de Octubre (Madrid) (número de expediente: 18/511) y desarrollado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron un documento de consentimiento informado por escrito.

## Financiación

El estudio fue financiado por Nutricia España, que no participó en el diseño del estudio ni en la interpretación de los resultados.

## Conflicto de intereses

EV ha recibido honorarios de Nutricia por impartir de conferencias y presentaciones. PCM ha recibido honorarios de Nutricia. FJ P-S ha recibido honorarios por su contribución al desarrollo del proyecto y la redacción médica. MMC ha recibido honorarios de Nutricia por impartir conferencias y presentaciones. MA M-O, MF, BP y LC no declaran conflictos de intereses.

## Agradecimientos

Los autores también manifiestan su agradecimiento a Elena Viciano, PhD, Víctor Latorre, PhD, Irene Huerga, PhD y Héctor de Paz, PhD, por su ayuda en la redacción, financiada por Outcomes10.

tor de Paz, PhD, por su ayuda en la redacción, financiada por Outcomes10.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.rce.2025.502356>.

## Bibliografía

1. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:36.
2. van Spronsen FJ, van Wegberg AMJ, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:743–56.
3. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, Carducci C, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet*. 2020;107:234–50.
4. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:430–8.
5. De Lucca M, Barba-Guzmán C, Cobo-Sevilla V, Latta M. Fenilcetonuria de diagnóstico tardío y mutaciones asociadas en una familia ecuatoriana. *Invest Clin*. 2017;58:274–83.
6. Loeber JG, Platis D, Zetterstrom RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen*. 2021;7:15.
7. Blau N, Shen N, Carducci C. Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14:655–71.
8. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376:1417–27.
9. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:162.
10. Bay C, Reid C, Daub A. Adolescents and adults with inborn errors of metabolism. *Int J Disabil Hum Dev*. 2010;9(2-3):167–75.
11. Arcos-Correa J, Vela-Amieva M. El paciente adulto con fenilcetonuria: un nuevo reto para el médico internista en México. *Med Int Mex*. 2012;28:256–61.
12. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child*. 1990;65:472–8.
13. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Koledova E, et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:80.
14. Grupo de trabajo de cribado neonatal. Protocolo de cribado neonatal de la Fenilcetonuria. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social 2021.
15. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989;42.
16. Euroqol. Euroqol instruments: EQ-5D-5L 2019. [consultado 03 Abr 2024]. Disponible en: <https://euroqol.org/information-and-support/euroqol-instruments/eq-5d-5l/>.
17. Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, et al. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:59.

18. González-Lamuño D, Couce ML. Cribado neonatal. *Pediatr Integral*. 2019;XXIII:169.e1–10.
19. Mainka T, Fischer JF, Huebl J, Jung A, Lier D, Mosejova A, et al. The neurological and neuropsychiatric spectrum of adults with late-treated phenylketonuria. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;89:167–75.
20. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2007;92(1–2):63–70.
21. Hood A, Grange DK, Christ SE, Steiner R, White DA. Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2014;111:445–51.
22. Vilaseca MA, Lambruschini N, Gómez-López L, Gutiérrez A, Fusté E, Gassió R, et al. Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with general intelligence. *Nutr Hosp*. 2010;25:60–6.
23. Barta AG, Sumanszki C, Turgonyi Z, Kiss E, Simon E, Serfozo C, et al. Health Related Quality of Life assessment among early-treated Hungarian adult PKU patients using the PKU-QOL adult questionnaire. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;23:100589.
24. Bik-Multanowski M, Didycz B, Mozrzymas R, Nowacka M, Kaluzny L, Cichy W, et al. Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *J Inher Metab Dis*. 2008;31 Suppl 2:S415–8.
25. 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;92:1474–8.
26. Burgess NM, Kelso W, Malpas CB, Winton-Brown T, Fazio T, Panetta J, et al. The effect of improved dietary control on cognitive and psychiatric functioning in adults with phenylketonuria: the ReDAPT study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:35.
27. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16:188–200.
28. Jurecki ER, Cederbaum S, Kopesky J, Perry K, Rohr F, Sanchez-Valle A, et al. Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Mol Genet Metab*. 2017;120:190–7.
29. Bilder DA, Kobori JA, Cohen-Pfeffer JL, Johnson EM, Jurecki ER, Grant ML. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab*. 2017;121:1–8.
30. Clacy A, Sharman R, McGill J. Depression, anxiety, and stress in young adults with phenylketonuria: associations with biochemistry. *J Dev Behav Pediatr*. 2014;35:388–91.
31. Klimek A, Baerwald C, Schwarz M, Rutsch F, Parhofer KG, Plockinger U, et al. Everyday Life, Dietary Practices, and Health Conditions of Adult PKU Patients: A Multicenter, Cross-Sectional Study. *Ann Nutr Metab*. 2020;76:251–8.
32. Jahangiri Z, Rostampour N, Hovsepian S, Chegini R, Hashemi-pour M. Quality of Life in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review. *Adv Biomed Res*. 2024;13:15.
33. Maissen-Abgottspon S, Muri R, Hochuli M, Reismann P, Barta AG, Alptekin IM, et al. Health-related quality of life in a european sample of adults with early-treated classical PKU. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:300.
34. Alptekin IM, Koc N, Gunduz M, Cakiroglu FP. The impact of phenylketonuria on PKU patients' quality of life: Using of the phenylketonuria-quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;27:79–85.
35. Cazzorla C, Bensi G, Biasucci G, Leuzzi V, Manti F, Musumeci A, et al. Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. *Mol Genet Metab Rep*. 2018;16:39–45.
36. Mazlum B, Anlar B, Kalkanoglu-Sivri HS, Karli-Oguz K, Ozusta S, Ünal F. A late-diagnosed phenylketonuria case presenting with autism spectrum disorder in early childhood. *Turk J Pediatr*. 2016;58:318–22.