

SIM EXPRESS

Información dirigida a los profesionales de la salud

Sapropterina

Agente metabólico endócrino. Codificación ATC: A16AX07

Mecanismo de acción

La *sapropterina*, tetrahidrobiopterina (BH4) sintética, reduce los niveles de fenilalanina en sangre en pacientes con hiperfenilalaninemia mejorando el metabolismo oxidativo de la fenilalanina.

La BH4 es un cofactor de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH); dicha enzima hidroxila la fenilalanina mediante una reacción oxidativa, para formar tirosina.

La actividad de la PAH está ausente o es deficiente en pacientes con fenilcetonuria, una hiperfenilalaninemia.

La justificación del uso de *sapropterina* en pacientes con fenilcetonuria que responden a BH4, es aumentar la actividad de la PAH defectuosa (debido a mutaciones genéticas "sensibles a tratamiento con BH4") y en consecuencia, evitar o reducir la acumulación de fenilalanina.

Dosificación

Niños mayores de 4 años y adultos

Fenilcetonuria, en pacientes que responden a tetrahidrobiopterina

La dosis de inicio recomendada es 10 mg/kg una vez al día con los alimentos. Luego de un mes, si los niveles de fenilalanina no han disminuido al valor basal, la dosis puede aumentarse hasta 20 mg/kg/día. Los pacientes son considerados no respondedores al tratamiento si los niveles de fenilalanina no disminuyeron al valor basal luego de recibir durante un mes la dosificación de 20 mg/kg/día, y en tales casos el fármaco debe ser discontinuado en estos pacientes.

La dosis de mantenimiento es entre 5 y 20 mg/kg/día en base a la respuesta obtenida. No se estudiaron en los ensayos clínicos dosis mayores a 20 mg/kg/día. Concomitantemente, es necesario llevar a cabo una dieta restringida en fenilalanina para optimizar el control de sus niveles en sangre.

Niños menores de 4 años

La seguridad y eficacia en este grupo etario no se han determinado en los ensayos clínicos.

Farmacocinética

Absorción: se observó una amplia variabilidad interindividual en el grado de la absorción y el pico de concentración según la manera de administración y las características de los alimentos.

Los estudios en voluntarios sanos han mostrado: 1- una absorción de la *sapropterina* comparable cuando los comprimidos se disolvieron en agua o jugo de naranja y se tomaron en ayunas; 2- un aumento promedio del AUC de 87% y del C_{máx} del 84% cuando se administraron luego de una comida con alto contenido en grasas y en calorías.

Tiempo de vida media: en pacientes con fenilcetonuria estuvo comprendido entre 3,9 y 17 h (6,7 h promedio) mientras que en sujetos sanos se hallaron valores entre 3 y 5,3 h.

Efectos adversos

Efectos dermatológicos: contusión, rash (5%).

Efectos gastrointestinales: dolor abdominal (5%); diarrea, vómitos (8%); náuseas ($\geq 4\%$).

Efectos hematológicos: neutropenia (4%).

Efectos neurológicos: dolor de cabeza (15%).

Efectos respiratorios: tos (7%), congestión nasal (4%), secreción nasal (11%), dolor de garganta (10%), infección en el tracto respiratorio superior (12-17%).

Otros: fiebre (5-7%).

Embarazo y lactancia

Se desconoce si atraviesa la placenta.

La *sapropterina* ha sido clasificada por la FDA como **categoría C** en el **embarazo** para todos los trimestres (estudios en animales han demostrado efectos adversos sobre el feto pero no existen estudios adecuados en la mujer embarazada). El fármaco sólo debe usarse cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos fetales. Se recomienda a las mujeres expuestas a *sapropterina* durante el embarazo que se inscriban en un registro establecido por el laboratorio productor.

Es esencial realizar una correcta y estricta dieta durante el embarazo para controlar los niveles sanguíneos de fenilalanina, dado que valores mayores de 600 micromoles/L están asociados con una alta incidencia de anomalías cardíacas, neurológicas y de desarrollo, en el feto.

Las evidencias disponibles y/o los consensos de expertos son inconclusos o inadecuados para determinar los riesgos del fármaco cuando es usado durante la **lactancia**.

Teniendo en cuenta que se desconoce si el fármaco es excretado en la leche materna de humanos y que se demostró un potencial para tumorigenicidad en estudios de carcinogenicidad en ratas, se debe evaluar cuál es la conducta más conveniente: si suspender la lactancia o suspender la administración del fármaco, considerando la importancia del fármaco para la madre. Según reportes en la literatura, la *sapropterina* se excreta en la leche de ratas cuando el fármaco se administra por vía intravenosa, pero no por vía oral.

Precauciones

- Monitorear los niveles de fenilalanina durante el tratamiento ya que: - la elevación prolongada de los niveles de fenilalanina en sangre, puede ocasionar daño neurológico severo incluido retraso mental grave, microcefalia, lenguaje retardado, convulsiones y anomalías conductuales; - la disminución prolongada de las concentraciones plasmáticas de fenilalanina se asoció con el catabolismo y desdoblamiento de proteínas.

- Controlar la ingesta de fenilalanina en la dieta para conseguir un adecuado control de este aminoácido y un equilibrio nutricional.

- Monitorear la función hepática en pacientes con insuficiencia hepática debido a que se ha asociado daño hepático con un metabolismo alterado de fenilalanina.

- Uso concomitante:

-- de fármacos que inhiben el metabolismo de los folatos (ej. metotrexato); la inhibición de la enzima dihidropteridina reductasa puede disminuir los niveles de tetrahidrobiopterina.

-- de fármacos que producen vasodilatación mediada por óxido nítrico (ej. sildenafil, vardenafil, tadalafil); los efectos aditivos pueden reducir la presión sanguínea.

-- de levodopa. Se han reportado convulsiones, exacerbación de las convulsiones, sobreestimulación, e irritabilidad con el uso concomitante de levodopa y *sapropterina* para una indicación diferente a fenilcetonuria.

- La falta de respuesta clínica, puede ser indicativo de no respondedor a tetrahidrobiopterina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes del producto.

No se han determinado contraindicaciones específicas.

Indicaciones Terapéuticas

Uso aprobados por la **ANMAT**:

- para reducir la concentración de fenilalanina en sangre en pacientes con hiperfenilalaninemia debido a fenilcetonuria que responde a tetrahidrobiopterina. Se debe usar en conjunto con una dieta restringida en fenilalanina.

Usos aprobados por la **FDA**:

- para la fenilcetonuria, en pacientes que responden a la tetrahidrobiopterina.

Nombre comercial: Kuvan® **Laboratorio :** Merck Serono

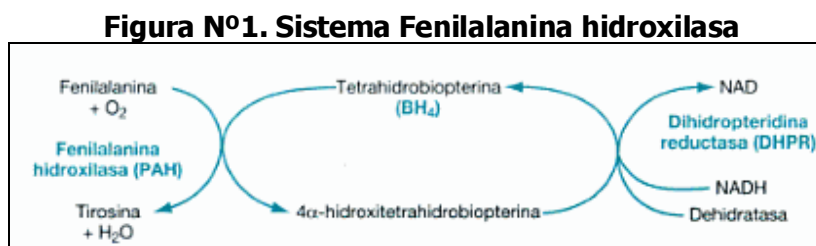
Bibliografía

- ANMAT. Disposición N°: 7322-11. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7322-11.pdf. Fecha última consulta: 18/07/2012
- Micromedex Inc-2012

Hiperfenilalaninemias y fenilcetonuria

Las **hiperfenilalaninemias**¹ son un conjunto de enfermedades que resultan de una alteración en la reacción enzimática de hidroxilación de la fenilalanina². Debido a ello se produce un aumento en los niveles plasmáticos de este aminoácido por encima de los considerados como normales³.

El sistema de hidroxilación de fenilalanina (Fig. N° 1) consta de dos enzimas, fenilalanina hidroxilasa (PAH) y dihidropteridina reductasa (DHPR), y de un cofactor no proteico llamado tetrahidrobiopterina (BH4).



Fuente: Robbins y Cotran. Patología Humana. 7° ed. Elsevier. 2.005.

Cuando se presenta un defecto enzimático en la PAH, se afecta exclusivamente la hidroxilación hepática de la FA, dando lugar a un grupo de enfermedades conocidas como *hiperfenilalaninemias por deficiencia de PAH*.

Si el defecto enzimático se encuentra en alguna de las enzimas de los sistemas de síntesis y/o de reciclaje de BH4, no sólo se afecta el sistema de hidroxilación de fenilalanina, sino que también lo hace el sistema de hidroxilación de tirosina y de triptofano, dando lugar a un defecto de síntesis de L -DOPA y de 5-hidroxitriptofano (5HT) precursor de la serotonina. Es decir, se afecta la síntesis de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos dando lugar a un grupo de enfermedades conocidas como *hiperfenilalaninemias por defecto del cofactor BH4*.

Todos los defectos se heredan con carácter autosómico recesivo.

¹ El término de hiperfenilalaninemia se refiere a niveles de fenilalanina en sangre superiores de forma persistente a 2,5 mg/dl (> 150 µmol/L).

² Es uno de los aminoácidos esenciales por lo que es necesario su incorporación mediante la dieta para que pueda ser utilizado.

³ Los valores normales de fenilalanina pueden variar discretamente según el origen étnico de la población. Internacionalmente se han considerado como normales, niveles por debajo de 2 mg/dL en los Recién Nacidos, alrededor de 1,1 mg/dL en los niños y 1 mg/dL en la adolescencia.

La **fenilcetonuria**, una hiperfenilalaninemia por deficiencia de PAH, se produce por mutaciones en el gen de la PAH. La **fenilcetonuria clásica** es la más frecuente (1:10.000) e importante clínicamente y se caracteriza por un aumento de la concentración de fenilalanina en sangre así como también de este compuesto y sus metabolitos en orina y por retraso mental grave si no se trata durante la lactancia.

La acumulación de fenilalanina inhibe el transporte de otros aminoácidos requeridos para la síntesis de proteínas y neurotransmisores, reduce la síntesis y aumenta la degradación de la mielina y tiene como consecuencia la formación inadecuada de noradrenalina y serotonina. Además, la fenilalanina es un inhibidor competitivo de la tirosinasa, enzima clave en la síntesis de melanina, lo que causa hipopigmentación del pelo y la piel.

Los niños con fenilcetonuria clásica no tratados son normales al nacer, pero no logran alcanzar los aspectos tempranos básicos del desarrollo, presentan microcefalia y ponen de manifiesto trastorno progresivo de la función cerebral. Luego, a lo largo de su vida experimentan problemas clínicos de gran importancia como hiperactividad, convulsiones y retraso mental. Completan este cuadro anormalidades electroencefalográficas, olor a "ratón" en la piel, pelo y orina (debido a la acumulación de fenilacetato, un metabolito de la fenilalanina), hipopigmentación y eccema. En contraste, los niños afectados que se identifican y tratan de manera oportuna (al nacer) no manifiestan este tipo de anomalías. Para prevenir el retraso mental, es indispensable que se establezca el diagnóstico y se lleve a cabo el tratamiento dietético adecuado de la fenilcetonuria clásica antes que los niños cumplan tres semanas de vida.

Marco normativo para detección de fenilcetonuria neonatal en Argentina

Ley N°: 23.413, sancionada el 10 de octubre de 1.986: establece la obligatoriedad de realizar la pesquisa neonatal de fenilcetonuria.

Ley N°: 23.874, sancionada el 28 de septiembre de 1.990, agrega la detección precoz de hipotiroidismo congénito.

Decreto reglamentario 1316/94, sancionado el 4 de agosto de 1.994. Reglamenta las leyes N°: 23.413 y N°: 23.874. Este decreto establece el *plazo de realización de las determinaciones*: no mayor de los 7 días de producido el nacimiento y no antes de las 24 h de iniciarse la alimentación láctea, los *responsables de la realización de la pesquisa* y que estas pruebas de rastreo deberán considerarse como *prestaciones de rutina en el cuidado del recién nacido, tanto por parte de establecimientos estatales o privados como por Obras sociales o Seguros Médicos*.

Resolución N°: 508/96 (11/11/1.996) establece normas de procedimiento para la recolección de muestras y análisis de las mismas para la detección precoz de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito, en los recién nacidos.

Fuente

- Boletín Oficial de la Nación N°: 27.950. Decreto 1316/94. 09/08/1994. Disponible en: <http://www.boletinoficial.gov.ar/DisplayPdf.aspx?s=01&f=19940809>
- Boletín Oficial de la Nación N°:28.524. Resolución 508/1996. 18/11/1996. Disponible en: <http://www.boletinoficial.gov.ar/DisplayPdf.aspx?s=01&f=19961118>
- Dosmobian D. Fenilcetonuria - Legislación en Argentina. E- Fármacos. Centro de Información de Medicamentos Colegio de Farmacéuticos Provincia de Buenos Aires. 20 Oct 2005. Disponible en: <http://www.essentialdrugs.org/efarmacos/archive/200510/msg00034.php>
- Infoleg. Ley 23.413. Disponible en: <http://www.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=22294>
- Infoleg. Ley 23.874. Diponible en: <http://www.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=274>
- Kasper, DL y col. Ed. Harrison Principios de Medicina Interna. 16° ed. Mc Graw Hill. México. 2005.
- Martínez-Pardo M. y col. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. Disponible en: <http://www.ae3com.eu/protocolos/protocolo4.pdf>
- Martínez Rey M. Las hiperfenilalaninemias. Recomendaciones para el genetista clínico. Editorial Ciencias Médicas. Ciudad de la Habana. 2006. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-temprana/las_hiperfenilalaninemias._recomendaciones_para_el_genetista_clinico.pdf
- Robbins y Cotran. Patología Humana. 7° ed. Elsevier. España.2005.