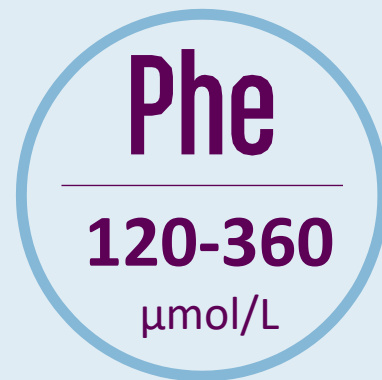


Relación entre niveles elevados de fenilalanina (Phe) y síntomas neuropsiquiátricos y déficits cognitivos en adultos con PKU (fenilcetonuria)

Bilder DA, Noel JK, Baker ER, et al. Systematic review and meta-analysis of neuropsychiatric symptoms and executive functioning in adults with phenylketonuria. *Dev Neuropsychol.* 2016;41(4):245-260.

Este resumen se basa en la publicación mencionada anteriormente y no es extensivo. Esta publicación fue apoyada y financiada por BioMarin y debe revisarse en su totalidad. Este material no tiene ninguna intención promocional y está destinado únicamente a proporcionar información científica relacionada con enfermedades y/o atención médica. Este material está destinado a profesionales sanitarios en ejercicio en LATAM. Si tiene preguntas sobre un producto o enfermedades relacionadas, brindamos nuestro Servicio de Información Médica BioMarin a través del correo electrónico: medinfo@bmrn.com.

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad poco frecuente autosómica recesiva caracterizada por una deficiencia total o parcial de la actividad de la fenilalanina hidroxilasa (PAH), lo que conduce a niveles elevados del aminoácido esencial fenilalanina (Phe) en la sangre y el cerebro.



Niveles de Phe en sangre recomendados según las directrices

El impacto de los niveles elevados de Phe en la sangre

Los niveles elevados de Phe en sangre a largo plazo pueden provocar déficits psicológicos y neurocognitivos, que pueden tener efectos debilitantes en personas con PKU (particularmente según estudios pediátricos).



Ansiedad
Depresión
Función ejecutiva deteriorada
Dificultades para concentrarse
Pérdida de la memoria de trabajo

META: Esta revisión sistemática (RS) y metanálisis (MA) investiga el impacto de los niveles elevados de Phe en sangre sobre los resultados neuropsiquiátricos y cognitivos en adultos con PKU.

Metodología

1327 artículos
seleccionados

82

estudios incluyeron:
40 intervencionistas
42 no intervencionistas

RS

Efectos de los cambios en los niveles de Phe en la sangre sobre:

Síntomas neuropsiquiátricos 10 estudios ≥ 3 semanas

- Introducción o reintroducción de una dieta restringida de Phe o carga de Phe en adultos no tratados o tratados tempranamente
- 20 informes de casos después de la introducción de una dieta restringida en Phe

Función ejecutiva 9 estudios

- 4 cohorte única
- 5 comparación de síntomas con dieta y sin dieta

MA

Prevalencia de síntomas/puntuaciones de PKU

Síntomas Psiquiátricos 10 estudios

- Falta de atención
- Hiperactividad
- Ansiedad
- Depresión

Síntomas Neurológicos 10 estudios

- Temblores
- Epilepsia/convulsiones

Puntuaciones de Funciones Ejecutivas 13 estudios

- Puntuaciones medias de las pruebas con estimaciones de la varianza en adultos tratados tempranamente

Hallazgos de RS



La reducción de los niveles de Phe en la sangre mejoró los síntomas neurológicos y/o psiquiátricos en:

- **13 de 20** adultos con PKU con síntomas de inicio tardío
- **7 de 8** adultos con PKU con comportamientos disruptivos y discapacidad intelectual con una dieta restringida en Phe.



Mejora en áreas del funcionamiento ejecutivo, que incluyen:

- Atención
- Flexibilidad cognitiva
- Velocidad psicomotora y control inhibitorio.
- Tiempo de reacción
- Memoria de trabajo

Hallazgos de MA



Estimaciones de prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos superiores a lo esperado en comparación con la población general

Prevalencia general de complicaciones neuropsiquiátricas:

- | | |
|------------------------------|-----------------------------------|
| 49% falta de atención | 20% Hiperactividad |
| 29% Temblores | 18% Depresión |
| 22% Ansiedad | 10% Epilepsia/convulsiones |



Correlación positiva (sin significación estadística) entre el aumento de los niveles de Phe en la sangre y déficits marcados en áreas del funcionamiento ejecutivo

- Flexibilidad cognitiva
- Control inhibitorio
- Memoria de trabajo

Limitaciones

Aunque los hallazgos de RS y MA presentan una representación colectiva de las observaciones de PKU informadas, se deben tener en cuenta las siguientes limitaciones:

- El pequeño número (<50 adultos) de la mayoría de los resultados publicados, que eran estudios observacionales de calidad regular o baja.
- Las poblaciones en la mayoría de los estudios estaban débilmente definidas y posiblemente heterogéneas.
- Dado que se informa que un gran porcentaje de adultos con PKU se pierden durante el seguimiento, debemos suponer alguna vía de selección.
- Los niveles de Phe en la sangre variaron ampliamente dentro de los estudios que sugieren un control metabólico variable.
- Existe una variabilidad considerable en los patrones de atención y evaluación de adultos con PKU, particularmente en pacientes tratados tarde.

Conclusiones

Los adultos con PKU experimentan una amplia gama de déficits de funciones neuropsiquiátricas y ejecutivas asociados con niveles elevados de Phe a largo plazo.

La reducción de los niveles de Phe en adultos sintomáticos con PKU puede mejorar los síntomas neuropsiquiátricos y el funcionamiento ejecutivo.

La heterogeneidad de los síntomas en esta población, así como las limitaciones en los diseños de los estudios y los tamaños de las muestras, resalta los desafíos inherentes al establecimiento de pautas basadas en evidencia para el mantenimiento de niveles bajos de Phe en la sangre durante toda la vida.

En general, los hallazgos respaldan que los niveles reducidos de Phe en la sangre en pacientes con PKU se correlacionan con una mejora en los síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos y una mejor función ejecutiva. **Sin embargo, más del 70% de los adultos en los Estados Unidos a los que se les diagnostica PKU mediante pruebas de detección en recién nacidos no reciben tratamiento activo en una clínica metabólica.**

Como sigue habiendo una necesidad insatisfecha en la población adulta con PKU, nuevas estrategias para el tratamiento de por vida pueden ayudar a mejorar el control metabólico y la atención al paciente.