



Medicamento huérfano. El fenilbutirato de sodio es un profármaco que se metaboliza a fenilacetato. El fenilacetato se conjuga con glutamina en hígado y riñón, para formar fenilacetilglutamina, que se excreta en la orina. La fenilacetilglutamina es una molécula que contiene 2 moles de nitrógeno por mol de base y por tanto constituye un vehículo alternativo para la excreción de nitrógeno. Como consecuencia, el fenilbutirato de sodio reduce las concentraciones plasmáticas de amonio y glutamina en pacientes con trastornos del ciclo de la urea.

## **USO CLÍNICO**

Terapia adyuvante en el tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea que cursan con déficit de carbamoil-fosfato-sintetasa, ornitina transcarbamilasa o argininosuccinato sintetasa. Indicado en pacientes con presentación neonatal y en pacientes con presentación tardía con antecedentes de encefalopatía hiperamoniémica (**A**).

En el caso de la presentación intravenosa, se trata de un medicamento no comercializado en nuestro país (**E**: extranjero).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Vía oral o a través de una sonda nasogástrica o gastrostomía**

El fenilbutirato se absorbe rápidamente en ayunas. Se desconoce el efecto de la comida en la absorción.

- Neonatos, lactantes y niños con peso <20 kg: 450-600 mg/kg/día. En hiperamoniemias de causa desconocida, 500 mg/kg/día. Dosis máxima: 20 g/día.
- Niños con peso superior a 20 kg, adolescentes y adultos: 9,9-13 g/m<sup>2</sup>/día. Dosis máxima: 20 g/día.

La dosis diaria se divide de 3 a 6 tomas iguales, administradas con cada comida. Los comprimidos se deben tomar con abundante agua y hay que evitar la mezcla con bebidas ácidas (zumos, colas) por riesgo de precipitación. La forma en granulado estaría indicada en lactantes y niños que no degluten comprimidos y en pacientes con disfagia.

### **Vía intravenosa**

- Neonatos, lactantes y niños <20 kg: 2,5 ml/kg/día; máximo: 100 ml/día.
- En pacientes >20 kg: 13 g/m<sup>2</sup>; máximo: 100 ml/día.

**Insuficiencia renal:** utilizar con precaución.

**Insuficiencia hepática:** utilizar con precaución.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Alergia al compuesto o alguno de sus componentes.
- Embarazo y lactancia.

## **PRECAUCIONES**

- Las concentraciones plasmáticas de amonio, arginina, aminoácidos esenciales, carnitina y proteínas séricas deben mantenerse dentro de los límites de la normalidad. La glutamina plasmática debe encontrarse por debajo de 1000 mmol/l.
- La dosis diaria se debe ajustar individualmente en función de la tolerancia a las proteínas y la ingesta diaria de proteínas para favorecer el crecimiento. Debe existir una restricción de proteínas de la dieta y complementos de aminoácidos esenciales y carnitina.
- Los pacientes con deficiencia de carbamilfosfato sintetasa o de ornitina transcarbamilasa de presentación neonatal precisan complementos de citrulina (0,17 g/kg/día o 3,8 g/m<sup>2</sup>/día). En las formas más leves, en lugar de citrulina puede emplearse arginina a la misma dosis.
- Los pacientes con una deficiencia de argininosuccinato sintetasa requieren un complemento de arginina (0,4-0,7 g/kg/día o bien 8,8-15,4 g/m<sup>2</sup>/día).
- Debe ser utilizado con prudencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal grave y en aquellas situaciones que cursen con retención de sodio y edema. Asimismo, debido a su metabolismo en hígado, se ha de utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.
- La presentación en comprimidos no debe utilizarse en pacientes con disfagia por riesgo de ulceración esofágica.
- La excreción renal de fenilacetilglutamina puede provocar pérdida de potasio por la orina, por lo que se han de monitorizar las cifras de potasio en suero.
- Fenilbutirato no se recomienda en el tratamiento de la hiperamoniemia aguda.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

No hay datos específicos en niños. Se describen los muy frecuentes (>10%), frecuentes (1-10%) y de relevancia clínica; para el resto, consultar ficha técnica.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, trombocitopenia, leucopenia/leucocitosis, trombocitopenia/trombocitosis.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: acidosis metabólica, alcalosis, disminución del apetito.
- Trastornos psiquiátricos: depresión, irritabilidad.
- Trastornos del sistema nervioso: síncope, cefalea.
- Trastornos cardiacos: edema.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, disgeusia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, olor cutáneo anormal.
- Trastornos renales y urinarios: acidosis tubular renal.
- Trastornos del aparato reproductor: amenorrea, menstruación irregular.
- Efectos metabólicos: disminución de potasio, albúmina, proteínas totales y fosfato en sangre; aumento de fosfatasa alcalina, transaminasas, bilirrubina, ácido úrico, cloro, fosfato y sodio en sangre.

- Se notificó un caso en una paciente de 18 años con anorexia que desarrolló una encefalopatía metabólica con acidosis láctica, hipopotasemia grave, pancitopenia, neuropatía periférica y pancreatitis.
- En caso de sobredosis se ha de suspender el tratamiento e iniciarse medidas de soporte. La hemodiálisis o diálisis peritoneal pueden resultar beneficiosas.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- La administración conjunta de probenecid y fenilbutirato de sodio puede afectar la excreción renal del metabolito conjugado del fenilbutirato de sodio.
- Los corticoides, al producir catabolismo proteico, aumentan los niveles de amonio, por lo que se han de monitorizar los niveles de amonio con más frecuencia. También haloperidol y valproato pueden inducir hiperamoniemia.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

Sodium 4-phenylbutyrate (Phenylbutyrate Na 2 g/10 ml de solución inyectable). Diluir 20 mg (máximo 50 mg) en 1 ml de suero glucosado al 5% o 10%. Se puede infundir vía periférica en Y, con L-carnitina, L-arginina y benzoato sódico.

500 mg de sodium 4-phenylbutyrate contienen 2,7 mmol de sodio.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

Medicamento extranjero; no comercializado en España.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>
- Brunetti-Pierri N, Lanpher B, Erez A, *et al.* Phenylbutyrate therapy for maple syrup urine disease. *Hum Mol Genet.* 2011; 20(4):631-640.
- Iannitti T, Palmieri B. Clinical and experimental applications of sodium phenylbutyrate. *Drugs R D.* 2011;11(3):227-249.
- Lichter-Konecki U, Diaz GA, Merritt JL, *et al.* Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *Mol Genet Metab.* 2011;103(4):323-329.
- Listados de medicamentos para enfermedades raras en Europa. Informes periódicos de Orphanet, serie de Medicamentos Huérfanos. Octubre 2013. [www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/listado\\_de\\_medicamentos\\_huerfanos\\_in\\_Europa.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/listado_de_medicamentos_huerfanos_in_Europa.pdf)
- Marini JC, Lanpher BC, Scaglia F, *et al.* Phenylbutyrate improves nitrogen disposal via an alternative pathway without eliciting an increase in protein breakdown and catabolism in control and ornithine transcarbamylase-deficient patients. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(6):1248-1254.
- Medscape Reference Drugs. Disponible en:

<https://reference.medscape.com/drug/buphenyl-phenylbutyrate-sodium-342814>

- Mercury E, Bertini E, Messina S, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2007;68(1):51-55.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**Fecha de actualización:** diciembre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**