



Fenilcetonuria: perfil de atención y ejecutivo en pacientes con detección temprana y tratamiento adecuado

PKU: Attention and executive profile in early detected and adequately treated patients

María Pardo-Campos,¹ Rosa Enacan,² Gabriela Valle,² Ana Chiesa²

Resumen

ANTECEDENTES: Los pacientes fenilcetonúricos, incluso adecuadamente diagnosticados y tratados, pueden resultar con disfunción neurocognitiva.

OBJETIVO: Evaluar la neurocognición de niños fenilcetonúricos y su relación con variables de la enfermedad y su tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo y comparativo, *expost-facto*, transversal y prospectivo, efectuado del 2018 al 2019 en pacientes pediátricos con fenilcetonuria (grupo 1) de entre 9 y 11 años y un grupo control de niños sanos de la misma edad (grupo 2). Todos se evaluaron con una batería de pruebas para coeficiente intelectual y cognición.

RESULTADOS: Se estudiaron 30 niños con fenilcetonuria (18 varones y 12 niñas) (grupo 1) y 30 sin fenilcetonuria (grupo 2). EL coeficiente intelectual del grupo 1 fue normal, medio y menor al del grupo 2 ($p < 0.01$) con menor control ejecutivo asociado con la regulación de la impulsividad, la velocidad de procesamiento y la atención dividida y focalizada. En ambos grupos el coeficiente intelectual de ejecución y verbal fue normal promedio, con diferencias significativas en el coeficiente intelectual de ejecución, con un tamaño del efecto pequeño y sin diferencias significativas en el coeficiente intelectual verbal.

CONCLUSIÓN: Los niños fenilcetonúricos tuvieron repercusiones en las funciones cognitivas asociadas con el control ejecutivo y de atención. Evidenciaron vulnerabilidad de la función ejecutiva relacionada con el control de la enfermedad en la infancia.

PALABRAS CLAVE: Fenilcetonuria; niños; edad; función ejecutiva; pruebas de inteligencia; cognición; atención; fenilcetonurias.

Abstract

BACKGROUND: Phenylketonuric patients, even properly diagnosed and treated, may result in neurocognitive dysfunction.

OBJECTIVE: To evaluate neurocognition in phenylketonuric children and its relationship with disease variables and treatment.

MATERIALS AND METHODS: Descriptive and comparative, *expost-facto*, cross-sectional, prospective study conducted from 2018 to 2019 in pediatric patients with phenylketonuria (group 1) aged 9 to 11 years and a control group of healthy children of the same age (group 2). All were assessed with a battery of tests for IQ and cognition.

RESULTS: Thirty children with phenylketonuria (18 boys and 12 girls) (group 1) and 30 without phenylketonuria (group 2) were studied. The IQ of group 1 was normal, average and lower than that of group 2 ($p < 0.01$) with lower executive control associated with impulsivity regulation, processing speed and divided and focused attention. In both groups, performance and verbal IQ were average normal, with significant differences in performance IQ, small effect size and no significant differences in verbal IQ.

CONCLUSION: Phenylketonuric children had repercussions in cognitive functions associated with executive and attentional control. They evidenced vulnerability of executive function related to disease control in childhood.

KEYWORDS: Phenylketonuria; Child; Aged; Executive function; Intelligence tests; Cognition; Attention; Phenylketonurias.

¹ Fundación de Endocrinología Infantil. CABA. Argentina, Universidad Católica Argentina.

<http://orcid.org/0000-0003-1529-4315>

² Hospital de niños Ricardo Gutiérrez y Fundación de Endocrinología Infantil, Argentina.

Recibido: 6 de agosto 2020

Aceptado: 31 de mayo 2021

Correspondencia

Pardo-Campos María

mlpardocampos@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0003-1529-4315>

Este artículo debe citarse como: Pardo-Campos M, Enacan R, Valle G, Chiesa A. Fenilcetonuria: perfil de atención y ejecutivo en pacientes con detección temprana y tratamiento adecuado. Acta Pediatr Méx 2021; 42 (5): 233-40.

ANTECEDENTES

La fenilcetonuria es una enfermedad congénita, secundaria a un error metabólico congénito de la enzima fenilalanina hidroxilasa, que conduce a concentraciones elevadas de fenilalanina en la sangre, con disminución de la producción de tirosina. Sin tratamiento, los individuos afectados padecen graves secuelas neuropatológicas y conductuales.¹

El tratamiento convencional de la fenilcetonuria consiste en una dieta hipoproteica estricta, restringida en fenilalanina, que implica una alimentación casi libre de productos de origen animal, que es la fuente proteica reemplazada por un sustituto libre de fenilalanina. La dieta se complementa con el aporte de proteína natural calculada individualmente (tolerancia) que provee la fenilalanina necesaria para asegurar el adecuado crecimiento y desarrollo, sin alterar el adecuado control metabólico.²

Una vez indicado el tratamiento, el paciente debe efectuar controles frecuentes de fenilalanina en sangre. Con base en ellos se modifican las indicaciones nutricionales para mantener la concentración del aminoácido en un margen seguro, que preserve la maduración del sistema nervioso central y evite la discapacidad intelectual, inherente a la enfermedad no tratada.³

La hiperfenilalaninemia persistente produce toxicidad neuronal y glial y altera el desarrollo cortical, en especial el crecimiento y la densidad de las dendritas; lo que afecta la sustancia blanca cortical y subcortical.^{1,2}

El desequilibrio producido por las concentraciones elevadas de fenilalanina y bajas de aminoácidos neutros, altera la síntesis de neurotransmisores y produce el daño neuropsicológico que afecta las funciones ejecutivas, la transferencia interhemisférica, la atención y la velocidad de procesamiento.²

La evolución de neuromaduración de los individuos con fenilcetonuria depende del diagnóstico temprano y del control adecuado de la enfermedad a lo largo de toda la infancia y adolescencia. El déficit neurocognitivo puede ser consecuencia del diagnóstico tardío o del control inadecuado.²

En Argentina, la detección neonatal de la fenilcetonuria es obligatoria por ley desde 1990 y afecta en todas sus formas clínicas a 1 de cada 15,000 recién nacidos.^{3,4}

En los últimos tiempos, sin desmerecer el enorme beneficio de la detección y tratamiento tempranos, se ha planteado que los individuos con fenilcetonuria pueden tener déficits cognitivos leves, asociados con las repercusiones de la enfermedad, por sí misma. Incluso alcanzando un coeficiente intelectual normal, se comunican deficiencias cognitivas en funciones ejecutivas y atención.^{1,2} También se han reportado defectos en la velocidad de procesamiento y el control inhibitorio del impulso, así como en la flexibilidad cognitiva.^{1,3,5}

El objetivo de esta investigación fue: evaluar el coeficiente intelectual de niños con fenilcetonuria diagnosticados y tratados tempranamente e identificar los déficits cognitivos específicos y su relación con variables inherentes a la enfermedad y tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y comparativo, *expost-facto*, transversal y prospectivo, efectuado del 2018 al 2019 en pacientes pediátricos con fenilcetonuria (grupo 1) de entre 9 y 11 años de edad y un grupo control de niños sanos de la misma edad (grupo 2).

El tamaño de muestra se calculó en, por lo menos, 21 niños en cada grupo para obtener un nivel de confianza del 90% con un poder estadístico de 80% y una precisión absoluta del 10% a ambos lados de la proporción.⁶

El grupo 1 se reclutó de entre 50 niños con fenilcetonuria atendidos en la Fundación de Endocrinología Infantil de Buenos Aires, Argentina. Entre ellos, se seleccionó una muestra intencional con los siguientes *criterios de inclusión*: a) tener diagnóstico y tratamiento temprano de fenilcetonuria (menos de 35 días de vida); b) con un tratamiento adecuado y c) encontrarse en seguimiento con buen apego a los controles bioquímicos periódicos recomendados. Además, ausencia de enfermedades intercurrentes, asistencia a colegios de simple jornada en la Capital Federal y el Gran Buenos Aires privados o estatales y nivel de escolaridad mínimo de los padres de secundaria completa. Ambos grupos integraron una muestra accidental no probabilística.

Todos los niños se evaluaron con pruebas psicométricas y neuropsicológicas que incluyeron: prueba de inteligencia Wisc IV,⁷ Figura Compleja Rey,⁸ Test de Ejecución Continua, CPT II (Conner's Continuous Performance Test-II),⁹ ITPA, Test Illinois de aptitudes psicolingüísticas,¹⁰ Test de fluidez verbal,¹¹ Trail Making Test,¹² Test Stroop.¹³

Se consignó la escolaridad alcanzada a edad cronológica y las pruebas se administraron en tres entrevistas individuales en el espacio del consultorio. Los resultados individuales se entregaron por escrito en una entrevista de devolución donde se ofrecieron pautas de orientación cuando así fue necesario.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Docencia e Investigación del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Para participar, se obtuvo el consentimiento informado escrito de los padres de los niños evaluados y el consentimiento oral de los niños.

En el grupo de niños con fenilcetonuria, las funciones cognitivas evaluadas se relacionaron con las variables: edad al inicio del tratamiento, concentraciones iniciales de fenilalanina, tolerancia dietética a ésta (mg/día), concentraciones media-

nas (MPHE) el primer año de vida (MPHE1), del segundo al quinto año de vida (MPHE2), y de los 6 años al momento de la evaluación (MPHE3) y cantidad de controles de fenilalanina el año antes de la evaluación.

Los datos se analizaron estadísticamente con la prueba t de Student para muestras independientes y prueba de Pearson para correlaciones. Se consideró con significación estadística una $p < 0.05$. En todos los resultados obtenidos se analizó el tamaño del efecto con el estadístico eta-cuadrado parcial (η^2). Para el procesamiento estadístico se utilizó el programa SPSS versión 14.

RESULTADOS

Se estudiaron 30 niños con fenilcetonuria (18 varones y 12 niñas) de 10.3 ± 0.8 años (grupo 1) y 30 niños sin fenilcetonuria de 10.2 ± 0.5 años (grupo 2). En el **Cuadro 1** se encuentran las características del grupo 1, lo temprano del diagnóstico, las concentraciones medianas de fenilalanina en los controles a lo largo de la infancia y el cumplimiento de los controles recomendados que señalan la adecuación del

Cuadro 1. Características de grupo 1 seleccionado. Los valores se expresan en mediana y rango

Femenino/Masculino	12/18
Edad al diagnóstico (días)	18 (11-35)
Tolerancia a la fenilalanina (mg/día)	350 (290-500)
Fenilalanina al diagnóstico (mg)	20 (11-33)
MPHE1 mg/dL	3.56 (1.5-5.9)
MPHE2 2-5 años mg/dL	3.60 (1.8-7)
MPHE3 mg/dL	3.6 (1.8-6)
MPHE año previo a la evaluación mg/dL	4.6 (1.4-7.3)
Porcentaje de controles realizados de los recomendados el año previo a la evaluación	(50-100%)

Phe fenilalanina; MPHE: concentración mediana de fenilalanina; MPHE1: MPHE durante el primer año; MPHE2: MPHE de los 2 a los 5 años; MPHE3: MPHE de los 6 años hasta la evaluación.

tratamiento acorde con las recomendaciones internacionales.^{14,15}

La tolerancia al aminoácido en la dieta muestra la naturaleza, predominantemente moderada a severa, de la enfermedad en el grupo. De hecho, 9 pacientes tuvieron formas severas con tolerancias de 290 mg al día, 16 pacientes eran formas moderadas cuya tolerancia era de 300 a 400 mg al día y 5 pacientes con tolerancias entre 400 y 500 mg al día que correspondían a formas leves limítrofes. Todos los niños evaluados cursaban el grado correspondiente a su edad.

En el **Cuadro 2** se encuentran los desenlaces de la valoración del coeficiente intelectual de ambos grupos. El coeficiente intelectual total fue normal promedio para ambos grupos: grupo 1: 92.4 ± 6.3 y grupo 2: 101.1 ± 5.9 con una diferencia significativa a favor del grupo control ($p < 0.01$) con un tamaño del efecto moderado.

En ambos grupos el coeficiente intelectual de ejecución y verbal fue normal promedio, con diferencias significativas en el coeficiente intelectual de ejecución, con un tamaño del efecto pequeño y sin diferencias significativas en el coeficiente intelectual verbal. La evaluación de las funciones cognitivas en ambos grupos se muestra en el **Cuadro 3**.

Cuadro 2. CI de 30 niños con PKU (G1) detectados y tratados tempranamente y 30 niños del grupo control (G2) (Media \pm DS)

Coeficiente intelectual	G 1		G 2		
	Media DS	Media DS	DS	p	η_p^2
Total	92.4 6.3	101.1 5.9	5.9	.002*	.40
Ejecución	90.3 7.2	102.1 5.3	5.3	< 0.01*	.30
Verbal	95 3.8	100.8 6.4	6.4	.11	.03

* Nivel de significación $p < 0.05$.

Los niños con fenilcetonuria comparados con el grupo control tuvieron menor rendimiento en tareas de velocidad de procesamiento donde se exige mayor control ejecutivo, atención focalizada, dividida y flexibilidad cognitiva con un tamaño del efecto moderado. También se observaron diferencias significativas con más errores de impulsividad en los niños con fenilcetonuria con tamaño del efecto moderado. No se observaron diferencias en tareas que valoraban el lenguaje, la visoespacialidad, los tiempos de reacción al estímulo ni la memoria. **Cuadro 3**

Con respecto a las variables inherentes a la patología analizadas en el grupo de fenilcetonuria y la evolución neurocognitiva, los desenlaces muestran una correlación negativa significativa entre la concentración mediana de fenilalanina y el funcionamiento en tareas ejecutivas ($r: -.375$; $p < 0.05$). La cantidad de controles el año anterior a la evaluación se asoció inversa y significativamente con la impulsividad ($r: -0.456$; $p < 0.03$).

El control ejecutivo se asoció con una tendencia inversa con MPHE2 y MPHE3 ($r: -0.362$ $p < 0.058$ y $r: -0.357$ $p < 0.062$, respectivamente) y con una tendencia directa a la frecuencia de los controles previos a la evaluación ($r: 0.343$ $p < 0.070$).

DISCUSIÓN

Los desenlaces del estudio confirman que los niños con fenilcetonuria diagnosticados al nacer y tratados conforme a las recomendaciones internacionales durante la infancia tienen un coeficiente intelectual normal. Sin embargo, coincidiendo con otros autores, éste fue significativamente diferente del grupo control.^{16,17}

De acuerdo con nuestros hallazgos, en esta diferencia influyó, exclusivamente, el coeficiente intelectual de ejecución pero no el coeficiente intelectual verbal. Las pruebas con las que se evalúa el coeficiente intelectual de ejecución implican la viso-espacialidad y el control eje-

Cuadro 3. Evaluación de las funciones cognitivas en ambos grupos

Función Cognitiva	Prueba	G 1 (n = 30)		G 2 (n = 30)		p	η_p^2	
		Media	DE	Media	DE			
Velocidad de procesamiento	Velocidad de procesamiento Wisc IV	.4	11.1	66.2	10.5	<0.01*	.20	
	Wisc IV búsqueda de símbolos	19.9	5.1	23.9	5.1	<0.01*	.15	
	Wisc IV Claves	34.2.	9.8	43.5.5	8.1	<0.01*	.20	
Tiempos de reacción	CPT II (Tiempos de reacción)		432.8	58.6	408.2	55.9	.212	.12
	Atención focalizada, dividida y sostenida	CPT II Omisiones	10.3	5.9	8.6	4.8	.112	.16
Stroop		32.4	6.4	39.4	6.1	<0.01*	.30	
Trail Making B		57.2	13.1	46.1	9.8	<0.01*	.30	
Viso-construcción	Figura compleja REY	28.6	5.4	30.8	3.9	.092	.11	
Inhibición	CPT II Comisiones	20.6	6.6	15,9	4.4.	<0.01*	.30	
Memoria a largo plazo	Wisc IV Información	13.8	3.8	14.7	2.7	.318	.07	
Flexibilidad cognitiva	Semántica	55.6	8.8	58.5	10.8	.235	.14	
	Fonológica	12.8.5	4.9	20.8	4.6	.002*	.40	
	Trail Making	57.2	13.1	46.1	9.8	< 0.01*	.30	

* Nivel de significación $p < 0.005$; η_p^2 tamaño del efecto; *CPT II. Conner's Continuous Performance Test-II.

cutivo. Los niños con fenilcetonuria no tuvieron dificultades visoespaciales, pero sí en las funciones ejecutivas que afectaron negativamente el funcionamiento en estas pruebas. La medición del coeficiente intelectual, si bien proporciona una evaluación fiable de la función cognitiva general, carece de sensibilidad para identificar deficiencias específicas.¹⁸ Por esto es importante que una evaluación cognitiva comprenda pruebas que profundicen la mirada en cada función. Este análisis completo hace posible la comprensión y elaboración del perfil cognitivo del paciente. De hecho, con estas pruebas específicas se evidenció un grupo con fenilcetonuria con menor funcionamiento en algunas funciones cognitivas y conductuales.^{2,3}

Este grupo de pacientes fue cuidadosamente seleccionado para homogeneizar los factores que pueden afectar la evolución de la neuro-madurez de esta enfermedad crónica. Entre otros, la edad se eligió para evaluar de manera adecuada las funciones ejecutivas sabiendo que la maduración de los lóbulos frontales y, específicamente de las áreas prefrontales, implicadas en la autorregulación tiene su periodo crítico de desarrollo entre los 8 y 11 años. También se buscó evitar la repercusión de la pubertad que produce cierto desequilibrio entre el circuito cerebral, cognitivo y motivacional, que genera vulnerabilidad con mayor impulsividad y conductas de asunción de riesgos durante esta etapa.

Los criterios de selección de escolaridad de simple jornada y el grado de escolaridad de los padres se utilizaron para homogeneizar el estímulo ambiental que influye en el desarrollo cognitivo y el cuidado de estos pacientes.

En relación con la enfermedad, los pacientes estudiados padecían formas moderadas a severas, con riesgo de retraso que se trataron adecuadamente y cumplieron con las recomendaciones del grupo tratante, como se observa en las concentraciones medianas de fenilalanina alcanzadas durante su seguimiento.

Los niños con fenilcetonuria tuvieron un significativo menor rendimiento en tareas de velocidad de procesamiento donde se exige mayor control ejecutivo, atención focalizada, dividida y flexibilidad cognitiva con un tamaño del efecto moderado. También tuvieron más errores de impulsividad.

En relación con la capacidad de atención, que no es un proceso unitario sino que implica diversos componentes básicos distintos que operan conjuntamente; entre ellos destacan: la atención sostenida (aptitud para mantener la atención durante un periodo ampliado), la atención selectiva (necesaria para filtrar estímulos relevantes a partir de material irrelevante) y la atención dividida (utilizada para atender simultáneamente a dos o más estímulos).

En coincidencia con lo descrito en otras series, los niños con fenilcetonuria tuvieron mayor afectación en la atención dividida y focalizada, no así en tareas de atención sostenida.¹⁹ Esto se relaciona con la mayor impronta de las funciones ejecutivas en los procesos de atención. Sin embargo, se observaron errores de impulsividad significativos en pruebas donde la concentración debía sostenerse en el tiempo (comisiones).¹

Los desenlaces de este estudio ratifican que, en pacientes con fenilcetonuria, hay menor

funcionamiento en tareas con participación de las funciones ejecutivas.^{2,16-20} Éstas, son un conjunto de funciones interrelacionadas, o procesos responsables de conductas dirigidas a objetivos que comprenden: memoria de trabajo, control inhibitorio, organización y planificación, velocidad de procesamiento y flexibilidad cognitiva. Su desarrollo depende de una adecuada mielinización para madurar la corteza prefrontal y sus conexiones con áreas corticales y subcorticales.²

En la resonancia magnética de pacientes con fenilcetonuria, tratados tempranamente, se han comunicado anomalías de la sustancia blanca que van desde leve hiperintensidad en la sustancia blanca periventricular a extensas áreas que pueden malinterpretarse como de desmielinización.^{21,22,23}

Si bien aún de significado incierto es de esperarse, con esta base anatómica, prever déficits cognitivos en los pacientes con fenilcetonuria porque podrían afectarse múltiples vías y dañar, en mayor o menor grado, una serie de funciones, entre ellas la velocidad de procesamiento, la atención y las ejecutivas.^{16,20,24,25}

Las deficiencias de la función ejecutiva también pueden afectar la inhibición del impulso y, en congruencia con estudios previos, la serie de casos de fenilcetonuria aquí reportada mostró rasgos de impulsividad.^{18-20,25-27}

Cuando se correlacionaron el rendimiento de las funciones ejecutivas de nuestros pacientes con las variables inherentes a la enfermedad se evidenció la influencia significativa de las concentraciones de fenilalanina logradas en el primer año de vida en la flexibilidad y el control ejecutivo. Esta influencia continuó como tendencia, a lo largo de los años de infancia y en todos los periodos evaluados. Los estudios efectuados en poblaciones mayores de pacientes muestran una correlación clara del mejor control metabólico con mejor desempeño.²⁸

Nuestra serie de casos de pacientes con fenilcetonuria también mostró menor impulsividad cognitiva a mayor cantidad de controles el año previo a la prueba. Este parámetro identifica el apego y, junto con las concentraciones de fenilalanina a lo largo del tiempo, permiten conocer si el tratamiento fue adecuado.

Si bien los déficits cognitivos observados podrían vincularse con una base neurobiológica, por el desequilibrio neurotransmisor y el daño en la sustancia blanca, también es importante considerar la posible incidencia de la enfermedad crónica y su tratamiento en el niño con fenilcetonuria.

La repercusión de este tipo de enfermedad es muy variada en padres e hijos, en quienes se desarrolla un vínculo particular. Las conductas pueden ir, gradualmente, desde una indulgencia ante las pautas de tratamiento hasta un alto control y alerta respecto de la alimentación. Además, en los padres influyen las expectativas de normalidad o enfermedad en el desarrollo y maduración del hijo. De acuerdo con cada contexto familiar, influirá en mayor o menor medida en el actuar del niño y su regulación conductual. Los estudios de esta temática podrán, en un futuro, dilucidar la repercusión de este componente conductual en la cognición.²⁹

Sin duda, incluso en parámetros adecuados, existen diferencias relacionadas con el mejor control y aun en esta cohorte homogénea en enfermedad y cumplimiento, los desenlaces señalan la importancia de insistir en los controles apegados a la recomendación para estos pacientes.

Nuestras observaciones podrían tener diferentes grados de repercusión en la vida cotidiana de los individuos con fenilcetonuria. Esto depende del contexto familiar y educativo en el que estén inmersos con mayor o menor exigencia del entorno. Incluso con un coeficiente inte-

lectual normal y una escolaridad acorde con la esperada para su edad, en algunos de ellos los padres y docentes señalaron inestabilidad en sus rendimientos, imposibilidad de completar sus obligaciones en el tiempo estimado, desatención en las tareas que implicaban más control ejecutivo por mayor cantidad de variables a sostener en forma simultánea o por mayor compromiso de control inhibitorio, organización y planificación. También la coexistencia de una modalidad de trabajo apresurada, observada en un estilo de trabajo poco minucioso y reflexivo, con fallas para monitorear su producción.

La incidencia del nivel de exigencia parental, escolar y de la metodología educativa utilizada en la adquisición de conocimientos puede evidenciar, en mayor o menor medida, estos déficits cognitivos como algo disfuncional en lo cotidiano. Todo esto es congruente con nuestros hallazgos. Algunos pacientes pueden desarrollar estrategias compensatorias cuando registran sus debilidades cognitivas y llegan a desenlaces adecuados sorteando las dificultades que perciben a la hora de trabajar. Anticipar y explicitar esta posible repercusión hace a la tarea del equipo tratante de pacientes con fenilcetonuria y ayuda a lograr estos recursos.

CONCLUSIONES

Se expusieron las fortalezas de un estudio representativo de una población homogénea y evaluada en forma similar y la debilidad de ser pequeño; por esto algunos hallazgos se manifiestan como tendencias que será necesario ratificar.

Las observaciones del estudio refuerzan la importancia de la detección temprana y el tratamiento adecuado de los individuos fenilcetonúricos y permiten una mejor atención clínica de los pacientes, con un asesoramiento más preciso desde la orientación de estrategias a aplicar en su realidad escolar y funcionamiento cotidiano.

REFERENCIAS

1. Crossley LH, Anderson PJ. Función neuropsicológica en la fenilcetonuria tratada precozmente. *Ann Nestlé* 2010; 68: 60-71. doi:10.1159/000320531
2. Specola N. Neuropatología de la fenilcetonuria (PKU). *Acta Pediatr Mex* 2012; 33 (6): 340-42.
3. Chiesa A, Fraga C, Prieto L, Pardo ML. Modelo de atención de pacientes con fenilcetonuria (PKU) en Argentina. *Acta Pediatr Mex* 2012; 33 (6): 308-10.
4. Vishnopolska SA, Turjanski AG, Herrera Piñero M, Groisman B, Liascovich R, Chiesa A, et al. Genética y medicina genómica en Argentina. *Mol Genet Genómica Med* 2018. 10.1002 / mgg 3.455.
5. Aparicio V y Castro F. La fenilcetonuria y la hiperactividad: resultados en niños extremeños. *International Journal of Developmental and Educational Psychology. Revista INFAD de Psicología* 2012; 1: 253-56.
6. Lwanga Stephen Kaggwa, Lemeshow Stanley & World Health Organization. Determinación del tamaño de las muestras en los estudios sanitarios: manual práctico / S. K. Lwanga y S. Lemeshow. Ginebra, 1991 Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37589>
7. Wechsler D. Test de Inteligencia para Niños WISC-III. Manual (Traducción de Ofelia Castillo). Buenos Aires: Paidós: 1997.
8. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe. *Arch Psychologie* 1944; 30: 206-356.
9. Conners C K. Conners Continuous Performance Test Computer Program 3.0 User's Manual. Toronto, ON: Multi-Health Systems, 1994.
10. Kirk S, McCarthy J, Kirk W. Test de Illinois de Aptitudes Psicolinguísticas (7ma edición). S. Ballesteros, & A. Cordero, traducción. Madrid: TEA Ediciones: 2009.
11. Spreen O, Benton A L. Simulation of mental deficiency on a visual memory test. *Am J Ment Defic.* 1963; 67: 909-913.
12. Retain R M, Davison L. A Clinical neuropsychology: Current status and applications. Washington:1974.
13. Golden CJ. Stroop: Test de colores y palabras. (3ª Ed.). Madrid: TEA Ediciones: 2001.
14. Francjan J van Spronsen, Annemiek Mj van Wegberg, Kirsten Ahring, Amaya Bélanger-Quintana, Nenad Blau, Annet M Bosch, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):743-56. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5).
15. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014;16(2):188-200. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.157>.
16. Anastasoie V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2008; 95:17-20.
17. Araujo GC, Christ SE, Steiner RD. Response monitoring in children with phenylketonuria. *Neuropsychology.* 2009; 23:130-134
18. Anderson PJ, Wood S.J. Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Dev Neuropsychol.* 2007; 32:645-668.
19. Mansilla, S. Enfermedades Neurológicas y problemas de Atención. *Acta Neurológica Colombiana.* 2006 ;22 (2): 190- 194.
20. Christ SE, Steiner RD, Grange DK. Inhibitory control in children with phenylketonuria. *Dev Neuropsychol.* 2006; 30:845-864
21. Brumm VL, Azen C, Moats RA. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: a preliminary review. *J Inherit Metab Dis.*2004; 27:549-566.
22. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet.*1994; 344: 87-90.
23. Thompson AJ, Tillotson S, Smith I. Brain MRI changes in phenylketonuria. Associations with dietary status. *Brain.*1993; 116:811-821.
24. Shaw DW, Maravilla K R, Weinberger E. Imaging of phenylketonuria. *Am Journal Neuroradiol.* 1991; 12:403-406.
25. Christ SE. Inhibitory control in children with prefrontal dysfunction related to phenylketonuria. thesis. 2015. Washington.
26. Araujo GC, Christ SE, SteinerRD. Response monitoring in children with phenylketonuria. *Neuropsychology.*2009; 23:130-134
27. Huijbregts, S, Sonnevle L, Licht R. Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology.*2002; 22:481-499.
28. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorembaum A et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab.* 2007; 92(1-2):63-70. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.05.006>.
29. Pardo Campos, M. L., Enacan, R., Valle, María G. y Chiesa, A. Estilos de crianza y estrategias de afrontamiento en niños con PKU con detección temprana. *Revista de errores innatos del metabolismo y detección*, 9, 2021. <https://doi.org/10.1590/2326-4594-jiems-2020-0014>