

## Experiencia con sapropterina en pacientes mexicanos con hiperfenilalaninemia

Dra. Susana Monroy-Santoyo, \* Dra. Leticia Belmont-Martínez, \* Q.F.B. Cynthia Fernández-Lainez, \* L.N.C.P. Sara Guillén-López, \* M.en C. Isabel Ibarra-González, \*\* L.N. Romina Rodríguez-Schmidt, \* Dra. Marcela Vela-Amieva, \*

### RESUMEN

La hiperfenilalaninemia es debida a la deficiente actividad enzimática de la fenilalanina hidroxilasa. Fue uno de los primeros desórdenes genéticos susceptibles de tratamiento, con una dieta restringida en proteína intacta de por vida. Si bien este tratamiento es eficaz para prevenir el retraso mental, la eliminación de ciertos alimentos de la dieta conlleva el riesgo de causar deficiencias nutricionales. Por estas razones, se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas no nutricionales. Una de ellas es la terapia con dihidrocloruro de sapropterina, forma sintética de la tetrahydrobiopterina ( $BH_4$ ), cofactor de la fenilalanina hidroxilasa, cuya acción es reducir los niveles plasmáticos de fenilalanina.

Se estudiaron seis pacientes con diagnóstico de hiperfenilalaninemia o fenilcetonuria; se les administró dihidrocloruro de sapropterina durante 28 días. Se calculó la ingestión de fenilalanina de cada paciente y se evaluó la respuesta a la sapropterina midiendo las concentraciones sanguíneas de fenilalanina en las horas cero, ocho y 24, y en los días siete, 14, 21 y 28. El recordatorio de 24 horas se utilizó para cuantificar la ingestión de fenilalanina, antes y durante el estudio. Se tomó como respuesta positiva al fármaco una reducción mínima del 30% en los niveles sanguíneos de fenilalanina.

Cuatro de los seis pacientes respondieron positivamente al dihidrocloruro de sapropterina.

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer la experiencia de la administración de dihidrocloruro de sapropterina en un grupo de pacientes mexicanos con hiperfenilalaninemia.

**Palabras clave:** Hiperfenilalaninemia, tetrahydrobiopterina, fenilalanina, sapropterina, fenilcetonuria.

### ABSTRACT

Hyperphenylalaninemia is caused by deficient enzyme activity of phenylalanine hydroxylase. It was one of the first genetic disorders susceptible to treatment with a natural protein restricted diet for life. While this treatment has proven effective in preventing mental retardation, eliminating certain foods from the diet entails the risk of nutritional deficiencies. For these reasons, new non-nutritional therapeutic strategies have been developed. One is the administration of sapropterin dihydrochloride, the synthetic form of tetrahydrobiopterin ( $BH_4$ ), which is the natural cofactor of phenylalanine hydroxylase, whose purpose is to reduce blood phenylalanine levels.

We studied 6 patients with confirmed diagnosis of hyperphenylalaninemia or phenylketonuria. Sapropterin dihydrochloride was administered for 28 days and the intake of phenylalanine was calculated in each patient. To evaluate the response to sapropterin phenylalanine blood levels were measured at zero, eight and 24 hours and on days seven, 14, 21 and 28. The 24-hours recall was used to establish the intake of phenylalanine before and during the study. A positive response was determined as a reduction of phenylalanine blood levels  $\geq 30\%$ .

Four of the six patients responded positively to sapropterin dihydrochloride.

The aim of this paper is to present the experience with sapropterin dihydrochloride in a group of Mexican patients with hyperphenylalaninemia.

**Key words:** Hyperphenylalaninemia, tetrahydrobiopterin, phenylalanine, sapropterin, phenylketonuria.

\* Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría, SSA.

\*\* Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Correspondencia: Dra. Susana Monroy-Santoyo. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría. Av. Imán No. 1-piso 9, Col. Insurgentes-Cuicuilco, Delegación Coyoacán, CP 04530, México DF. Tel. 56-06-32-31

e-mail: susie\_monroy@hotmail.com.

Recibido: julio, 2012. Aceptado: octubre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Monroy-Santoyo S, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Guillén-López S y col. Experiencia con sapropterina en pacientes mexicanos con hiperfenilalaninemia. Acta Pediatr Mex 2012;33(6):331-334.

**L**a hiperfenilalaninemia (HPA) es un error innato del metabolismo debido a la actividad deficiente de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). La PAH cataliza la conversión del aminoácido aromático esencial fenilalanina (Phe) en tirosina (Tyr). En los pacientes con HPA, la Phe se acumula en el organismo causando principalmente discapacidad intelectual.

La hiperfenilalaninemia (HPA) fue uno de los primeros desórdenes genéticos susceptibles a tratamiento, que consiste en llevar una dieta restringida en proteína intacta de por vida, a fin de mantener la concentración de fenilalanina <360 micro mol/L, especialmente durante la infancia y la adolescencia. El tratamiento requiere un equilibrio muy delicado entre la cantidad suficiente de proteína que debe consumir el paciente para asegurar su óptimo desarrollo y la restricción dietética adecuada para prevenir la elevación de la Phe sanguínea, de tal manera que los pacientes con HPA deben eliminar de la dieta todos los alimentos de origen animal como carne, leche, huevo y derivados lácteos. Se les recomienda la ingestión de pequeñas porciones de alimentos que contienen cantidades moderadas de proteína como las frutas, vegetales y algunos cereales, complementando sus requerimientos de proteína y energía mediante la ingestión de fórmulas especiales que contienen todos los aminoácidos excepto Phe.

Este tratamiento ha mostrado ser efectivo, sin embargo, una de sus desventajas es que la supresión de los productos de origen animal conlleva el riesgo de tener deficiencias nutricionales de micronutrientes como la vitamina B<sub>12</sub>, selenio y ácidos grasos como el DHA.

Por estas razones, se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas no nutricionales. Una de ellas es la terapia con tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>), cofactor de la PAH para favorecer el descenso de los niveles plasmáticos de Phe.

En 1999 Kure y colaboradores publicaron el primer estudio en el que se demostró, en un grupo de pacientes con HPA, que la BH<sub>4</sub> administrada por vía oral, disminuye de manera efectiva la concentración de Phe. Estos hallazgos fueron comprobados posteriormente por más estudios realizados en Alemania, Suiza y España.

La evidencia documentada revela que no todos los pacientes con HPA tendrán una respuesta a la administración de BH<sub>4</sub>. Se ha visto que dicha respuesta se obtiene en las formas más leves de la enfermedad; la PKU clásica, la HPA es la que tiene el menor porcentaje de respuesta a la BH<sub>4</sub>.

La respuesta positiva a BH<sub>4</sub> se define como la disminución de la Phe  $\geq 30\%$  con respecto a la concentración basal. Se han propuesto diversos protocolos de respuesta, utilizando dosis y tiempos de exposición al cofactor variables para observar la respuesta; por ejemplo, el protocolo utilizado frecuentemente en Europa cuantifica los niveles de Phe sólo con 48 horas de uso de dihidrocloruro de sapropterina (Kuvan®) a dosis de 20 mg/kg/día, mientras que en algunos centros de Estados Unidos de Norteamérica, la prueba de respuesta se extiende hasta 1 mes con dosificación antes mencionada. En pacientes con respuesta positiva a la administración de BH<sub>4</sub> en forma de dihidrocloruro de sapropterina es posible aumentar la ingestión de proteína intacta, ya que se mejoran la tolerancia a la Phe, su estado nutricional y la calidad de vida.

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer la experiencia de la administración de dihidrocloruro de sapropterina en un grupo de pacientes mexicanos con HPA.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, transversal, descriptivo y observacional, que forma parte del protocolo No. 30/2010 registrado y aprobado por la Comisión de Investigación y Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría.

Se incluyeron seis pacientes con diagnóstico de HPA moderada y PKU clásica. Se dividieron en dos grupos: pacientes en control metabólico con buen apego al tratamiento nutricional, concentración sérica de Phe dentro del intervalo terapéutico para la edad y consumo regular de fórmula médica libre de Phe, y pacientes en descontrol metabólico (Cuadro 1).

Previo al estudio, se llevó a cabo una entrevista, explicando a los padres y pacientes lo siguiente:

- Se tomó como respuesta positiva una reducción  $\geq 30\%$  de Phe sanguínea basal.
- Modo de administración y dosificación del medicamento.
- Beneficios potenciales del tratamiento.
- Posibles reacciones adversas.
- Modificaciones a la dieta.
- Realización del recordatorio diario de alimentación.
- Monitoreo de la Phe sanguínea basal, en las horas ocho y 24 y en los días siete, 14, 21 y 28.
- Fin de la prueba y reinicio de la dieta.

**Cuadro 1.** Pacientes estudiados

Control Metabólico (n=3 ♂)	Descontrol Metabólico (n=2 ♀)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lactante mayor</li> <li>Adolescente</li> <li>Adulto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adolescente</li> <li>Adulto</li> </ul>

El sexto paciente fue un lactante menor, diagnosticado mediante TN a los 3 meses de edad, cuyo valor de Phe al diagnóstico fue de 530  $\mu\text{mol/L}$ . Debido a la falta de fórmula médica libre de Phe en México en ese momento para iniciar tratamiento, se decidió administrar dihidrocloruro de sapropterina.

Por último, para no crear falsas expectativas alrededor del fármaco se puntualizó que son pocos los pacientes que responden a la administración de dihidrocloruro de sapropterina y llevan dieta libre; la mayoría de los respondedores aún requieren restricción dietética; independientemente de la respuesta, el paciente requerirá seguimiento médico-nutricional en el centro nacional de referencia y es posible la falta de respuesta al medicamento.

Una vez que los padres y pacientes obtuvieron la información anterior, firmaron una carta de consentimiento y asentimiento informado, también la firmaron dos testigos y los investigadores.

Se realizó una valoración médico-nutricional a los pacientes antes y durante el estudio y aumentó el aporte de Phe por medio de leche o yogurt con un cálculo de la ingestión de Phe individualizado, a fin de alcanzar una concentración de Phe sérica en el límite superior del intervalo terapéutico de acuerdo a la edad (0-12 años  $\rightarrow$  360  $\mu\text{mol/L}$ ; 12-15 años  $\rightarrow$  600  $\mu\text{mol/L}$ ; > 15 años  $\rightarrow$  900  $\mu\text{mol/L}$ ); los pacientes en descontrol metabólico no modificaron la ingestión.

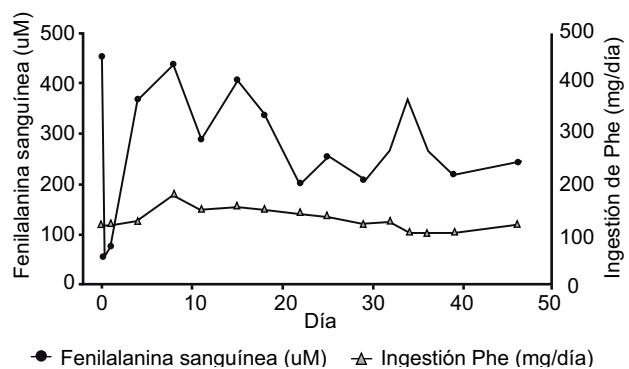
Se administró durante los 28 días de la prueba dihidrocloruro de sapropterina (Kuvan®) en tabletas de 100 mg; la dosificación se realizó de acuerdo al peso del paciente al momento del inicio de la prueba a 20 mg/kg/día y las tabletas de dihidrocloruro de sapropterina fueron tragadas o dispersadas en agua o jugo de manzana y después ingeridas por el paciente por la mañana y en ayuno.

Se calculó la ingestión de Phe en cada paciente a fin de que permaneciera constante a lo largo del estudio. Se evaluó la respuesta midiendo las concentraciones sanguíneas de Phe mediante espectrometría de masas en tándem en las horas cero, ocho y 24, y en los días siete, 14, 21 y 28. El recordatorio de 24 horas se utilizó para cuantificar la ingestión de Phe, antes y durante el estudio. Se tomó

como respuesta positiva al fármaco una reducción mínima del 30% en los niveles sanguíneos de Phe.

## RESULTADOS

Cuatro de los seis pacientes respondieron positivamente al dihidrocloruro de sapropterina con una reducción en los niveles sanguíneos de Phe mayor del 30% (Figura 1).



**Figura 1.** Curva de respuesta a sapropterina, donde se observa la respuesta positiva al fármaco, evidenciada por una disminución de la concentración sérica de Phe mayor al 30%.

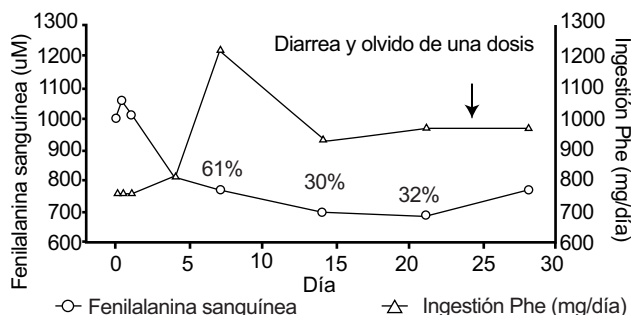
## ANÁLISIS

El universo de pacientes estudiados es tan pequeño que los resultados son preliminares. Observamos que la duración de 28 días de nuestro estudio nos dio oportunidad de detectar a los pacientes con respuesta lenta (Figura 2).

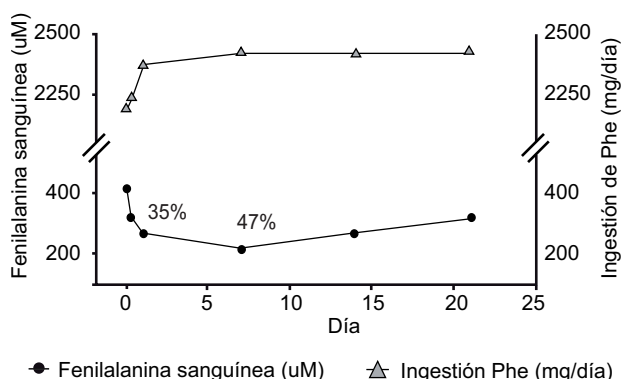
Uno de los dos pacientes adultos estudiados fue respondedor (Figura 3); él tiene osteoporosis y el tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina le permitirá introducir a su dieta proteína intacta, fuentes naturales de calcio y otros micronutrientes que le ayudarán a disminuir su problema óseo.

Entre los retos y dificultades enfrentados durante el estudio, se encontró lo siguiente:

- Lograr que los pacientes mantuvieran la ingestión de Phe homogénea durante toda la prueba y que no suspendieran la ingesta del medicamento durante la misma.
- Algunos pacientes sufrieron infecciones de vías aéreas superiores.



**Figura 2.** Curva de respuesta tardía. Obsérvese respuesta positiva con disminución de la concentración de la Phe del 30% hasta el día 14 de la prueba.



**Figura 3.** Curva de respuesta positiva a sapropterina en un paciente adulto con osteoporosis severa.

- Uno de los pacientes fue vacunado durante el estudio, lo que se reflejó en un aumento en la concentración de Phe (Figura 1).
- Uno de los pacientes tuvo diarrea durante un día solamente, por lo que no se puede descartar como un probable evento adverso al dihidrocloruro de sapropterina (Figura 2).

Uno de los aspectos pendientes en los pacientes estudiados es determinar sus mutaciones con el fin de establecer la correlación genotipo-fenotipo.

## CONCLUSIONES

- Se obtuvo respuesta terapéutica positiva al dihidrocloruro de sapropterina en cuatro de seis pacientes estudiados.
- El esquema de estudio con duración de 28 días permite detectar a los pacientes con respuesta lenta.
- Este es el primer estudio realizado en México para conocer la respuesta al dihidrocloruro de sapropterina en pacientes con HPA.

## LECTURAS RECOMENDADAS

1. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, Sakamoto O, Fujii K, Matsubara Y, Narisawa K. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1999;135:375-8.
2. Trefz FK, Aulela-Scholz C, Blau N. Successful treatment of phenylketonuria with tetrahydrobiopterin. *Eur J Pediatr* 2001;160:315.
3. Muntau AC, Röschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, Roscher AA. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002;347:2122-32.
4. Blau N, Erlandsen H. The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2004;82:101-11.
5. Desviat LR, Pérez B, Bélanger-Quintana A, Castro M, Aguado C, Sánchez A. Tetrahydrobiopterin responsiveness: results of the BH4 loading test in 31 Spanish PKU patients and correlation with their genotype. *Mol Genet Metab* 2004;83:157-62.
6. Burton BK, Adams DJ, Grange DK, Malone JL, Jurecki E, Bausell H, Marra KD, Sprietsma L, Swan KT. Tetrahydrobiopterin therapy for phenylketonuria in infants and young children. *J Pediatr* 2011;158:410-5.
7. Singh RH, Quirk ME, Douglas TD, Brauchla MC. BH4 therapy impacts the nutrition status and intake in children with phenylketonuria: 2-year follow-up. *J Inher Metab Dis* 2010;33:689-95.
8. Burton BK, Nowacka M, Hennermann JB, Lipson M, Grange DK, Chakrapani A. Safety of extended treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: Results of a phase 3b study. *Mol Genet Metab* 2011;103:315-22.