

# Al otro lado de la PKU

Documento sobre la posición europea respecto a las consecuencias neurocognitivas y la atención de la fenilcetonuria (PKU)



LIVE  
UNLIMITED <sup>PKU</sup>

BIOMARIN™





# Índice

<b>Resumen ejecutivo</b>	2
Llamamientos clave a la acción en Europa	2
<b>Colaboradores del documento</b>	4
Profesionales sanitarios	4
Pacientes	5
<b>Al otro lado de la PKU: introducción</b>	5
Una enfermedad metabólica rara que afecta directamente al cerebro	5
Definición de las consecuencias neurocognitivas de la PKU	5
Conocimiento y evaluación del impacto psicosocial de la PKU	6
Análisis temático de estas consecuencias neurocognitivas y psicosociales	7
<b>Salud mental y estado de ánimo</b>	10
<b>Concentración</b>	11
<b>Repercusión social</b>	
Los efectos sutiles de los síntomas neurocognitivos pueden hacer más difícil la socialización diaria	11
Los adolescentes experimentan este reto con intensidad en un momento de presión social, formación de la identidad y deseo de independencia	12
<b>Relaciones</b>	14
<b>Trabajo y estudios</b>	16
<b>Glosario</b>	17
<b>Recursos disponibles</b>	17
<b>Referencias</b>	19
<b>Descargos de responsabilidad</b>	21

# Resumen ejecutivo

A simple vista, existe una vía clara para diagnosticar y manejar la rara enfermedad de la fenilcetonuria (PKU). Sin embargo, la PKU es una enfermedad oculta con muchas facetas que no siempre son físicamente evidentes para los demás, incluidos los profesionales médicos que tratan a los pacientes. Gracias al cribado neonatal, las personas con fenilcetonuria se diagnostican a tiempo y se les aconseja seguir una estricta terapia dietética baja en proteínas de por vida.<sup>1</sup> Pese a estos avances, los pacientes siguen viviendo con los efectos sutiles pero debilitantes de su enfermedad, a menudo solos y en silencio.

“ La PKU tiene muchas sombras. Si nos centramos únicamente en la parte médica, nos perderemos la parte emocional del paciente”.

– Paciente con PKU, Italia

La PKU afecta a la vida de los pacientes de maneras ocultas todos los días, tal y como analiza este documento de posición. Esto puede deberse directamente a problemas neurocognitivos sutiles e inadvertidos de concentración o gestión del bajo estado de ánimo,<sup>2</sup> o al reto de gestionar el tratamiento a lo largo de la vida en el entorno familiar, social y laboral.<sup>3</sup> Este documento se centra en el impacto de la fenilcetonuria en el cerebro y, a su vez, en la vida de las personas que la padecen.

La PKU es un trastorno metabólico poco frecuente que limita la capacidad de una persona para descomponer las proteínas y que, si no se controla, puede tener efectos tóxicos acumulativos en el cerebro. Afecta a alrededor de 1 de cada 10.000 recién nacidos en Europa.<sup>4</sup> Las personas que padecen PKU suelen ser capaces de autocontrolar con éxito los niveles de fenilalanina (Phe) y llevar una vida plena e independiente, asistir a la escuela y la universidad, desarrollar carreras satisfactorias y tener una familia. Sin embargo, las cargas ocultas relacionadas con el cerebro de la PKU son un desafío adicional para las personas con PKU, además de la carga que supone gestionar una enfermedad de por vida. Esto es lo que este documento pretende cambiar, pidiendo más apoyo y financiación para ayudar a los pacientes a identificar y gestionar mejor los retos cotidianos, como la depresión o la ansiedad.

“ En retrospectiva, debo decir que la PKU me ha afectado más de lo que me gustaba admitir cuando mis niveles de Phe eran bajos”.

- Paciente con PKU, Alemania

Este documento se enmarca en un clima en el que todavía existe mucho estigma en torno a la salud mental. Sin embargo, los trastornos de

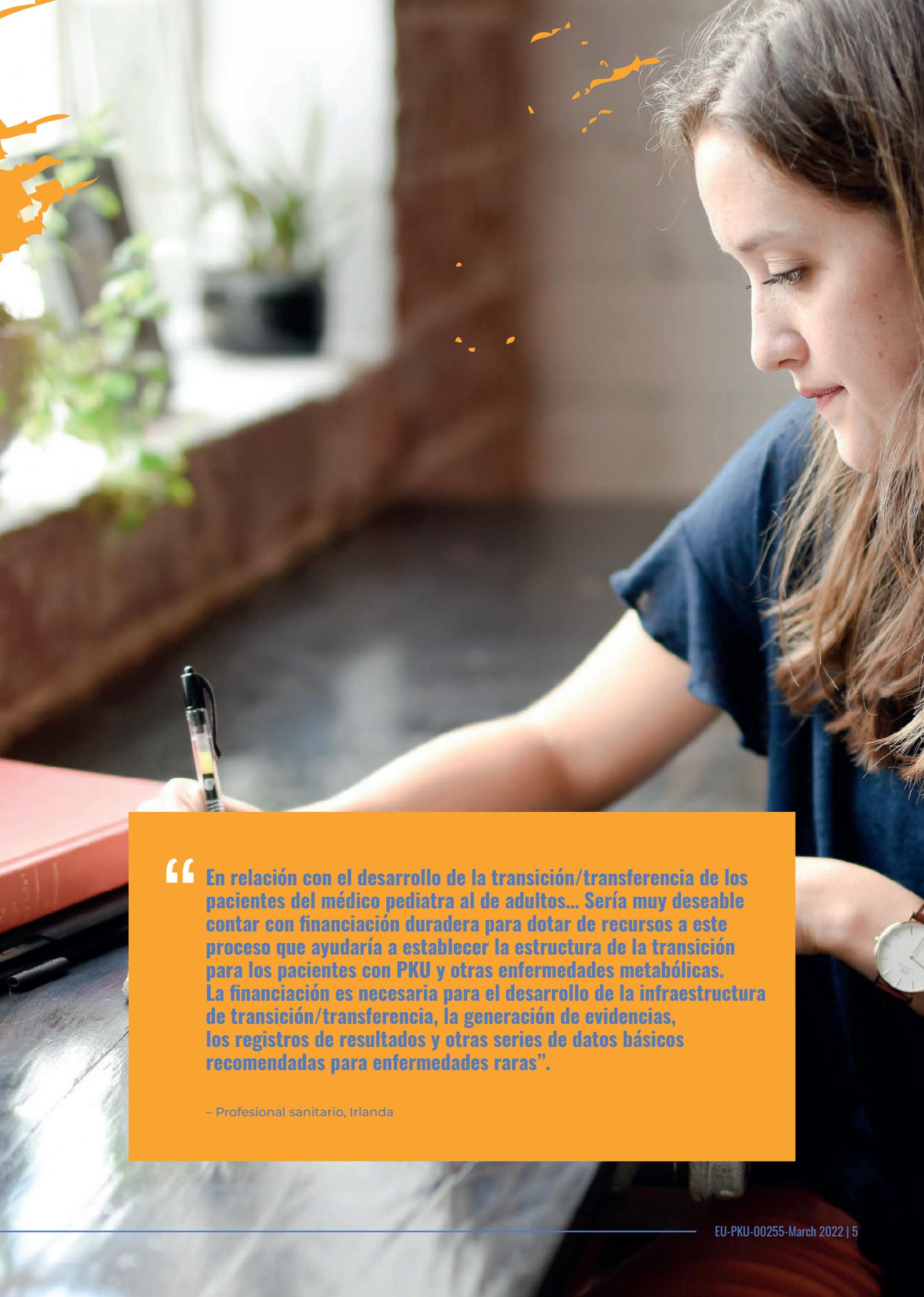
salud mental en Europa son un problema creciente que se ha visto exacerbado en los últimos años por factores externos, como la pandemia de COVID-19.<sup>5</sup> Todavía queda mucho camino por recorrer para que los pacientes de toda Europa puedan hablar abiertamente de cómo puede afectar la enfermedad a su salud mental, al margen de los síntomas físicos. No obstante, este documento pretende mostrar que se trata de una experiencia común, y destaca que la situación está mejorando en muchos países.

“ Tuve mucha suerte de estar en un entorno en el que podía hablar abiertamente de mi PKU. Y desarrollar esa habilidad cuando era niño me ayudó. No me avergüenzo de decir que tengo una enfermedad genética”.

- Paciente con PKU, Italia

Este documento forma parte de la campaña Live Unlimited PKU, cuyo objetivo es concienciar sobre la PKU como una enfermedad de por vida, y apoyar a todas las personas que padecen la enfermedad para que pidan a los responsables políticos un mejor acceso a la atención especializada y frecuente de los adultos. Los miembros de la campaña son grupos de pacientes de toda Europa. Todos ellos se pueden encontrar en la sección de recursos disponibles al final del documento. La campaña está financiada y desarrollada por BioMarin en colaboración con estas organizaciones de pacientes.

Se ha llevado a cabo una revisión exhaustiva de las evidencias y de la literatura existentes en toda Europa sobre las consecuencias neurocognitivas y psicosociales de la fenilcetonuria para formar la base de este documento. El documento también presenta los puntos de vista y las ideas de varias personas que padecen PKU y de médicos expertos de toda Europa, que fueron entrevistados como parte del proyecto. Sobre la base de estas evidencias, la campaña Live Unlimited PKU reclama a los gobiernos y a los responsables políticos que den prioridad a los responsables políticos para que den prioridad a cuatro principales llamamientos a la acción para abordar los requisitos expuestos en este documento.



**“ En relación con el desarrollo de la transición/transferencia de los pacientes del médico pediatra al de adultos... Sería muy deseable contar con financiación duradera para dotar de recursos a este proceso que ayudaría a establecer la estructura de la transición para los pacientes con PKU y otras enfermedades metabólicas. La financiación es necesaria para el desarrollo de la infraestructura de transición/transferencia, la generación de evidencias, los registros de resultados y otras series de datos básicos recomendadas para enfermedades raras”.**

– Profesional sanitario, Irlanda

# Llamamientos clave a la acción en Europa

**1** Los proveedores de servicios deben adaptar los modelos de atención para proporcionar apoyo psicosocial y práctico a todos los pacientes con PKU, ofreciendo a los adolescentes y a los adultos la oportunidad de comentar el impacto integral de su enfermedad con especialistas capacitados. Para apoyar aún más a los pacientes para que puedan acceder a este apoyo, debería realizarse una modelización del panorama del manejo actual y previsto para entender dónde podrían desplegarse mejor los incentivos para animar a los médicos a especializarse durante su formación. Esto podría incluir:

- **Provisión y acceso constante a psicólogos.** En cuanto a los tipos de especialistas, el impacto positivo de los psicólogos, neuropsicólogos e incluso trabajadores sociales fue notable, mejorando enormemente la atención y bienestar de los pacientes.<sup>6</sup>
- **Posibilidad de realizar controles regulares de la salud mental.** Debido al mayor riesgo de problemas neurocognitivos y psicosociales en los pacientes con PKU, es necesario hacer un seguimiento regular de la salud mental<sup>7</sup>, especialmente si tenemos en cuenta que incluso los pacientes con PKU tratados de manera temprana sufren síntomas neurocognitivos que pueden pasar desapercibidos, como verse afectado su desempeño a nivel social.<sup>8</sup>
- **Financiación y recursos adecuados para que los médicos hagan un seguimiento con los pacientes una vez al año, de por vida,**<sup>9</sup> y en particular, para apoyar la atención de transición en la adolescencia, asegurándose de que los pacientes reciban el apoyo neurocognitivo adecuado para la vida adulta.
- **Incentivos para que los especialistas permanezcan en un entorno profesional** en el que puedan apoyar a los pacientes con PKU, junto con una revisión de los incentivos y programas que animan a los médicos a especializarse en áreas de conocimiento que son menos comunes, pero muy necesarias para la comunidad de pacientes.
- **Recursos y formación específica para las familias y los cuidadores de los pacientes con PKU,** que siguen siendo la mayor fuente de apoyo para los niños y adolescentes con PKU en el día a día.

**2** Para comprender plenamente cómo afecta la PKU a la concentración, el estado de ánimo y la calidad de vida, y apoyar las conversaciones periódicas que puedan contribuir a mejorar esta comprensión, esta campaña hace un llamamiento adicional para la integración de las herramientas actuales o nuevas que permitan un debate profundo y significativo entre pacientes y médicos. La colaboración entre los responsables políticos, los médicos y la comunidad de pacientes contribuirá a la integración de estas herramientas en los itinerarios y en las guías. Esto podría incluir:

- **La revisión y rediseño del itinerario** basados en la opinión de los pacientes y los médicos, y que implican oportunidades para que todos los grupos de interés sugieran ámbitos que pueden remodelarse utilizando herramientas que ayuden mejor a los pacientes a lidiar con todos los aspectos neurocognitivos de su enfermedad.
- **El desarrollo de campañas impulsadas por los pacientes para fomentar el conocimiento y la confianza en la utilización de los servicios,** las herramientas y las oportunidades disponibles para que los pacientes comenten los distintos aspectos de su enfermedad en su localidad.
- **El seguimiento de la CdVRS como parte del tratamiento estándar,** y que se investigue más en las herramientas adecuadas, como cuestionarios que capten con precisión cómo afecta la PKU a la CdV, incluidos los aspectos sociales.<sup>10</sup>
- **Animar e incentivar a los profesionales sanitarios** a que identifiquen los desafíos a los que se enfrentan las familias y sean conscientes de los factores de riesgo asociados a un menor bienestar de los padres, con el fin de lograr una mejor adaptación de las familias y mejores resultados de salud.<sup>11</sup>
- **La evaluación periódica del avance del desarrollo** para identificar los déficits neurocognitivos, lo que permite ofrecer los tratamientos adecuados como respuesta.<sup>12</sup>

**3** Hay momentos en los que las consecuencias neurocognitivas de la PKU se hacen más pronunciadas y, a su vez, estas pueden afectar de un modo más importante al trabajo, la vida y las relaciones, por ejemplo, en el caso de los adultos jóvenes que hacen la transición hacia el manejo por sí mismos de la enfermedad y de las mujeres con PKU que están embarazadas. Este documento de posición hace un llamamiento a los responsables políticos, médicos y a la comunidad de pacientes para que revisen las guías actuales de manejo con el fin de identificar dónde y cómo los planes de atención individualizada darán más apoyo a los pacientes con PKU. Además, este documento reconoce el impacto positivo de algunas prácticas que han surgido durante la pandemia de COVID-19, incluido el mayor uso de la telemedicina. Este documento sugiere una revisión de estos cambios orientada por los pacientes, con vistas a mantener los elementos que atenúen los obstáculos al acceso. En la práctica, esto podría incluir:

- **Fomentar la adopción de prácticas de manejo de la PKU adaptadas individualmente** a las necesidades de los pacientes. Esto puede incluir niveles objetivo de Phe en sangre adaptados individualmente, el uso de medicamentos más recientes, la programación de citas de seguimiento y estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento, evaluaciones nutricionales más detalladas, análisis de sangre y evaluaciones del desempeño neurocognitivo.<sup>13</sup>
- **Introducir el establecimiento de objetivos y la planificación de la acción en el seguimiento y manejo** de los adolescentes, para darle al paciente la responsabilidad de tomar el relevo de la supervisión de los padres. La mejor manera de lograrlo es mediante herramientas digitales.
- **Revisión orientada por los pacientes del impacto de la telemedicina y las herramientas digitales** con vistas a identificar las oportunidades pospandémicas para mantenerlas donde mejor apoyen la atención individualizada, el acceso a los especialistas y mejoren la red de apoyo.
- **Revisar y eliminar los obstáculos de acceso a los servicios** incluida la provisión y la ubicación de centros para adultos, el coste y la cobertura (donde proceda), el nivel de formación y la necesidad de equilibrar el trabajo con el manejo de la enfermedad. Trabajando en estrecha colaboración, los responsables políticos, los médicos y las organizaciones de pacientes deberían identificar y recomendar dónde tendrían la financiación y recursos adicionales mayor impacto para los pacientes que los necesitan.

**4** Por último, existen lagunas más amplias en la comprensión y priorización de las enfermedades raras dentro de los sistemas nacionales de salud en toda Europa, y todavía existe un estigma que impide un debate significativo sobre la dieta, la salud mental y la calidad de vida. Aunque es importante no perder de vista las necesidades concretas de la PKU, las organizaciones y los médicos que trabajan dentro de la comunidad de las enfermedades raras en general también deberían plantearse dónde colaborar y aprovechar una voz conjunta más amplia para impulsar el cambio en los ámbitos de interés compartidos. Además, este documento hace un llamamiento a los responsables políticos y a los gobiernos para que revisen urgentemente la priorización de las enfermedades raras dentro del sistema sanitario, incluyendo:

- **Campaña de colaboración** con la red más amplia de enfermedades raras para poner de relieve los problemas comunes y los objetivos deseados, es decir, más tiempo para las citas para las enfermedades crónicas; acceso a psicólogos.
- **Mayor prioridad y financiación** para la atención de las enfermedades raras en los sistemas sanitarios, incluido un mayor acceso de los pacientes a los tratamientos, centros de referencia y especialistas.
- **Campañas que apoyen a los pacientes para que puedan tener una vida plena** sin estigmas, incluyendo recursos y talleres para pacientes, familias y cuidadores para dar un mejor apoyo a las personas con PKU e iniciativas públicas y asociaciones que trabajen para reducir el estigma en el lugar de trabajo y estudio, especialmente en relación con la dieta, la salud mental o la función cognitiva.
- **Investigación perspicaz dirigida por los pacientes** sobre la relación entre la cognición social, la adaptación psicológica y la calidad de vida con un control óptimo de la enfermedad en la PKU.<sup>14</sup> Es posible que un mejor tratamiento psicológico y farmacológico de los síntomas psiquiátricos pueda aliviar los sutiles déficits cognitivos, especialmente en la áreas de la atención compleja y la velocidad de procesamiento de la información.

# Colaboradores del documento

Los grupos de pacientes que participan en la campaña Live Unlimited PKU han sido fundamentales en el desarrollo de este documento de posición. Han contribuido con aportaciones concretas y constructivas para ayudar a dar forma al documento de posición. Gracias a todos los miembros de la campaña, sin los cuales este documento no sería posible.

Se mantuvieron entrevistas con siete profesionales médicos y con cinco personas con PKU de toda Europa. Estas entrevistas duraron una hora y se estructuraron de acuerdo a una serie de preguntas diseñadas para entender las perspectivas individuales de los entrevistados y recabar sus opiniones sobre las principales conclusiones de la revisión de la literatura.

Los entrevistados fueron seleccionados por ser pacientes con PKU o por su experiencia y conocimiento del manejo de la enfermedad en Europa, y se les ofrecieron unos honorarios a cambio de su tiempo.

Nos gustaría agradecer a las siguientes personas su contribución a este documento.

## Profesionales sanitarios



**Dra. Kirsten Ahring**  
Dietista clínica en el hospital universitario de Copenhague



**Prof. Álvaro Hermida**  
Especialista en enfermedades metabólicas en el Hospital Clínico Universitario de Santiago



**Prof. Karin Lange**  
Psicóloga clínica en la facultad de Medicina de Hannover



**Dr. James O'Byrne**  
Genetista clínico/bioquímico consultor en el Hospital Universitario Mater Misericordiae (MMUH)



**Prof. Andrea Pilotto**  
Profesor adjunto de Neurología en la Università degli Studi di Brescia



**Dr. Peter Reismann**  
Director del centro ambulatorio de enfermedades metabólicas raras de la Universidad Semmelweis



**Dr. Julio Rocha**  
Profesor adjunto (dietista) en la Nova Medical School

## Pacientes



**Antoine** | Paciente con PKU



**Eva** | Paciente con PKU



**LaI** | Paciente con PKU



**Michelle** | Paciente con PKU



**Nicolo** | Paciente con PKU



# Al otro lado de la PKU: introducción

## Una enfermedad metabólica rara que afecta directamente al cerebro

La PKU es una enfermedad metabólica rara que limita la capacidad de la persona para descomponer las proteínas, y que, si no se controla, puede provocar efectos tóxicos en el cerebro. Afecta a alrededor de 1 de cada 10.000 recién nacidos en Europa.<sup>4</sup>

La PKU está provocada por la deficiencia de una enzima llamada fenilalanina hidroxilasa (PAH), que conduce a niveles altos de Phe en la sangre y el cerebro.<sup>9</sup> Los niveles elevados de Phe pueden producir alteraciones en los niveles de serotonina y dopamina, lo que afecta negativamente al estado de ánimo, el aprendizaje, la memoria y la motivación. Esto ocurre a consecuencia de la presencia de cantidades incorrectas de neurotransmisores (moléculas de señalización que utilizan las células cerebrales para comunicarse entre ellas), así como por el hecho de que la Phe es directamente tóxica para el cerebro. Se cree que estos cambios explican por qué los niveles elevados de Phe pueden afectar a la forma de pensar, sentir y actuar de la persona con PKU.<sup>15</sup>

para el tratamiento de los adultos; uno de ellos es conseguir un funcionamiento neurocognitivo y psicosocial normal,<sup>1</sup> y es la búsqueda de este objetivo lo que ha determinado el rumbo de este trabajo.

“**Nunca he tenido ningún síntoma; se trata más bien de una sensación. Por ejemplo, a veces tengo tendencia a enfadarme más o a reaccionar de forma diferente según mis niveles de Phe**”.

– Paciente con PKU, Francia

“**En mi caso, suelo tener inestabilidad emocional cuando mis niveles de Phe son altos... A veces me pongo más sensible, más irritable. Realmente afecta a mis emociones**”.

– Paciente con PKU, Turquía

Controlar los niveles de Phe es esencial para los pacientes con PKU debido a los posibles efectos secundarios de las concentraciones elevadas de Phe durante un tiempo prolongado, como el posible daño a la función ejecutiva (habilidades mentales como la memoria, el autocontrol y la atención).<sup>16</sup> Sin embargo, el principal tratamiento para los pacientes con PKU en Europa es una terapia dietética restringida baja en proteínas de por vida, que, por desgracia, puede estar asociada a cargas significativas.<sup>1</sup> En consecuencia, las guías europeas establecen objetivos claros



# Definición de las consecuencias neurocognitivas de la PKU

Puede ser difícil determinar, evaluar y medir el impacto de los defectos cognitivos, ya que por su propia función, afectan a la forma en que la persona siente, piensa y es capaz de expresar sus síntomas. El término 'cognitivo' se utiliza ampliamente en psicología para referirse al pensamiento y otros procesos relacionados del cerebro. El término 'neurocognitivo' se aplicó a estos distintos procesos para poner de relieve que pueden dar lugar a síntomas medibles y a menudo perturbadores.<sup>6</sup> Los trastornos neurocognitivos también pueden aplicarse a los cambios negativos que se adquieren a lo largo de la vida, lo que significa que los pacientes pueden sufrir un declive en la función ejecutiva (FE) que no estaba presente desde la infancia.<sup>2</sup> Este puede ser el caso para algunos pacientes con PKU, ya que los aspectos neurocognitivos de la enfermedad pueden afectar al cociente intelectual (CI), la atención y el procesamiento de la información.<sup>17</sup>

“ Es una cuestión de enfoque: es lo que miramos en psicología. Normalmente [los pacientes adultos con PKU] referirán una buena calidad de vida. Pero, cuando se profundiza y se comenta en detalle, de repente se dan cuenta de que sí tienen problemas neurocognitivos. Incluso dificultades con el bienestar emocional”.

– Psicólogo médico, Alemania

El Grupo de Trabajo de Trastornos Neurocognitivos de la Asociación Americana de Psiquiatría acordó seis ámbitos principales de la función cognitiva para ayudar a aclarar los trastornos neurocognitivos:<sup>18</sup>



## Conocimiento y evaluación del impacto psicosocial de la PKU

Las características psicosociales son un término utilizado para describir el desarrollo psicológico de una persona en relación con su entorno social y cultural.<sup>19</sup> Las características psicosociales pueden incluir dificultades en situaciones sociales, como:<sup>2</sup>



Las consecuencias psicosociales de la PKU pueden implicar a veces que los pacientes experimenten discrepancias sutiles en las funciones ejecutivas (FE), como una reducción en la velocidad de procesamiento, dificultades sociales o problemas emocionales que pueden pasar desapercibidos durante años.<sup>2</sup> Unas FE deficientes pueden afectar a la capacidad del paciente de cumplir regímenes de tratamiento importantes, lo que a su vez conlleva consecuencias psicosociales negativas que no siempre son visibles para quienes les rodean.



# Análisis temático de estas consecuencias neurocognitivas y psicosociales

Estos dos síntomas interconectados, el efecto neurocognitivo y tóxico directo en el cerebro, y el impacto psicosocial diario de vivir con la enfermedad crónica y rara de la PKU, orientan hacia la mejor atención y apoyo a los pacientes. Sin embargo, estos términos carecen de sentido si no se comprende su impacto en la calidad de vida real.

Los siguientes cinco temas fueron descubiertos como resultado de las conversaciones con los médicos y las personas que padecen PKU sobre cómo se traduce esta terminología y la literatura en la práctica clínica y en los resultados de la vida real. En las siguientes secciones de este documento se describen las principales conclusiones y datos relacionados con cada tema.



Salud mental y estado de ánimo



Concentración



Repercusión social



Relaciones



Trabajo y estudios

# Vivir con PKU en España

En España no existe un registro nacional unificado y actualizado a fecha de hoy que determine el número de personas que viven con fenilcetonuria. A las cifras de pacientes en seguimiento que maneja cada unidad de referencia, sería necesario añadir las personas que han abandonado el seguimiento y a quienes, todavía hoy, permanecen sin diagnóstico al haber nacido antes de la implantación del cribado neonatal en nuestro país

Según una encuesta realizada por la Asociación Española de referencia en los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM)<sup>20</sup>, casi un 63% de los pacientes considera que entiende y que controla su enfermedad y un 43% dice no tener ningún síntoma relacionado con su enfermedad. Frente a estos datos, el 80% de los pacientes que viven con fenilcetonuria está preocupado por su enfermedad, mientras que el 57% siente que la enfermedad llega a afectar emocionalmente a su día a día.

En relación con la afectación neurocognitiva de las personas con PKU en España, un estudio liderado por el Dr. Campistol<sup>21</sup> diferencia la implicación de la enfermedad según los pacientes hayan contado con un diagnóstico temprano o con diagnóstico tardío. En este sentido, los trastornos del comportamiento más observados fueron:

## Trastornos del comportamiento

## Diagnóstico precoz

## Diagnóstico tardío

	Déficit de atención	19,1	59,2
	Hiperactividad	13,6	28,2
	Impulsividad	13,0	27,6
	Depresión	3,6	25,6
	Ansiedad	7,8	30,9
	Fobias	1,9	15,7
	Baja autoestima	7,2	25,0
	Otros trastornos	4,1	13,8

- Datos expresados en % de pacientes
- Significación estadística: Prueba de Chi al cuadrado
- Otros trastornos: trastornos del espectro autista, alteraciones del lenguaje, agresividad y autoagresividad

# La PKU según el Dr. Álvaro Hermida<sup>23</sup>

## 1 ¿Qué queda por hacer en PKU en adultos?

Además de disponer de un correcto registro de pacientes, todavía es necesario mejorar el grado de control de la enfermedad, que en la edad adulta empeora claramente frente a la edad infantil. También necesitamos formar en PKU a especialistas de adultos y desarrollar planes de transición desde la pediatría a la edad adulta para evitar que los jóvenes abandonen el seguimiento.

## 2 ¿Qué aspectos preocupan más a los pacientes?

Más allá de su salud, una preocupación recurrente es tener que cumplir una dieta estricta pobre en proteínas acompañada de fórmulas nutricionales artificiales durante toda la vida. Más de la mitad reconocen haber dejado de tomar ocasionalmente (o puntualmente) estos suplementos por olvido o descuido y, en algunos casos, de forma intencionada, con el sentimiento de culpa que esto genera.

## 3 ¿Cuáles son las principales demandas de los pacientes?

Una mayor difusión de su enfermedad y un mayor conocimiento, especialmente entre el colectivo médico, así como una buena coordinación entre especialistas. Por supuesto, también demandan un mayor avance en investigación y ayudas sociales especialmente para los pacientes con un mayor nivel de dependencia.

## 4 ¿Por qué es importante un documento como Al otro lado de la PKU?

Es fundamental lograr un mayor conocimiento y normalización de la enfermedad por parte de los propios profesionales, los pacientes y sus familiares y la sociedad en su conjunto. Y en este sentido, este documento de consenso contribuye a trasladar este mensaje y a seguir avanzando en el conocimiento de la fenilcetonuria.

Esta información ha sido obtenida a partir de una entrevista realizada al Dr. Álvaro Hermida por la que el doctor no ha recibido ninguna contraprestación económica.



# Salud mental y estado de ánimo

## La experiencia de una mala salud mental es común en toda Europa

Aunque el término 'salud mental' se interpreta de forma diferente en Europa, la buena salud mental puede considerarse comúnmente como un estado de bienestar en el que la persona puede hacer frente a los retos y tensiones cotidianos de la vida, trabajar de forma productiva y ser capaz de hacer una contribución a la sociedad.<sup>1</sup> Los trastornos de salud mental graves pueden caracterizarse por síntomas como pensamientos, relaciones con los demás, emociones y comportamientos problemáticos, y son sumamente comunes en Europa.

### Pero el estigma y las diferentes opiniones complican la posibilidad de establecer estándares y objetivos de atención

A pesar de que la prevalencia de los trastornos de salud mental en Europa está bien documentada, existe la necesidad no cubierta de proporcionar una atención y un tratamiento adecuados para estas enfermedades. Un informe de la Comisión Europea de 2017 reveló que "aunque existen tratamientos eficaces, alrededor del 56% de los pacientes con depresión mayor no recibe ningún tratamiento".<sup>23</sup>

**110 millones de personas (el 12% de la población europea) en 2015 sufrieron una mala salud mental, con 80 millones de personas que manifestaron tener ansiedad o depresión.<sup>24</sup>**

Esta falta de tratamiento puede deberse, en parte, a las diferentes actitudes que existen en Europa a la hora de hablar abiertamente de la salud mental. Muchas personas que necesitan tratamiento para la ansiedad o la depresión en Europa no lo reciben, o incluso no tienen diagnóstico.<sup>23</sup> Durante las entrevistas con una serie de pacientes y médicos de toda Europa, un médico húngaro señaló que había una disparidad significativa en la apertura hacia la salud mental dentro del país, ya que los habitantes de las ciudades estaban mucho más abiertos a hablar del tema, mientras que las comunidades rurales estaban más limitadas por el estigma. Por el contrario, un médico entrevistado en Suecia describió cómo se hablaba de la salud mental con comodidad y libertad en su país.

### Comprender la experiencia de la mala salud mental y el bajo estado de ánimo en la PKU

Las personas con enfermedades raras como la PKU pueden sufrir a menudo una mala salud mental y un bajo estado de ánimo. En un estudio realizado en 2019 en el Reino Unido, con 286 participantes, que examinó el impacto de la salud mental en la vida cotidiana de los adultos con PKU, el único de este tipo, se estimó que el 50% de los pacientes con PKU refiere síntomas de ansiedad o depresión.<sup>25</sup>

Esto se matizó en una entrevista con un experto en enfermedades metabólicas en España, que describió un número desproporcionado de pacientes jóvenes con PKU a los que se les prescribe medicación para hacer frente a los síntomas psicológicos, incluidas la ansiedad y la depresión. El bajo estado de ánimo también fue señalado por los propios pacientes con PKU. En una entrevista con una paciente de Turquía, esta describió cómo los altos niveles de Phe le hacían sentir inestabilidad emocional, sintiéndose cada vez más sensible e irritable.

**“ Cuando tenía 13 o 14 años, en la escuela secundaria, recuerdo algunos momentos en los que estaba muy sensible. No estaba deprimida, pero desde fuera se podría pensar que sí lo estaba porque me emocionaba mucho por todo. En algunos momentos, me enfadaba mucho.”**

– Paciente con PKU, Turquía

Se cree que estos síntomas son en gran medida el resultado de las dificultades adicionales que conlleva el manejo de una enfermedad compleja, como el estrés y la imprevisibilidad, las visitas periódicas a diferentes centros sanitarios y, en algunos casos, el manejo de por vida de una enfermedad que no siempre es bien comprendida por los demás.<sup>3</sup>

## Un ciclo que refuerza el bajo estado de ánimo y la mala salud mental

Para los pacientes con PKU, el impacto resultante en la ansiedad y la depresión puede ser doble:

- 1 El efecto directo de la PKU en el cerebro, que provoca bajo estado de ánimo, ansiedad y depresión.
- 2 El impacto más amplio del manejo de una enfermedad que dura toda la vida y que provoca la aparición de factores de salud mental.<sup>14</sup>

Los pacientes con PKU pueden sufrir depresión y ansiedad debido a varios factores, por lo que la causa fundamental de estos trastornos no siempre está clara. Aunque las causas de la mala salud mental son variadas, muchos pacientes manejan los síntomas de ansiedad y depresión como parte de su vida cotidiana. La complejidad que entraña la comprensión de los orígenes de la mala salud mental y del estado de ánimo fue identificada por varios médicos en las entrevistas que afirmaron que estos síntomas están presentes en sus pacientes. Un médico español se refirió al alto impacto social de la PKU, que se analizará a lo largo de este documento, expresando que es “difícil de entender por qué ocurre. Creo que la razón principal es la enfermedad metabólica... pero debería haber más investigación para entender lo que les pasa”.

### Todo esto significa que el impacto diario de la fenilcetonuria suele quedar oculto y los síntomas se manejan en silencio

A pesar de estos síntomas, los pacientes suelen ser capaces de manejar por sí mismos con éxito los niveles de Phe y llevar una vida plena e independiente, asistiendo a la escuela y a la universidad, desarrollando carreras satisfactorias y teniendo una familia. Sin embargo, la carga oculta de la mala salud mental y el bajo estado de ánimo es un reto adicional para las personas con PKU, que se suma a la carga existente de manejar una enfermedad de por vida.

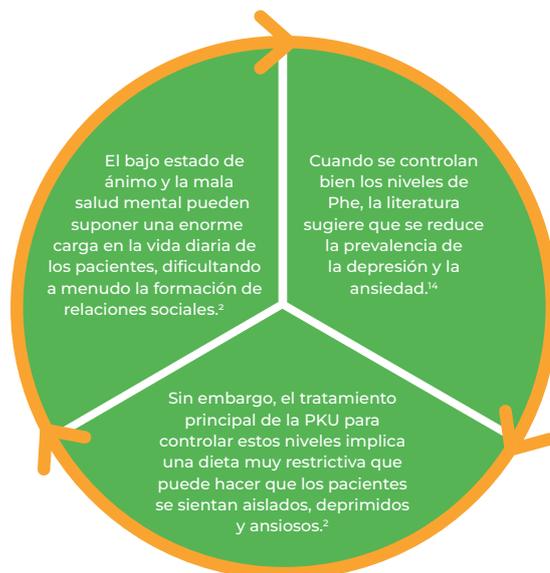


Diagrama 1: El doble impacto de la PKU en el estado de ánimo

En un estudio italiano de 92 pacientes, el 30% de los participantes afirmó sentirse avergonzado de sus restricciones dietéticas y negativo hacia su tratamiento en consecuencia.<sup>11</sup> Esto se reflejó en una entrevista a un paciente con PKU de Alemania, que dijo que “hay mucha gente con PKU que se siente avergonzada de ir al médico”. Al ser entrevistada, una dietista clínica de Dinamarca señaló que sería útil tener acceso a más investigaciones sobre la relación entre la depresión, la ansiedad y la PKU, “porque es un problema creciente, para todos nosotros... para ver lo que realmente hace la PKU, para ver si podemos hacer más para evitar que esto ocurra... ¿podemos hablar con ellos, podemos hacer que se sientan mejor respecto a su enfermedad?”

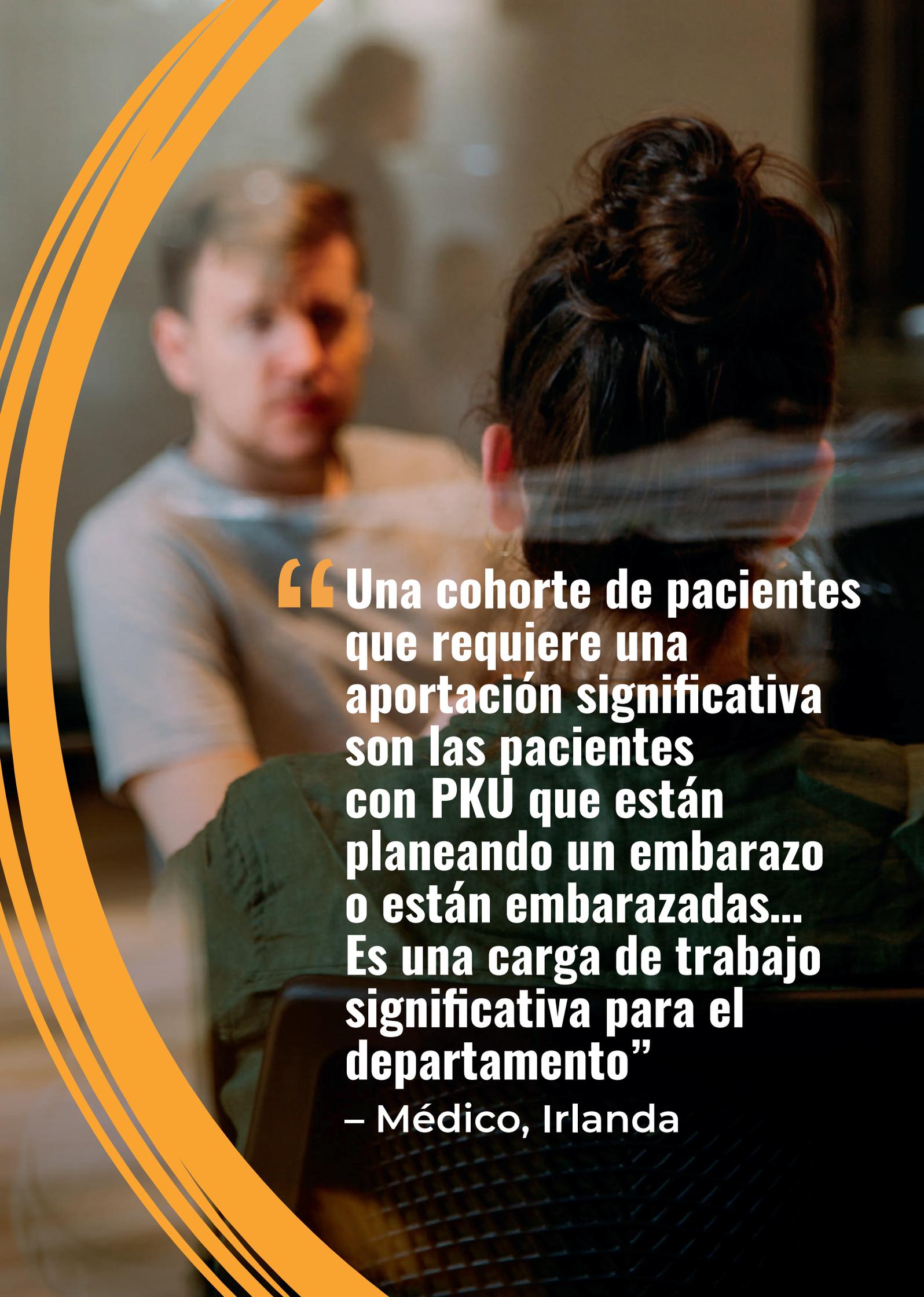
“ La PKU nunca me impidió hacer lo que quería. Cuando fui a la universidad, viví sola en un piso. Así podía experimentar un estilo de vida laboral”.

- Paciente con PKU, Italia

El impacto de la mala salud mental y el bajo estado de ánimo se ve agravado por la necesidad de centrarse y manejar los aspectos más evidentes de una enfermedad crónica. Un especialista en medicina interna de Hungría observó que “como [los pacientes con PKU] están centrados en el proceso del día a día, no tienen tiempo ni energía para ocuparse de su estado de ánimo. Es suficiente con ocuparse del día a día”. De esto se hizo eco directamente un paciente de Turquía, que refirió: “Cuando te haces mayor los días se vuelven más ocupados... no tienes mucho tiempo para ti a lo largo del día... es difícil estar siempre atento [al manejo de la enfermedad]”.

El impacto sobre el estado de ánimo y la salud mental suele pasarse por alto y no se comenta abiertamente, ni por los amigos, ni por la familia, ni por los profesionales sanitarios. Esto puede provocar un mayor aislamiento de los pacientes y es indicativo de una cultura en la que estos síntomas se manejan en silencio. Este silencio significa que muchos pacientes no reconocen estos factores como un síntoma de su enfermedad,<sup>23</sup> lo que significa que no se ha prestado un apoyo psicológico adecuado a muchos pacientes.





**“ Una cohorte de pacientes que requiere una aportación significativa son las pacientes con PKU que están planeando un embarazo o están embarazadas... Es una carga de trabajo significativa para el departamento”**

**– Médico, Irlanda**

## El impacto de la PKU en la ansiedad, el estado de ánimo y la depresión puede complicar importantes hitos de la vida, como el embarazo

Un estudio en el que se encuestó a 300 mujeres con fenilcetonuria en Irlanda, reveló que el 73% expresaba preocupaciones, temores y angustia sobre el embarazo, y dos tercios de las mujeres que habían tenido al menos un embarazo declararon que el hecho de tener PKU hacía que el embarazo fuera más estresante y difícil.<sup>27</sup> Este estrés parece ser predominantemente el resultado de dos factores estrechamente interrelacionados: la preocupación por causar daño al bebé y el temor sobre su capacidad para llevar una dieta estricta durante el embarazo.<sup>27</sup>

Este impacto significativo en la salud mental también continuó después del embarazo, donde el 48% de las mujeres experimentó bajo estado de ánimo o tristeza, y el 41% sufrió depresión.<sup>24</sup> Un médico de Irlanda entrevistado habló de la presión sobre los recursos hospitalarios para acomodar a las pacientes con PKU materna, que a menudo podían requerir ingreso en el hospital si su enfermedad resultaba difícil de manejar junto con el embarazo.

Al igual que los adolescentes luchan por manejar sus regímenes de tratamiento junto con las responsabilidades de la vida adulta, el 33% de las nuevas madres dijo que no podía manejar la PKU y cuidar de su bebé.<sup>27</sup>

## Los no especialistas a menudo se encuentran atendiendo las necesidades emocionales de los pacientes

La necesidad de contar con equipos sanitarios multidisciplinares (EMD) para tratar a los pacientes que padecen PKU está bien establecida, y la campaña Live Unlimited PKU y sus asociados llevan tiempo reclamando el acceso a los EMD, incluido un psicólogo, para todos los adultos de Europa. Pero la realidad dista mucho de ser perfecta.

## Una encuesta europea de 2010 entre pacientes con PKU reveló que solo el 12% tiene actualmente acceso a un equipo multidisciplinar formado por médicos especialistas, nutricionistas, enfermeras especializadas, psicólogos y bioquímicos clínicos.<sup>28</sup>

Este documento constató que varios de los médicos entrevistados que no tenían una especialidad en psicología tenían que atender las necesidades emocionales de sus pacientes, a pesar de la falta de formación y conocimientos especializados.<sup>28</sup> Varios médicos afirmaron, a lo largo de las entrevistas, una falta de acceso a profesionales psicólogos, y a menudo expresaron su frustración y trataron el tema de diferentes maneras. Un médico de Hungría describió cómo se limitaba a ayudar a los pacientes a manejar los aspectos estrictamente médicos de su enfermedad, ya que no podía derivarlos a un apoyo especializado para ayudarles con las dificultades relacionadas con su vida social. Afirmó: "somos un equipo médico, no un equipo social y, desgraciadamente, no contamos con una enfermera social o alguien que pueda apoyarlos en su vida privada o social. Tenemos que centrarnos en sus problemas médicos". Por el contrario, una dietista clínica entrevistada de Dinamarca reveló que a menudo proporcionaba a sus pacientes una atención más amplia, incluyendo el tan solicitado apoyo emocional, junto con el asesoramiento nutricional que estaba capacitada para proporcionar.

Un especialista en medicina metabólica entrevistado describió cómo el número de pacientes con PKU con depresión o ansiedad era sumamente alto, lo que suponía "una enorme carga de trabajo para un psicólogo clínico a tiempo parcial".

El médico afirmó que "aunque tenemos cierto acceso a la psicología clínica (psicólogo a tiempo parcial en el servicio) en el centro de adultos, se necesita más", y continuó describiendo que la solución ideal sería un "servicio completo sin cita previa para que si los pacientes tienen problemas o preocupaciones puedan acceder al servicio a diario".

– Especialista en metabolismo, Irlanda

# Concentración

## El impacto de la PKU en la concentración sigue siendo el síntoma neurocognitivo más común

Una gran cantidad de estudios demuestran que la dificultad para concentrarse es uno de los impactos neurocognitivos más citados de la PKU. Varios estudios han informado de que los niveles elevados de Phe, si se prolongan, pueden afectar negativamente a la función cognitiva, incluida la concentración y los tiempos de reacción.<sup>29,30</sup>

**Los pacientes refieren esto como una “niebla cerebral”, que puede manifestarse y afectar al funcionamiento ejecutivo**

Los pacientes con PKU a menudo refieren síntomas de “niebla cerebral”, que afectan a su capacidad de concentración. Las investigaciones han indicado que los pacientes con PKU, en comparación con la población general, tienen más dificultades con la memoria, la capacidad de resolver problemas y la estrategia.<sup>31</sup> Incluso los pacientes cuyos niveles de Phe están más controlados también pueden tener problemas de concentración.<sup>30</sup>

Varios especialistas pudieron describir sus observaciones sobre el efecto de la PKU en la concentración de los pacientes. Un especialista en medicina interna húngaro descubrió que, aunque la mayoría de sus pacientes, a primera vista, parecían ser iguales a cualquier otra persona que viviera en Hungría, un subconjunto experimentaba problemas de concentración y tenía un cociente intelectual más bajo en comparación con la media de la población. Otros síntomas que observó fueron problemas con las habilidades motoras y el funcionamiento ejecutivo.

**En una encuesta realizada a los participantes sobre los resultados deseados de los nuevos tratamientos, el 43% dijo que eliminar la niebla sería un resultado deseable.<sup>32</sup>**

**Los efectos colaterales siguen pasando desapercibidos y sin ser controlados**

Dado que la falta de concentración puede repercutir en la vida cotidiana y en el desarrollo, los resultados que exploran este impacto son fundamentales para descubrir cómo puede manejarse, apoyarse y reducirse eficazmente el impacto neurocognitivo. Si no desarrollan un buen nivel de concentración, atención y

memoria, los pacientes pueden tener dificultades para cumplir con las responsabilidades asociadas a la edad adulta, incluyendo la adquisición y el mantenimiento de un empleo, la gestión del dinero, la formación de una familia y la conducción.<sup>2,33</sup> Sin embargo, sin pruebas estandarizadas para evaluar el impacto de la PKU en la calidad de vida, los aspectos más amplios de padecer PKU y los efectos colaterales de los síntomas pueden seguir pasando desapercibidos y sin control.

**Un paciente entrevistado tenía un profesor que iba por el aula y elegía a personas al azar para que respondieran a preguntas en el momento. Como al paciente le costaba seguir una clase, y a menudo leía el material después de la clase para ponerse al día, este estilo de enseñanza le causaba dificultades y ansiedad.**

**Paciente con PKU de Suecia describiendo cómo, aunque nunca había sentido que sus problemas de concentración fueran una carga significativa, una vez se vio obligado a enviar un correo electrónico a un profesor por sus dificultades para concentrarse durante largos períodos de tiempo.**

En la última década, se ha producido una transformación en la comprensión de la PKU en el cerebro, y ahora se cree que algunos déficits cognitivos son una característica de la PKU en sí misma, en lugar de un efecto secundario causado por un mal control de la dieta. Como destacó un médico italiano, se necesita más investigación para entender el impacto de los niveles fluctuantes de Phe en la concentración.

Aunque los pacientes pueden lograr un buen control de la Phe con la gestión de la dieta y reducir el impacto de la niebla cerebral, sigue existiendo un riesgo elevado de trastornos del estado de ánimo, la ansiedad y la atención a lo largo de la vida adulta, y la investigación específica de estos síntomas puede descubrir nuevas opciones de tratamiento para proporcionar un mayor alivio de dichos síntomas en comparación con la dieta.<sup>14</sup>



Beautiful,  
free photos.  
© 2014 by [unreadable]

# Repercusión social

## Los efectos sutiles de los síntomas neurocognitivos pueden hacer más difícil la socialización diaria

Padecer PKU puede suponer un reto para la forma de vida, especialmente en relación con la dieta altamente restrictiva y la necesidad de controlar constantemente los niveles de Phe. Los informes han revelado que incluso los pacientes con PKU en fase inicial y bien tratados pueden experimentar dificultades sociales y problemas emocionales que pueden pasar desapercibidos durante años,<sup>2</sup> cuyo impacto se considera en términos generales en la 'calidad de vida'. Esto se plasmó en una entrevista con un paciente de Turquía que describió: "Siempre intento estar atento. Y me canso. Cuando me canso entro en pánico, ¿será porque mis niveles de Phe son altos? Es como un círculo en el que estoy metido".

Un estudio descubrió que, aunque los pacientes valoraban mucho las interacciones sociales, también identificaban que su estado de ánimo podía afectar a su capacidad para socializar.<sup>11</sup> Un estudio italiano reveló que los niveles de Phe afectaban regularmente al estado de ánimo de los pacientes:



**25%**  
refirió fatiga



**14%**  
refirió irritabilidad  
(n = 16; 14%)



**13%**  
refirió cambios en  
el estado de ánimo  
(n = 14; 13%).<sup>26</sup>

n = 111

Las entrevistas con los médicos descubrieron varias líneas de pensamiento sobre cómo evaluar y medir con precisión el impacto de la enfermedad en la calidad de vida, pero no se recomiendan de forma rutinaria en todos los países. Por ejemplo, un especialista en medicina interna de Hungría aconsejó que los aspectos neurocognitivos de la PKU en los pacientes se midieran de dos maneras. En primer lugar, de forma *ad hoc*, con los pacientes que refieran problemas específicos que dan lugar a un debate más amplio sobre los retos a los que se enfrentan. En segundo lugar, mediante el uso más formal de las herramientas de la Batería Automatizada de Pruebas Neuropsicológicas de Cambridge (CANTAB). Estas pueden utilizarse cada cinco años para medir el estado de ánimo del paciente y otros síntomas neurocognitivos, lo que permite calcular los síntomas a lo largo del tiempo. Además, otro médico entrevistado en España sugirió que una herramienta de monitorización en tiempo real para usar en el ámbito clínico sería útil para ayudar a explorar la relación entre los niveles de Phe y los síntomas neurocognitivos que se presentan.

### El manejo de la atención de una enfermedad crónica se suma al estrés y al reto de la socialización

Mientras que los impactos neurocognitivos de la PKU pueden ocasionar directamente problemas sociales, la carga más amplia del manejo de una enfermedad crónica, rara y dietética como la PKU puede dar lugar a dificultades sociales también. Por ejemplo, los pacientes con enfermedades raras a menudo refieren que se sienten aislados debido a que viven con una enfermedad que los que les rodean probablemente no entienden. En una encuesta reciente, más del 50% de los encuestados con enfermedades raras dijo que se enfrentaban al aislamiento de sus amigos y familiares, causado o amplificado por su enfermedad rara.<sup>34</sup> En la misma investigación, los pacientes reconocieron que estaban cansados de explicar su PKU a sus amigos o compañeros y, en consecuencia, a menudo preferían evitar socializar por completo.<sup>34</sup>

## Hablar sobre la PKU puede estimular sentimientos de vergüenza y afectar a la autoestima

Como se ha analizado anteriormente, aunque los aspectos psicosociales de la PKU pueden reducirse mediante el control de los niveles de Phe, el programa de manejo principal para los pacientes se centra en una dieta estricta de por vida, que a menudo puede conducir a sentimientos de aislamiento social y exclusión cuando la comida forma parte de la socialización. Esto puede ocurrir especialmente en determinados entornos sociales, como restaurantes, fiestas o viajes de trabajo. Aunque las enfermedades dietéticas han recibido mayor atención en los últimos años, para las personas con enfermedades raras como la fenilcetonuria, poder hablar rápidamente de las necesidades dietéticas en un entorno social sin estigmatización, y con un nivel de comprensión, todavía no es una realidad para la mayoría en toda Europa.

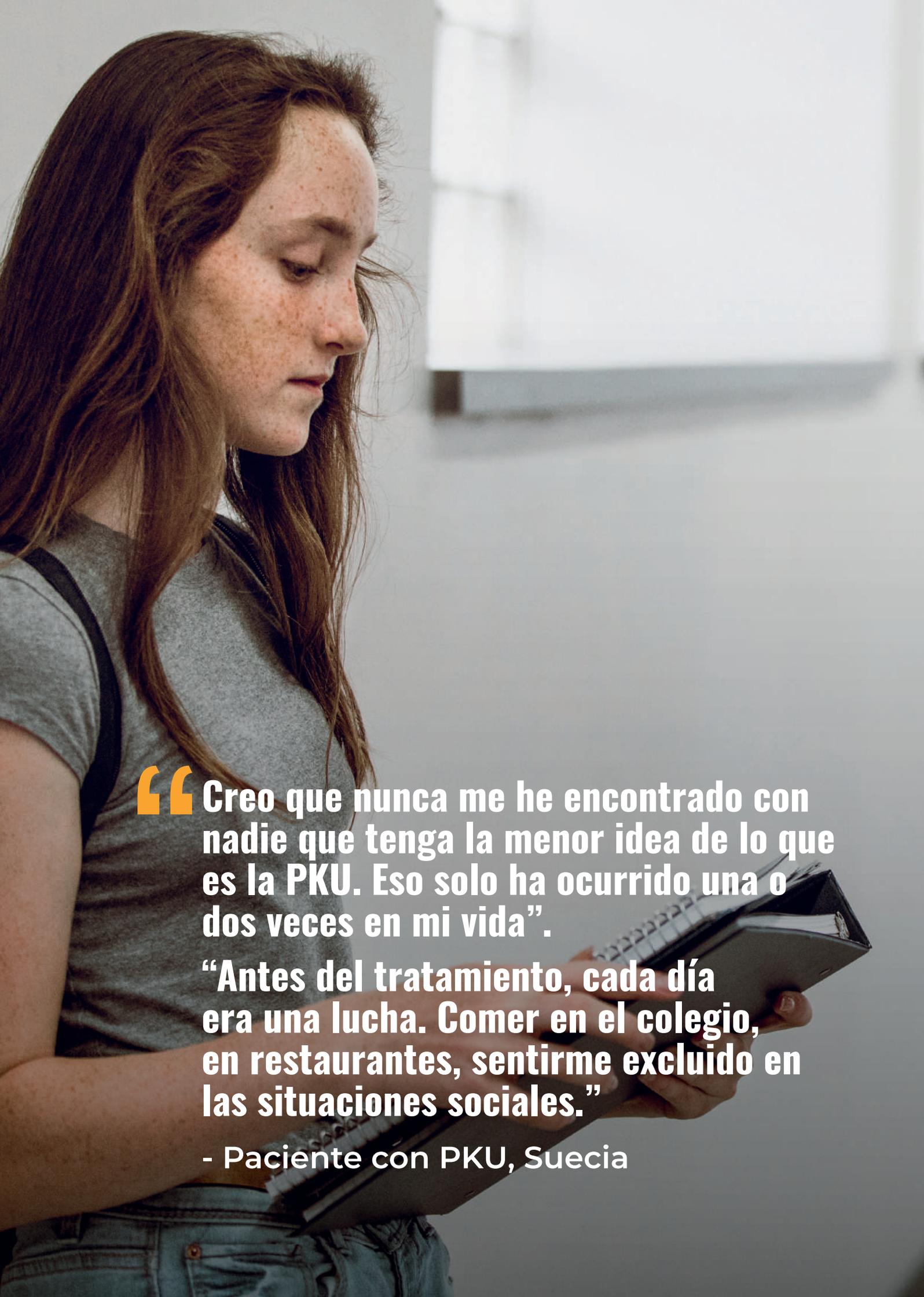
En un estudio del Reino Unido, los pacientes con PKU manifestaron que su tratamiento era una causa importante de vergüenza, malestar y frustración, lo que a menudo provocaba una falta de cumplimiento de la dieta para muchos pacientes.<sup>25</sup>

De forma similar, un estudio italiano descubrió que los pacientes que no cumplían la dieta referían que su incumplimiento era el resultado de la angustia emocional causada por sentirse diferentes a los demás en situaciones sociales.<sup>26</sup>

Este hallazgo se reflejó en varias entrevistas. Durante una de ellas, una dietista clínica de Dinamarca describió cómo "oímos con bastante frecuencia que [los pacientes adolescentes con PKU] no se sienten cómodos tomando sus complementos de aminoácidos en el instituto. Se sienten avergonzados por ello". Un psicólogo médico de Italia se hizo eco de esta afirmación y observó que los pacientes con PKU suelen referirse a la PKU como una alergia para evitar transmitir los detalles de su enfermedad, por lo que pidió que se preste una "gran atención a la autoestima" para ayudar a estos pacientes.

Así, muchas personas con PKU se encuentran en una posición en la que las consecuencias neurocognitivas de la PKU dificultan la socialización, pero el método más común para minimizar dichas consecuencias neurocognitivas (una dieta estricta que controla los niveles de Phe) puede exacerbar los sentimientos de ansiedad y aislamiento social ya experimentados.





**“ “ Creo que nunca me he encontrado con nadie que tenga la menor idea de lo que es la PKU. Eso solo ha ocurrido una o dos veces en mi vida”.**

**“Antes del tratamiento, cada día era una lucha. Comer en el colegio, en restaurantes, sentirme excluido en las situaciones sociales.”**

**- Paciente con PKU, Suecia**

# Los adolescentes experimentan este reto con intensidad en un momento de presión social, formación de la identidad y deseo de independencia

A muchos adolescentes, que pasan de la etapa pediátrica a la adulta, les pueden resultar más difíciles las situaciones sociales y establecer relaciones con los demás debido a la PKU. Esto puede deberse a la pérdida de control metabólico que a menudo se observa en este grupo de edad, o a los factores situacionales asociados al manejo de un régimen de tratamiento estricto en una etapa vital difícil. Una paciente de Suecia reveló que nunca había hablado con nadie sobre las consecuencias neurocognitivas de la PKU, aparte de sus padres. La misma paciente declaró que había sido muy estresante para sus padres llevar la “carga” de la PKU sobre sus hombros, citando el miedo a cómo sería la enfermedad en el futuro como una causa principal de este estrés. Otra paciente de Alemania describió cómo ahora se arrepentía de resistirse a las restricciones dietéticas “impuestas” por sus padres, ya que solo querían lo mejor para ella.

Al igual que los compañeros de este rango de edad, los adolescentes con PKU también se enfrentan a la presión de sus compañeros y al deseo de aumentar su independencia, lo que puede dar lugar a una falta de adherencia al tratamiento.<sup>7</sup> Este comportamiento puede adoptarse para aliviar parte del estigma social que los adolescentes asocian a su PKU, pero también puede, en última instancia, exacerbar algunos de los síntomas conductuales a los que se enfrentan estos pacientes debido a los niveles incontrolados de Phe. Los estudios han descubierto que durante la transición a la edad adulta, la adherencia al tratamiento se reduce significativamente como consecuencia del deseo de independencia y la reducción del control de los padres, los factores sociales y las dificultades organizativas.<sup>7</sup>

**Un estudio encontró que el 61,5% de los adultos tenía mal control metabólico, en comparación con solo el 25,5% de los niños.<sup>32</sup>**

## El deseo de ‘ser normal’ hace que los adolescentes se rebelen contra su tratamiento y se “pierdan” en el seguimiento clínico en este momento crucial

Muchos adultos con PKU en Europa se “pierden” en el proceso de transición de la atención pediátrica a la atención de adultos o deben seguir siendo atendidos en un entorno pediátrico, que ya no es el adecuado.<sup>35</sup> Un estudio italiano de 2020 informó de que los adultos tenían un fuerte deseo de ser tratados fuera del entorno pediátrico y sugirió que esto podría animar a los adultos no adherentes a cumplir con el tratamiento.<sup>26</sup> Una psicóloga médica entrevistada en Alemania describió la situación en la que los pacientes con PKU se pierden en el seguimiento después de los 18 años como “poco ética”. En el caso de estos pacientes, su tasa de adherencia al tratamiento es generalmente baja y tienen un mayor riesgo de desarrollar comorbilidades que necesitan controles regulares.<sup>35</sup> La misma entrevistada describió cómo muchos de los pacientes adolescentes que ella trataba están “muy cansados de su PKU”, lo que supone una reticencia para adherirse al tratamiento.

En otra entrevista, un paciente describió los engorrosos procesos administrativos que conlleva la transición de la atención sanitaria de los adolescentes (estudiantes) a la de los adultos. Afirmaron que no se proporcionaba ninguna ayuda o información sobre estos procedimientos por adelantado, y los jóvenes con PKU pueden encontrar a menudo que esto les genera un estrés considerable.

“Solo esperan que si dejan de pensar en ello, si dejan de cumplir la dieta, desaparecerá y, por supuesto, no lo hará, sino que empeorará mucho más”.

– Profesional sanitario, Alemania

Una paciente describió a este médico cómo, mentalmente, empezaba a sentirse más sana si dejaba de cumplir la dieta, ya que no le recordaba constantemente su enfermedad.

Existe una considerable variabilidad en Europa en cuanto a la forma de tratar a los pacientes que padecen PKU una vez que alcanzan la edad adulta (normalmente aceptada como 18 años en Europa). Por ejemplo, la comunidad clínica de Italia todavía tiene que determinar qué subconjunto de médicos debe encargarse de los pacientes adultos con PKU, mientras que en Dinamarca, un único centro está equipado para apoyar a estas personas durante toda su vida.

Una carga adicional con la que tienen que lidiar los pacientes adultos es la creciente preocupación y la sensación de desconocimiento sobre cómo será el futuro de los pacientes con PKU, especialmente en la transición de la atención adulta a la geriátrica. En la mayoría de los países europeos, la transición a la atención geriátrica se produce a los 65 años, lo que se basa principalmente en la edad de jubilación.<sup>36</sup> La primera generación de adultos con PKU tratados tempranamente (los primeros pacientes que se sometieron al cribado de recién nacidos y recibieron el tratamiento de por vida de la PKU) está empezando a llegar a los 50 años en Europa. Hasta la fecha, ha habido poca investigación exploratoria sobre la vía de atención geriátrica.

Los investigadores también han expresado su preocupación en torno a los efectos desconocidos de los niveles elevados de Phe en el cerebro durante el envejecimiento, ya que las evidencias sobre este tema son limitadas.<sup>37</sup> Un estudio concluyó que, sobre la base de una evaluación neuropsicológica en adultos con PKU, el deterioro neurocognitivo estaba presente sobre todo en los pacientes adultos mayores. Sin embargo, los pacientes “mayores” en este contexto de investigación se refería a los pacientes treintañeros, lo que sugiere una laguna en la investigación que debe abordarse urgentemente a medida que los pacientes con PKU envejecen.<sup>38</sup>

Varios entrevistados expresaron su preocupación por cómo sería la experiencia de envejecer con PKU. Por ejemplo, un paciente italiano describió “un vacío en el proceso de envejecimiento de los pacientes con PKU. Los datos clínicos actuales hablan de cómo será la vida de un adulto. Aquí es donde hay un vacío... el proceso de envejecimiento es poco conocido”. Además, varios pacientes dijeron sentir “curiosidad por ver cómo será nuestra vida cuando tengamos 80 y 90 años”.

# Relaciones

## La incomprensión, la incredulidad y los problemas de concentración pueden dificultar las relaciones.

Disfrutar de las relaciones personales, profesionales y familiares con éxito proporciona apoyo, alegría y estabilidad a todos, tanto si se padece una enfermedad rara como si no. Sin embargo, una encuesta de EURORDIS de 2017 de 2.689 pacientes con enfermedades raras encontró que el 70% refirió que tenía dificultades para socializar y establecer relaciones con otras personas, debido a su enfermedad rara, y el 43% refirió que tenía problemas para comunicarse con los demás.<sup>34</sup> Un estudio concluyó que los pacientes con enfermedades raras (distintas de la PKU) refirieron la incomprensión y la incredulidad de los demás con respecto a su enfermedad como una causa importante de problemas interpersonales.<sup>27</sup>

Otro reto para los pacientes con PKU es que algunos de los resultados neurocognitivos asociados a la PKU, como la dificultad para concentrarse y la reducción de la velocidad de procesamiento, pueden provocar problemas para establecer relaciones interpersonales,<sup>2</sup> incluso entre los que reciben tratamiento desde el nacimiento.

Por ejemplo, la revisión de Bilder sobre los síntomas y trastornos psiquiátricos en la PKU descubrió que los niños con PKU tratada tempranamente aún experimentaban con frecuencia una menor competencia social. En el mismo artículo, se informó de que los adultos con PKU tratada tempranamente también experimentaban problemas de aislamiento social, retraimiento y falta de autonomía.<sup>16</sup> Estos síntomas pueden conducir a dificultades para formar y mantener relaciones sólidas. Otras investigaciones en este campo, aunque escasas, han sugerido que las dificultades para establecer relaciones se derivan de los síntomas neuropsicológicos, conductuales y sociales que algunos pacientes manifiestan a lo largo de su vida, atribuibles a la PKU.<sup>14</sup>

### **Parecer “normal” puede presionar a los pacientes para explicar, defender y comentar de manera proactiva su enfermedad**

Como muchas enfermedades raras, la PKU es una enfermedad oculta con comorbilidades y síntomas que no siempre son visibles para los demás. Algunos pacientes refieren dificultades en las relaciones debido a la falta de conciencia de los demás, y describen que pueden sentirse incomprendidos o escudriñados por estas personas.<sup>25</sup>

### **Las redes de apoyo desempeñan un papel crucial en la adherencia al tratamiento**

Los pacientes adolescentes y adultos pueden sentirse más aislados cuando la responsabilidad de controlar su enfermedad recae solo en ellos, y no pueden contar con el apoyo de la familia, los amigos o las redes sociales.<sup>26</sup> En estas circunstancias, la adherencia a cualquier tipo de tratamiento puede

ser especialmente difícil, y los estudios han indicado que el apoyo de la familia o los amigos puede ser beneficioso para seguir el régimen de tratamiento.<sup>11</sup> Dado que la adherencia al tratamiento es mayor en la infancia, el apoyo y la implicación de los padres en el control de la enfermedad es crucial para muchos de quienes viven con PKU.<sup>11</sup>

“**Creo que tal vez siento que [la ansiedad] es menos interesante que si me ocurriera algo visiblemente físico que la gente considerara interesante. No creo que sienta que tener un poco más de ansiedad general merezca la pena mencionarlo a gente que no conozco bien”.**

- Paciente con PKU, Suecia

Aunque se sabe que los efectos neurocognitivos y psicosociales pueden mejorar si se cumple el tratamiento, esto puede ser muy difícil. La literatura ha indicado que la adherencia al tratamiento requiere que el paciente sea capaz de planificar eficazmente, ejercer el autocontrol y resistir la discreción dietética,<sup>14</sup> todo lo cual puede ser más desafiante cuando el funcionamiento ejecutivo está deteriorado o cuando se socializa y se establecen relaciones importantes.

“**El papel de los familiares en los primeros años y de los padres es absolutamente crucial. Me parece que hoy en día el sistema no les ayuda en absoluto a gestionar su vida cotidiana, que se ve afectada por esta pesada carga (a veces con varios niños con PKU en la misma familia)”.**

- Paciente con PKU, Francia

La importancia de las redes de apoyo se puso de manifiesto en las entrevistas realizadas para este documento, y varios profesionales sanitarios citaron las conversaciones con las familias o las parejas de sus pacientes como la única forma de obtener una imagen precisa de cómo lo está sobrellevando el paciente. Un médico entrevistado de Portugal describió cómo el primer obstáculo para entender el impacto neurocognitivo de la PKU es a menudo la conversación con el paciente, dificultad de la que se hizo eco un especialista en enfermedades metabólicas:

“**Tengo que hacer la misma pregunta a su pareja, a sus padres, a sus amigos, a las personas que viven con ellos, porque a veces no son realmente conscientes de lo que ocurre. Son las otras personas las que son realmente conscientes.**”

- Especialista en enfermedades metabólicas, España

La relación con el personal sanitario es clave, pero los profesionales sanitarios tienen poco tiempo y muchos centros carecen de apoyo psicológico y dietético.

Los estándares acordados de atención necesarios para ayudar a los adultos a cumplir con el tratamiento se recogen en las guías europeas de 2017, que recomiendan que los adultos con PKU sean vistos una vez al año durante toda su vida.<sup>1</sup> Desafortunadamente, los datos del registro sugieren que no todos los pacientes son vistos una vez al año, y que esta falta de atención continua puede tener graves consecuencias neurocognitivas para algunos pacientes.<sup>28</sup>

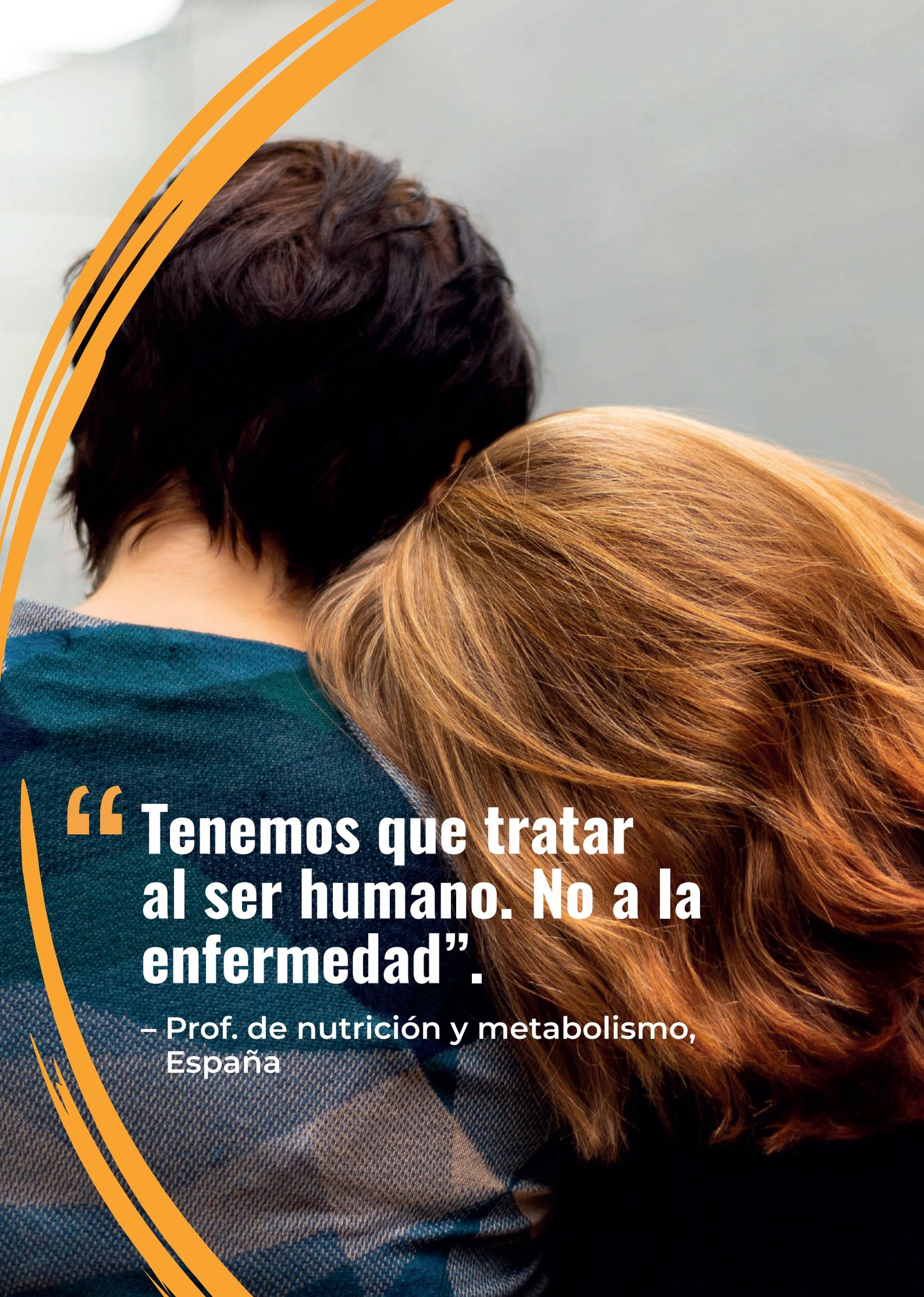
Un estudio realizado en Italia exploró las percepciones que los pacientes no adherentes tenían hacia los profesionales sanitarios, y descubrió que estos pacientes estaban desvinculados del sistema sanitario y, a veces, se sentían enfadados con su equipo médico.<sup>26</sup> Los pacientes refirieron que, aunque sus profesionales sanitarios intentaban ser útiles, a menudo carecían de conocimientos sobre la mejor manera de manejar la PKU, más allá de la dieta restrictiva.<sup>26</sup> Para mejorar la atención a las personas con PKU, es crucial mejorar la comprensión y el uso del lenguaje y las herramientas entre los pacientes y los médicos, ya que debe mantenerse una relación con el sistema sanitario para tener una alta probabilidad de adherencia y manejo de la PKU.<sup>30</sup>

“**Cuesta mucho ir más allá y pedir ayuda.... No sé si hubiera podido obtener esa ayuda [apoyo psicológico] si la hubiera pedido. No es algo que me hayan ofrecido”.**

- Paciente con PKU, Suecia

Además, a muchos pacientes les resulta útil conocer a otras personas con PKU que luchan o han luchado con aspectos de la enfermedad similares a los suyos. Por ejemplo, al ser entrevistada, una médica de Dinamarca habló de cómo pone en contacto a sus pacientes con otras personas con PKU que están en la misma situación, así como de la celebración de campamentos de verano y otras actividades para reunir a estos grupos.





**“Tenemos que tratar  
al ser humano. No a la  
enfermedad”.**

– Prof. de nutrición y metabolismo,  
España

Estos retos en torno a la interacción con los profesionales sanitarios no solo los experimentan las personas con PKU, sino los pacientes con enfermedades raras en general. Debido a la baja prevalencia de su enfermedad y a la falta de conocimiento de los profesionales, este parece ser un problema frecuente entre aquellos con enfermedades poco comunes.<sup>40</sup>

“**Puede resultar incómodo tener que explicar a un médico ordinario qué es la PKU todo el tiempo... Creo que nunca he experimentado que un médico sepa lo que es la PKU. Esto me hace sentir inseguro”.**

- Paciente con PKU, Suecia

### **La confianza, la comprensión y el reconocimiento de la carga oculta es una parte importante de la relación médico-paciente**

Al ser entrevistado, un nutricionista clínico de Portugal habló de su creencia de que “tenemos que prestar atención a la realidad del paciente”, y de cómo se centra en gran medida en el cambio de la dinámica entre el médico y el paciente para hacerlo. Cree que una vez que se entiende la vida social del paciente, se puede mejorar el impacto de la dieta restrictiva. El entrevistado citó el ejemplo de una paciente a la que atendía y cuyo tratamiento dietético no funcionaba y cómo, al escucharla y descubrir que se sometía a exámenes con mucha presión, modificó el enfoque de su tratamiento y ella empezó a sentirse mejor. Un paciente de Turquía expresó su deseo de que este enfoque se aplique más ampliamente: “Tenemos que adaptar la dieta a nuestras vidas, porque ahora estamos adaptando nuestras vidas a la dieta”.

Una encuesta realizada por EURORDIS [2017] descubrió que los pacientes con enfermedades raras calificaron su experiencia sanitaria con solo 2,5 sobre 5, una puntuación sustancialmente más baja que la de los pacientes con enfermedades crónicas, debido a la sensación de que sus especialistas carecían de conocimientos o información.<sup>34</sup> Los pacientes y cuidadores manifestaron que querían más apoyo con respecto a cómo se sentían sobre su salud emocionalmente.<sup>41</sup> Para aquellos con PKU, estos sentimientos pueden verse exacerbados por la falta de especialistas en el ámbito de los adultos, en particular psicólogos y nutricionistas.<sup>42</sup>

Varios pacientes y médicos entrevistados expresaron su preocupación por el hecho de que los pacientes con PKU no tuvieran acceso a un psicólogo, y un paciente de Italia indicó: “Siento que si tuviera [un psicólogo] probablemente descubriría más sobre mí. Estoy seguro de que hay algunos efectos secundarios en mi vida social de los que no me doy cuenta o a los que no presto atención. Pero si pudiera trabajar con un psicólogo, estoy seguro de que me daría cuenta de ellos”.

# Trabajo y estudios

## Los efectos ocultos de la PKU se manifiestan a lo largo de la vida, lo que significa que los pacientes tienen que esforzarse más para estar a la altura de los demás

Al igual que los retos que se experimentan en la gestión de las relaciones, los aspectos ocultos de la PKU pueden afectar a la capacidad del paciente para alcanzar su máximo potencial en el trabajo o en los estudios. Por ejemplo, los problemas de concentración pueden repercutir en el rendimiento laboral.<sup>2</sup>

Un estudio alemán con 48 participantes descubrió que solo el 19% de los pacientes adultos con PKU había obtenido el título de bachillerato, en comparación con el 38% de la población general.<sup>43</sup> Un segundo estudio en Alemania descubrió que la mayoría de los pacientes con PKU diagnosticada tardíamente había asistido a centros de educación especial.<sup>44</sup> En este segundo estudio, los pacientes con PKU que habían recibido un tratamiento continuo alcanzaron niveles educativos más altos.

“ La investigación en curso en el departamento está examinando cómo la cohorte de adultos con PKU se compara con los adultos sin PKU en relación con el éxito en la finalización de la educación de segundo y tercer nivel y la consecución, a continuación, de un empleo remunerado”.

– Profesional sanitario, Irlanda

Los factores relacionados con la adherencia también pueden repercutir en la capacidad de una persona para alcanzar su pleno potencial en el trabajo. Por ejemplo, en una encuesta:

**36%**

de los pacientes refirió sentirse avergonzado por su fórmula<sup>11</sup>

**33%**

destacó que estos productos no son fáciles de utilizar fuera del entorno doméstico<sup>11</sup>

**34%**

tenía problemas para encontrar los alimentos adecuados al viajar<sup>11</sup>

Una entrevista con un médico de Alemania reveló que aunque los pacientes con PKU que sufren un deterioro cognitivo significativo se enfrentan a una estigmatización considerable y a menudo luchan por encontrar o mantener un empleo, con frecuencia no se les considera lo suficientemente deteriorados como para justificar cualquier ayuda del estado.

Un paciente entrevistado también se hizo eco de frustraciones de distinta naturaleza, y describió que anteriormente no había sentido la necesidad de recibir apoyo psicológico. Sin embargo, recientemente habían decidido que en su próxima revisión iban a pedir una cita anual con un psicólogo para hablar de las exigencias intelectuales de su profesión y ver cómo podían afrontarlas mejor.

## Aspecto destacado: el estigma social y sentirse diferente en la escuela

Como se ha analizado en temas anteriores, los aspectos sociales del trabajo y los estudios también pueden ser difíciles de manejar para las personas que viven con PKU, ya que el 44% de los pacientes adultos refirió que se sentía socialmente excluido debido a la PKU.<sup>25</sup> Tener que tomar la medicación en lugares públicos a menudo puede hacer que las personas se sientan aisladas y socialmente incómodas, lo que lleva a una falta de adherencia. Una entrevista con un neurólogo de Italia reveló que una vez que los pacientes comprenden plenamente la relación entre sus bajos niveles de Phe y su rendimiento cognitivo, pueden sentirse más motivados para cumplir el tratamiento.

Los pacientes con PKU no dejan de experimentar el estigma social después de dejar la escuela, y un paciente entrevistado describió cómo tendría que preparar comida separada para un próximo viaje de negocios y no podría comer con sus compañeros.

Debido al importante número de pacientes con ineficiencias cognitivas que informan de síntomas de ansiedad y estado de ánimo comórbidos, los académicos han pedido que se investigue más la contribución de la depresión y la ansiedad en el perfil neuropsicológico de la PKU y el impacto de estos factores en el rendimiento académico.<sup>14</sup>

Durante una entrevista, un médico residente en España describió cómo, aunque se pensaba que los pacientes con PKU bien controlada no sufrían consecuencias neurocognitivas, en su propia experiencia con sus pacientes había observado que incluso los pacientes adherentes con niveles de Phe controlados experimentan dificultades. El médico afirmó que en su práctica clínica, muchos pacientes adultos con PKU estaban desempleados, lo que significa que muchos seguían dependiendo de los padres. Está claro que se necesita más investigación y más herramientas para comprender mejor el impacto total de la PKU en el rendimiento académico, sobre todo teniendo en cuenta los nuevos avances en el tratamiento.



# Glosario

Este listado detalla las definiciones utilizadas en este documento.

## Fenilcetonuria (PKU)

Enfermedad metabólica rara que limita la capacidad de la persona para descomponer las proteínas, lo que con frecuencia produce efectos tóxicos acumulativos en el cerebro.

## Cognitivo

Término que se utiliza ampliamente en psicología para referirse al pensamiento y otros procesos relacionados del cerebro.

## Neurocognitivo

Término que se aplica a distintos procesos para poner de relieve que pueden conducir a síntomas medibles y a menudo perturbadores.

## Características psicosociales

Término utilizado para describir el desarrollo psicológico de un individuo en relación con su entorno social y cultural.

## Salud mental

Estado de bienestar en el que un individuo puede hacer frente a los retos y tensiones cotidianas de la vida, trabajar de forma productiva y ser capaz de contribuir a su comunidad.

# Recursos disponibles

## Campana Live Unlimited PKU

La campaña Live Unlimited tiene como objetivo concienciar a la población sobre la PKU, una enfermedad que dura toda la vida, y apoyar a todas las personas que padecen esta enfermedad para que pidan a los responsables políticos que proporcionen un mejor acceso a la atención especializada y frecuente de los adultos.

Puede encontrar más información sobre la campaña en: <https://liveunlimitedpku.com/> o puede enviar un correo electrónico a la campaña a [LiveUnlimitedPKU@portland-communications.com](mailto:LiveUnlimitedPKU@portland-communications.com)

La campaña Live Unlimited PKU ha sido financiada y desarrollada por BioMarin en colaboración con diez grupos de pacientes y sus miembros: AMMeC (Italia), Cometa A.S.M.M.E (Padua, Italia), Les Feux Follets (Francia), Svenska PKU-föreningen (Suecia), PKU Aile Derneği (Turquía), FEEMH (España), DIG (Alemania), PKUAI (Irlanda), APOFEN (Portugal) y la Sociedad Húngara para la PKU (Hungría).

## AMMeC (Italia)

AMMeC (Associazione Malattie Metaboliche Congenite) es una asociación italiana para las enfermedades neurometabólicas responsable de proporcionar apoyo a los pacientes y sus familias. Los objetivos de la asociación incluyen promover un mayor conocimiento de las enfermedades metabólicas, estimular la investigación científica médica y la prevención, así como garantizar la formación adecuada de los médicos que atienden a los pacientes con estas enfermedades.

Correo electrónico: [ammec@ammec.it](mailto:ammec@ammec.it)

Teléfono: +39 349 7656574

## Cometa A.S.M.M.E (Padua, Italia)

COMETA ASMME es una asociación italiana para pacientes con enfermedades metabólicas, incluida la PKU. La asociación está comprometida con el apoyo a las personas afectadas por enfermedades metabólicas hereditarias y con la promoción de la financiación de la investigación de las enfermedades metabólicas. Además, Cometa ASMME se centra en concienciar a la población tanto de la existencia como de la gravedad de estas enfermedades y en sensibilizar a las autoridades sanitarias sobre la asistencia médica específica y continua necesaria para que los pacientes puedan integrarse en la sociedad.

**Correo electrónico:** [info@cometaasmme.org](mailto:info@cometaasmme.org)

**Teléfono:** 049.8962825

## Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (España)

La Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (FEEMH) es una asociación española sin ánimo de lucro cuya misión es mejorar la calidad de vida de los afectados por enfermedades metabólicas hereditarias. La asociación cumple esta misión a través de talleres psicológicos y nutricionales, la subvención de la compra de alimentos bajos en proteínas, la sensibilización, la colaboración en la investigación y la ampliación y homogeneización del cribado neonatal a nivel regional.

**Correo electrónico:** [federacion@metabolicos.es](mailto:federacion@metabolicos.es)

**Teléfono:** +34 910 82 88 20

## Svenska PKU-föreningen (Suecia)

Svenska PKU-föreningen es una organización sueca fundada en 1991 y forma parte de la Asociación de Diagnósticos Raros. La asociación tiene como objetivo mejorar la vida de los pacientes con PKU y sus familias. Esto se refleja en los objetivos de la asociación, que incluyen la difusión de información sobre la PKU, la promoción de una mayor variedad de productos dietéticos y la elaboración de guías claras sobre la PKU.

**Correo electrónico:** [marcus.strandepil@pku.se](mailto:marcus.strandepil@pku.se)

**Teléfono:** +46 73 336 58 18

## PKU Aile Derneği (Turquía)

PKU Aile Derneği es una asociación turca de PKU cuyos objetivos se centran en mejorar la vida de las personas afectadas por la PKU. Estos objetivos incluyen la formación sobre el tratamiento de las personas con PKU, la preparación y ejecución de programas de educación especial/rehabilitación para personas con discapacidades y la colaboración con las instituciones pertinentes en materia de productos dietéticos.

**Correo electrónico:** [info@pkuaile.com](mailto:info@pkuaile.com)

**Teléfono:** 212 613 42 81

## Les Feux Follets (Francia)

Les Feux Follets es una asociación nacional francesa de padres de niños y adultos con enfermedades metabólicas hereditarias tratadas con una dieta estricta, incluida la PKU. La misión de la asociación es transmitir información científica y médica a través de profesionales, proporcionar asesoramiento, permitir que las familias se conozcan y compartan sus experiencias y proporcionar apoyo administrativo a las familias. Para Les Feux Follets es importante reunir a los niños, adolescentes, adultos y personas de su entorno para ayudarles y apoyarles en el manejo diario de la enfermedad. Trabaja para conseguirlo de muchas maneras, por ejemplo, la asociación organiza talleres regionales de cocina.

**Correo electrónico:** [lesfeuxfollets@phenylcetonurie.org](mailto:lesfeuxfollets@phenylcetonurie.org)

**Teléfono:** 06 98 87 31 31

## PKUAI (Irlanda)

La PKU Association of Ireland (PKUAI), creada y gestionada por un grupo de voluntarios miembros de la comunidad, tiene como objetivo asistir y apoyar a las personas que padecen PKU en Irlanda en la actualidad. PKUAI se esfuerza continuamente por conseguir la mejor calidad de la atención para los que padecen PKU mediante: la concienciación sobre la enfermedad rara, la defensa de una atención más proactiva e integral a lo largo de toda la vida desde el diagnóstico de los recién nacidos, continuando durante la infancia hasta la edad adulta y proporcionando una red de apoyo a la comunidad. PKUAI cree que con un enfoque más decidido y científico para el tratamiento de la PKU, las personas que padecen esta enfermedad rara se asegurarán una mejor calidad de vida y serán capaces de alcanzar todo su potencial.

| Correo electrónico: [info@pku.ie](mailto:info@pku.ie) / [communications@pku.ie](mailto:communications@pku.ie)

## Sociedad Húngara para la PKU (Hungría)

Fundada en 1990, la Sociedad Húngara para la PKU ofrece apoyo dietético, campamentos de verano, programas de becas, apoyo para eventos y material informativo a familias de toda Hungría.

| Correo electrónico: [pku@pkuegyesulet.hu](mailto:pku@pkuegyesulet.hu)  
| Teléfono: +36-30/493-7738

## APOFEN (Portugal)

APOFEN es una asociación sin ánimo de lucro que, en Portugal, apoya la PKU y otros trastornos metabólicos hereditarios del metabolismo de las proteínas que, aunque con diferentes enfoques farmacológicos, comparten una dieta baja en proteínas. Su misión es garantizar la mejora de la calidad de vida de los pacientes en una estrecha relación con todos ellos. APOFEN promueve diversas actividades a lo largo del año para cumplir su misión, como: programa de mentores; programa de apoyo a las familias, grupo "Young APOFEN", apoyo psicológico; campañas en jardines de infancia y colegios; fines de semana culturales para jóvenes; campamento de verano; encuentro nacional de familias; encuentros regionales (islas); talleres de cocina y encuentros temáticos.

| Correo electrónico: [geral@apofen.pt](mailto:geral@apofen.pt)  
| Teléfono: +351 917 077 569

## DIG PKU (Alemania)

La DIG PKU fue fundada en diciembre de 1975 por 8 parejas de padres cuyos hijos fueron diagnosticados con fenilcetonuria (PKU). Hoy en día, la DIG PKU cuenta con casi 1.900 miembros y apoya a los pacientes con PKU, pero también a los que padecen otros trastornos del metabolismo proteico, así como a sus familiares y cuidadores.

# Referencias

1. Van Wegberg, A.M.J., Macdonald, A., Ahring, K., et al. (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12: 162. Published online 2017 Oct 12. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2
2. Gentile, J.K., Ten Hoedt A.E., Bosch, A.M (2010) Psychosocial aspects of PKU: Hidden disabilities – A review. *Mol Genet Metab*, 99 Suppl 1:S64-7. doi: 10.1016/j.jymgme.2009.10.183.
3. Nunn, R (2017). "It's not all in my head!" - The complex relationship between rare diseases and mental health problems. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(29). Available at: <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0591-7> [Accessed June 2021]
4. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(4):430–438
5. Webb R.T., S. McManus, et al. Evidencing the detrimental impact of the COVID-19 pandemic on mental health across Europe. *The Lancet*. Accessed at: [https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762\(21\)00029-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762(21)00029-6/fulltext) [Accessed June 2021]
6. Jurecki E.R., Cederbaum, S., Kopesky, J., et al (2017). Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Mol Genet Metab*, 120(3), pp190-197. doi: 10.1016/j.jymgme.2017.01.001.
7. Vockley, J., Andersson, H., Antshel, K., et al (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 6, pp 188-200.

8. ESPKU (2015). PKU: Closing the Gaps in Care, An ESPKU benchmark report on the management of phenylketonuria within EU healthcare economies. Available at: [https://www.espku.org/wp-content/uploads/2015/06/PKU\\_report\\_FINAL\\_v2\\_nomarks.pdf](https://www.espku.org/wp-content/uploads/2015/06/PKU_report_FINAL_v2_nomarks.pdf) [Accessed June 2021]
9. Macdonald, A., van Wegberg, A.M.J., Ahring, K., et al (2020). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 15, Article number: 171 (2020)
10. Barta A., Sumanzski C., Turgonyi Z., et al. (2020) Health Related Quality of Life assessment among early-treated Hungarian adult PKU patients using the PKU-QOL adult questionnaire. *Mol Genet Metab Rep* 23: 100589 Published online 2020 Apr 22. doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100589
11. Cazzorla, C., Bensi, G., Biasucci, G. (2018) Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. *Mol Genet Metab Rep* 2018 Jul 11;16, pp. 39-45. doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.06.007. eCollection 2018 Sep.
12. Singh, R., Cunningham, A., Mofidi, S., et al. (2016) Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. *Mol Genet Metab* Jun;118(2), pp. 72-83. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.04.008.
13. Enns, GM., Koch, R., Brumm, V., et al. (2010) Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: Revisiting the evidence. *Mol Genet Metab*, 101(2-3), pp 99-109. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.05.017. Epub 2010 Jun
14. Ashe, K., Kelso, W., Farrand, S et al (2019). Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New Treatments. *Front Psychiatry*, 10: 561. doi: 10.3389/fpsy.2019.00561
15. PKU Living (2020). Phe in the brain. Available at: <https://www.pkuliving.eu/about-pku/phe-in-the-brain>. [Accessed June 2021]
16. Brumm, V.L., Bilder, D., and Waisbren, S.E. (2010) Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 99(1), pp 59-63. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.10.182.
17. Weglage, J., Fromm, J., van Teeffelen-Heithoff, A., et al. (2013). Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Results of a long-term study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110, pp 544-548
18. Sachdev, P.S., Blacker, D., Blazer, D.G., et al (2014). Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nature reviews; Neurology*. Advanced online publication, pp. 1-9. Available at: [https://escholarship.org/content/qt77g8t63q/qt77g8t63q\\_noSplash\\_59d7fd60fc063e6dba5c393fe7ea300.pdf](https://escholarship.org/content/qt77g8t63q/qt77g8t63q_noSplash_59d7fd60fc063e6dba5c393fe7ea300.pdf) [Accessed June 2021]
19. Vizzotto A.D.B., de Oliveira A.M., Elkis H., Cordeiro Q., Buchain P.C. (2013) Psychosocial Characteristics. In: Gellman M.D., Turner J.R. (eds) *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9\\_918](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_918)
20. Encuesta del Grupo de Trabajo de la AECOM sobre Adherencia en PKU Adulto. Disponible en <https://aecomsociedad.org/adherencia-pku-adulto/>
21. Tratamiento y control de los pacientes con fenilcetonuria: resultados del Grupo Colaborativo de Unidades de Seguimiento en España. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(5):185-191
22. Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
23. P. György, P. Ionela, et al. Joint Action on Mental Health and Well-being. (2017). Available at: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/mental\\_health/docs/2017\\_depression\\_suicide\\_ehealth\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/mental_health/docs/2017_depression_suicide_ehealth_en.pdf) [Accessed June 2021]
24. World Health Organization (2018). Fact sheets on sustainable development goals: health targets. Available at: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0017/348011/Fact-sheet-SDG-Mental-health-UPDATE-02-05-2018.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/348011/Fact-sheet-SDG-Mental-health-UPDATE-02-05-2018.pdf) [Accessed June 2021]
25. Ford S, O'Driscoll M, MacDonald A (2018). Living with Phenylketonuria: lessons from the PKU community. *Mol Genet Metab Rep*, 17: pp 57-63. 10.1016/j.ymgmr.2018.10.002
26. Borghi, L., Moreschi, C., Toscano, A., et al (2020). The PKU & ME study: A qualitative exploration, through co-creative sessions, of attitudes and experience of the disease among adults with phenylketonuria in Italy. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 Jun; 23: 100585. Published online doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100585
27. S. Ford, M. O'Driscoll, et al. (2018). Reproductive experience of women living with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. (17). Pp. 64-68. Doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.09.008
28. Blau, N., Bélanger-Quintana A., Demirkol M., et al. (2010). Management of phenylketonuria in Europe: Survey results from 19 countries. *Mol Genet Metab* Feb;99(2) pp 109-15. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.09.005
29. Evinç SG, Pektaş E, Foto-Özdemir D, et al. (2018). Cognitive and behavioral impairment in mild hyperphenylalaninemia. *Turk J Pediatr*, 60(6), pp. 617-624. doi: 10.24953/turkped.2018.06.001.
30. Fonnesebeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S et al (2013). Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inherit Metab Dis* 2013 Sep;36(5):757-66. doi: 10.1007/s10545-012-9564-0.
31. Bartus, A., Palasti, F., Juhasz, E., et al. (2018) The influence of blood phenylalanine levels on neurocognitive function in adult PKU patients. *Metabolic Brain Disease*, 33, pp. 1609-1615 (2018)
32. Brown, C.S. and Lichter-Konecki, U. (2015) Phenylketonuria (PKU): A problem solved? *Mol Genet Metab*, Mar;(6), pp.8-12. Doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.12.004
33. Romani, C., Manti, F., Nardecchia, F., et al. (2019). Adult cognitive outcomes in phenylketonuria: explaining causes of variability beyond average Phe levels. *Orphanet J Rare Dis*, Nov 28;14(1):273. doi: 10.1186/s13023-019-1225-z
34. Eurordis (2017). Juggling care and daily life: The balancing act of the rare disease community. *A Rare Barometer survey*. Available at: [http://download2.eurordis.org.s3.amazonaws.com/rbv/2017\\_05\\_09\\_Social%20survey%20leaflet%20final.pdf](http://download2.eurordis.org.s3.amazonaws.com/rbv/2017_05_09_Social%20survey%20leaflet%20final.pdf) [Accessed June 2021]
35. Ceberio, L., Hermida, A., Venegas, E., et al (2019) Phenylketonuria in the adult patient. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 7(6), pp 265 - 276. <https://doi.org/10.1080/21678707.2019.1633914>
36. L. Alderslade. (2020) What age is considered 'old'? *Aged Care Guide*. Accessed at: <https://www.agedcareguide.com.au/talking-aged-care/what-age-is-considered-old> [June 2021]
37. A. Romani, F. Manti, et al. (2020). Cognitive Outcomes and Relationships with Phenylalanine in Phenylketonuria: A Comparison between Italian and English Adult Samples. *Pub Med*. DOI: 10.3390/hui2103033
38. J. Weglage, J. Fromm, et al. (2013). Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Results of a long term study. *Mol Genet Metab*. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.08.013
39. Burlina, A., Leuzzi, V., Spada, M., et al (2021). The management of phenylketonuria in adult patients in Italy: a survey of six specialist metabolic centers. *Curr Med Res Opin* Mar;37(3), Pp. 411-421. doi: 10.1080/03007995.2020.1847717. Epub 2021 Feb
40. Uhlenbusch, N., Lowe, B. and Depping, M. (2019). Perceived burden in dealing with different rare diseases: a qualitative focus group study. *BMJ Open* 2019;9:e033353. doi:10.1136/bmjopen-2019-033353
41. Eurordis (2021). Improve our experience of healthcare: Key findings from a survey on patients' and carers' experience of medical care for their rare diseases. Available at: [https://download2.eurordis.org/rbv/HCARE/HCARE\\_FS\\_long.pdf](https://download2.eurordis.org/rbv/HCARE/HCARE_FS_long.pdf) [Accessed June 2021]
42. Burton, BK, Bradford Jones, B., Cederbaum, S., et al. (2018). Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with Phenylketonuria. *Mol Genet Metab* Nov; 125(3), pp. 228-234. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.09.006. Epub 2018 Sep 12
43. Mütze, U., Roth, A., Weigel, J.F.W., et al (2011). Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *Mutze. J Inherit Metab Dis*, 34(3), pp. 701-9. doi: 10.1007/s10545-011-9284-x. Epub 2011 Feb 9.
44. Mütze, U., Thiele A. G., et al. (2016). Ten years of specialized adult care for phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 11. 27. <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0410-6>



# Descargos de responsabilidad

Este documento de posición, presentado en el marco de la campaña Live Unlimited PKU, ha sido elaborado en colaboración con 10 grupos de pacientes y financiado por BioMarin. Estos grupos aportaron ideas concretas y constructivas para ayudar a dar forma al documento de posición.

Este documento es una adaptación del documento de posición original publicado en junio de 2021 y que aporta nuevos datos relativos a la perspectiva española gracias a la colaboración altruista del Dr. Álvaro Hermida. El documento de posición original presenta el análisis del equipo de la campaña Live Unlimited PKU con respecto a las consecuencias neurocognitivas y psicosociales de la PKU. Se ha redactado únicamente con fines informativos, a partir de la bibliografía existente. Este documento de posición no pretende ser una opinión profesional. La campaña Live Unlimited PKU no ofrece ninguna garantía ni representación en relación con este documento y la información que contiene. Ni BioMarin ni ninguna persona o entidad que actúe en nombre de BioMarin aceptará ninguna responsabilidad por la información contenida en este documento o por el uso que se haga del mismo. BioMarin desea subrayar en particular que este documento no pretende ser una incitación a prescribir, suministrar, administrar, recomendar, comprar o vender ningún medicamento.

## **Copyright**

Copyright BioMarin International Limited, 2021.

Se autoriza la reproducción, siempre que se cite la fuente, salvo que se indique lo contrario.



LIVE **PKU**  
UNLIMITED

