

Fenilquetonuria

Nuevas Propuestas de Tratamiento

La Fenilquetonuria (PKU) es una enfermedad metabólica causada por la deficiencia o ausencia de la enzima Fenilalanina Hidroxilasa (FAH) responsable de transformar el aminoácido fenilalanina (FA) a tirosina (TIR). Su herencia es autonómica recesiva. Si esta enfermedad no es diagnosticada y tratada desde el periodo de recién nacido, ocasiona retardo mental profundo. El diagnóstico precoz antes del mes de vida, y el tratamiento adecuado permiten prevenir las secuelas neurológicas.

Este tratamiento consiste en una dieta restringida en FA, lo que implica eliminar de forma permanente todos los alimentos de origen animal y sus derivados (carnes en general, pollo, pavo, lácteos y derivados, pescado, mariscos, embutidos, leguminosas, etc.), por su alto contenido de FA. Se permite el consumo controlado

de cereales, frutas y verduras, y para cubrir las necesidades de proteínas es necesario el uso de una fórmula especial sin FA. Después de varias décadas en su aplicación, se ha demostrado que es altamente efectiva, y que se logra un óptimo crecimiento y desarrollo mental cuando se mantiene el nivel plasmático de FA entre 2 y 8 mg/dl a lo largo de la vida.

Existen diferentes fórmulas especiales sin FA en el mercado, algunas son mezclas de aminoácidos y otras hidrolizadas de proteínas, las que difieren principalmente en el contenido total de proteínas y de tirosina. Para mejorar la adherencia al tratamiento nutricional se han formulado alimentos con bajo contenido en proteínas por ende bajos en FA, tales como harinas, pan, galletas, los que proporcionan calorías adicionales.

Sin embargo los estudios actuales han demostrado que en la medida que au-

menta la edad de un niño con PKU, disminuye la adherencia a la dieta, observándose que por cada 2 mg/dl que aumenta el nivel en sangre de FA, disminuye el coeficiente intelectual en 1.3 a 4.1 puntos.

El mal control metabólico en un niño con PKU diagnosticado precozmente, se relaciona con diversas alteraciones neurológicas como déficit atencional, cambios de conducta, depresión; signos clínicos que revierten cuando el nivel en sangre de FA vuelve a valores permitidos para PKU.

Considerando que para lograr un normal desarrollo intelectual, la persona con PKU debe mantener valores de FA en sangre bajo 8 mg/dl, que existe una menor adherencia en el transcurso del tiempo, siendo la causa principal el rechazo a la dieta o intolerancia a las fórmulas especiales sin FA. La industria de alimentos ha comenzado a incursionar en la búsqueda de tratamientos al-

ternativos que permitan mantener un buen control metabólico.

Es así como en la actualidad han aparecido en el mercado internacional y nacional nuevos tratamientos dentro de los que se destacan 3 tipos: Tetrahydrobiopterina (BH₄) o su marca comercial Kuvan[®], Suplementación con aminoácidos neutros (LNAA) y Glicomacropéptido (GMP)

Tetrahydrobiopterina (BH₄) o su marca comercial Kuvan[®]

En 1997, en uno de los primeros estudios realizados con carga de BH₄, se pudo determinar que había una correlación entre la respuesta a BH₄ y el genotipo, sugiriéndose por primera vez, que había ciertos tipos de PKU ocasionados por la deficiencia de FAH que respondían al tratamiento con BH₄ disminuyendo el nivel de FA sanguínea.

En el año 2007, la Food and Drug Administration (FDA) y en el 2008 la European Medicines Agency (EMA), aprobaron el uso de la sapropterina dihidroclorida en su forma sintética (BH₄ (Kuvan[®])), como una droga para pacientes con PKU sin defecto en las pterinas.

El protocolo de uso consiste en administrar dosis de BH₄ entre 10 a 20 mg/kg, medir el nivel de FA sanguínea después de 24 hrs y determinar si responde o no a esta carga. De acuerdo a los estudios realizados se ha determinado que un paciente PKU es respondedor a BH₄, cuando el valor de FA en sangre disminuye en un 30% con respecto al valor basal a las 24 horas posterior a la carga de BH₄.

Se ha determinado que el 60 a 100% de las PKU moderadas y leves son res-

Composición de Tabletas con Aminoácidos Neutros (LNAA)		
Aminoácido	PreKUnil (mg) [®]	Neo Phe (mg) [®]
Tirosina	128	195
Triptófano	128	51
Metionina	35	32
Isoleucina	35	35
Treonina	35	32
Valina	35	35
Leucina	35	130
Histidina	0	30
Lisina	0	30
Arginina	35	30
Total	466	600

Tabla 1

pondedoras y que la PKU clásica tiene una respuesta variable que va desde 0 hasta un 50%.

La hipótesis del porqué esta droga baja los niveles de FA aún no está claro, se ha postulado que la enzima al estar defectuosa (FAH), se degrada rápidamente debido a un mal plegamiento de esta, postulándose que el BH₄ actuaría como una chaperona farmacológica. Estudios in vitro han señalado que el BH₄ estabilizaría el plegamiento de la proteína disminuyendo la desnaturalización y degradación de la proteína. A la fecha no se han descrito efectos adversos en individuos que usan BH₄ como tratamiento.

Suplementación con aminoácidos neutros (LNAA)

Otra alternativa de tratamiento es el uso de aminoácidos neutros (LAAN), los compite con el paso de la FA en el intestino y a través de la barrera hematoencefálica, mejorando las funciones cognitivas.

El efecto de su uso se basa en que el transportador de aminoácidos a nivel cerebral (LAT1), tiene mayor afinidad

con la FA y considerando que en esta patología siempre hay valores elevados de FA en sangre, ingresa mayor cantidad de este aminoácido al cerebro, lo que a largo plazo se traduce en daño neurológico, a pesar del diagnóstico en periodo de recién nacido.

El objetivo es que los LAAN compitan por el ingreso al cerebro, disminuyendo la FA en el sistema nervioso central, evitando el daño neurológico que esto ocasiona.

En el mercado existen 2 formas de presentación: PreKUnil[®] y Neo Phe[®], los cuales contienen elevadas cantidades de aminoácido neutros, y han sido suplementados con vitaminas del complejo B6 y B12 (tabla 1).

Hay ciertos criterios que deben ser considerados cuando se desea usar LANN como tratamiento alternativo. Puede ser usado en:

- Adultos con PKU que han abandonado la dieta.
- Mayores de 18 años que han relajado la dieta.
- Adolescentes con baja adherencia a la dieta, y que tienen problemas conductuales.
- Personas con PKU con diagnóstico tardío y con alteraciones conductuales de difícil control.
- Niños mayores de 8 años de edad y en forma complementaria a una dieta restringida en FA.

Es importante señalar que este medicamento no puede ser usado en mujeres PKU embarazadas, ya que disminuye los valores de FA sólo en el cerebro

pero no en la sangre, y es de conocimiento general que la FA elevada en la sangre actúa como teratógeno sobre el feto.

Glicomacropéptido (GMP)

También se está probando el uso de glicomacropéptido (GMP), proveniente de la fracción peptídica e hidrofílica de la proteína kappa de la caseína que se encuentra en la solución acuosa de la elaboración del queso. Esta proteína ha sido purificada lográndose que contenga entre 2,5 a 5,0 mg de FA por gr de proteína, y por porción de alimento puede llegar a entregar entre 5 a 10 gr de proteína intacta de alto valor biológico, con

mayor cantidad de aminoácidos neutros, y por sus condiciones organolépticas obtenidas (sabor como leche), se transforma en una excelente alternativa para mejorar la adherencia al tratamiento.

En los estudios experimentales realizados, se observó que disminuye el valor de FA cerebral en un 20% por el aporte de aminoácidos neutros, manteniendo una relación inversa entre FA/LAAA y a nivel sanguíneo baja en un 14% después de 5 semanas de su aplicación. Lo que se enfatiza que esta proteína es limitante en arginina, histidina, leucina, triptófano.

A nivel clínico se ha visto que mejora la saciedad, debido a que al ser una

proteína intacta, disminuye los niveles de ghrealina aumentando la saciedad, lo que influye en mejorar la adherencia al tratamiento en PKU.

Podemos concluir que la industria alimentaria y farmacéutica tiene un gran desafío en la búsqueda de nuevos tratamientos, que permitan al individuo con PKU mantener un buen control metabólico para lograr insertarse normalmente en esta sociedad altamente competitiva. **IA**

*Prof. Verónica Cornejo, Profesor Asociado
Jefe Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas
INTA, Universidad de Chile. vcornejo@inta.uchile.cl*