



Fundación JL Castaño  
**SEQC**

**SEQC<sup>ML</sup>**  
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2017-2018

## CASOS CLÍNICOS DE EDUCACIÓN CONTINUADA

Ed. Cont. Lab. Clin 34: 38 - 42

---

# HALLAZGO CASUAL EN PACIENTE VIH CON SOSPECHA DE TOXICIDAD RENAL SECUNDARIA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

**Patricia Chanca Álvarez.**

*Servicio de Análisis Clínicos Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

**Olaia Rodríguez-Fraga.**

*Servicio de Análisis Clínicos Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

## EXPOSICIÓN DEL CASO

Hombre de 43 años portador del virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH) estadio A2 y virus hepatitis B (VHB) en tratamiento con antirretrovirales, tras una analítica de control se realiza un estudio proteico para descartar una alteración tubular renal secundaria al tratamiento con inhibidores de la proteasa (Tenofovir).

### Anamnesis

**Antecedentes personales:** sin antecedentes quirúrgicos de interés, ni de enfermedad renal. Como factor de riesgo de contacto sexual ha presentado condilomas acuminados en 2003 con citología positiva para virus del papiloma humano (VPH) y dos episodios de uretritis gonocócica sin haberse aislado el microorganismo.

Se objetivan ciertas limitaciones cognitivas e indica que desde la infancia tiene dificultad para la concentración, atención y estudio (completó la enseñanza obligatoria pero no finalizó secundaria) y estas dificultades persisten en la actualidad. En la exploración clínica se observa facies peculiar y olor corporal característico no secundario a falta de higiene personal.

**Antecedentes familiares:** Padres sanos no consanguíneos. Hermanos sanos. Ningún antecedente de interés.

---

El paciente es diagnosticado de una infección por VIH a los 37 años por lo que se deriva y realiza el seguimiento en el Servicio de Medicina Interna. En este mismo año se le diagnostica de una infección por VHB crónica con valores de AST 188 UI/L y ALT 75 UI/L en el momento del diagnóstico que alcanzan un máximo de AST 242 UI/L y ALT 110 UI/L, en la actualidad se encuentra en situación estable con valores de AST 16 UI/L; ALT 20 UI/L. En el momento del diagnóstico del VIH presentó un recuento de CD4 27 % y una carga viral 8000 copias/ml por lo que se inicia tratamiento antirretroviral de gran actividad (Targa). Ha mantenido un buen control de la infección por VIH en tratamiento con Tenofovir, Emtricitabina, Lopinavir y Ritonavir (ver Tabla 1).

Año	2005	2006	2008	2008	2009	2009	2009	2010	2010
Mes	Abril	Junio	Junio	Oct	Feb	Sept	Dic	Feb	Sept
CD4 %	27*	18*	33	28*	32	35	33	35	34

**Tabla 1:** Valores de CD4 %  
VR (31.00- 52.00 %)

Año	2011	2011	2011	2012	2012	2013	2013	2014	2015	2016
Mes	Enero	Junio	Dic	Mayo	Dic	Mayo	Nov	Mayo	Oct	Abril
CD4 %	28*	35	33	31	32	33	41	39	35	37

**Tabla 1:** Valores de CD4 % (continuación)  
VR (31.00- 52.00 %)

Al recibir tratamiento antirretroviral con Tenofovir se realiza un estrecho control de la función renal (principalmente del aclaramiento renal y fosfato sérico) debido a su capacidad de producir tubulopatía renal proximal. Al realizar una analítica de control se objetiva glucosuria (en tira de orina en la consulta) que al no presentar valores de glucosa en sangre elevados, se plantea la posibilidad de un Síndrome de Fanconi o tubulopatía farmacológica por lo que se decide realizar una analítica en orina de 24 horas y bioquímica en suero. Los hallazgos más relevantes son:

Filtración Glomerular:

MAGNITUD	RESULTADOS	VALORES DE REFERENCIA
Beta 2 microglobulina	3,17 mg/L	
Beta 2 microglobulina orina	3,0 mg/24h	<1,0
Tiempo diuresis	1440 min	
Volumen de orina 24 horas	960 mL	

**Tabla 2:** Estudio del filtrado glomerular.

Respecto al estudio de proteínas tubulares:

MAGNITUD	RESULTADOS	VALORES DE REFERENCIA
Alfa 1 –microglobulina	35 mg/L	
Alfa1 –microglobulina de 24 h	34 mg/24h	(0-15)
Microalbuminuria	10 mg/L	
Microalbuminuria minutada 24 h	7 µg/minuto	
Volumen orina 24h	960 mL	
Tiempo microalbuminuria	1440 min	
Proteínas orina	<59,9 mg/L	

**Tabla 3:** Estudio de proteínas tubulares.

Bioquímica en suero:

BIOQUÍMICA EN SUERO	RESULTADOS	VALORES DE REFERENCIA
Creatinina	1,0 mg/dL	(0,20 – 1,20)
Glucosa	77 mg/dL	(60 – 110)
Calcio total	9,1 mg/dL	(8,8 - 10,2)
Fosfato	2,7 mg/dL	(2,7 – 4,5)

**Tabla 4:** Estudio de bioquímica en suero.

Ante los resultados obtenidos, al paciente se le programa una nueva analítica de orina de 24 horas y suero 3 meses después añadiendo algunos estudios complementarios como la determinación de aminoácidos en orina.

Análisis de orina 24 horas:

BIQUÍMICA EN ORINA	RESULTADOS
Glucosa en orina 24 h	1410 mg/24h
Creatinina orina 24 h	1195 mg/24h
Aclaramiento Creatinina	92,2 mL/min
Calcio orina 24h	253,3 mg/24h
Índice de excreción de calcio	0,19 % FG
Fosfato orina 24h	951 mg/24h
Reabsorción Tubular fosfatos	67,4 %
Urato orina 24h	619 mg/24h
Aclaramiento urato	10,75 mL/min
Excreción Fracción de urato	11,65 % FG
Diuresis	1000 mL
Volumen minuto	0,69 mL/min1

**Tabla 5:** Estudio de orina de 24h.

Respecto al estudio de proteínas tubulares:

MAGNITUD	RESULTADOS	VALORES DE REFERENCIA
Alfa 1 –microglobulina	32 mg/L	
Alfa1 –microglobulina de 24 h	32 mg/24h	(0-15)
Microalbuminuria	13 mg/L	
Microalbuminuria minutada 24 h	9 µg/minuto	
Volumen orina 24h	1000 mL	
Tiempo microalbuminuria	1440 min	

**Tabla 6:** Estudio de proteínas tubulares.

AMINOÁCIDOS EN ORINA	RESULTADOS	VALORES DE REFERENCIA
Fenilalanina*	0,66 mmol/g creatinina	<0,16

**Tabla 7:** Estudio aminoácidos en orina.

\*Resto de aminoácidos dentro de valores de referencia.

BIOQUÍMICA EN SUERO	RESULTADOS	VALORES DE REFERENCIA
Calcio total	9,4 mg/dL	(8,8 – 10,2)
Fosfato	2,2 mg/dL	(2,7 – 4,5)
Creatinina	0,9 mg/dL	(0,20 - 1,20)
Urato	4,0 mg/dL	(3,4 – 7,0)
Glucosa	86 mg/dL	(60 – 110)

**Tabla 8:** Estudio de bioquímica en suero.

## BIBLIOGRAFÍA

**BOE:** Agencia estatal Boletín Oficial del Estado [Internet]. Madrid: Boe 2014 [citado 8 de Marzo 2017]. Disponible [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-11444](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-11444)

**Galbe J y Grupo PrevInfad/PAPPS infancia y adolescencia.** Cribado neonatal de metabolo-patías. Rev Pediatr Aten Primaria 2009; 11:(43). 471-484

**Ho G, Christodoulou J.** Phenylketonuria: translating research into novel therapies. Transl Pe-diatr. 2014 Apr; 3: 49–62.

**Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarria L, Castiñeiras DE, Dalmau J, Fernandez A, Gonza-lezDet al.** Programa de cribado neonatal en España. Actualización y propuestas de futuro. Do-cumento consenso. 2006

**Van Spronsen JF et al.** Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. The Lancet Diabetes Endocrinol, 2017.

**Villoria JG, Pajares S, López RM, Marin JL, Ribes A.** Neonatal screening for inherited metabo-lic diseases in 2016. Semin Pediatr Neurol. 2016 Nov; 23(4):257-272.

**Vockley J et al.** Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Phenylalanine hydroxylase deficiency guideline 2014:2 (16). 188-200.

---

## EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, A. Merino, A. Moreno, A. Peña, N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISBN 978-84-697-4016-3 – Mayo 2018 (recibido para publicación Junio 2017).

## RESOLUCIÓN DEL CASO

Con los datos observados en el laboratorio, sus antecedentes personales ya que presenta una limitación cognitiva y niveles elevados de fenilalanina en orina se solicita la determinación de aminoácidos en suero.

AMINOÁCIDOS EN SUERO	RESULTADOS	VALORES DE REFERENCIA
Fenilalanina	695 $\mu\text{mol/L}$	(30-80)

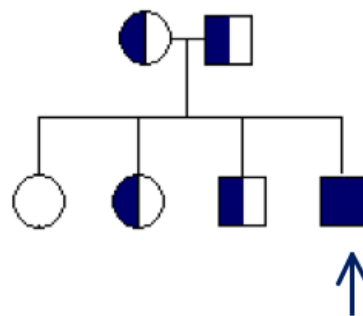
**Tabla 9:** Estudio aminoácidos en suero.

Ante la sospecha de fenilcetonuria (PKU) se llevó a cabo un estudio genético.

### Estudio genético:

El estudio familiar reveló que tanto la madre como el padre eran portadores de una mutación del gen de la fenilalanina hidroxilasa (PAH). De sus tres hermanos (dos hermanas y un hermano), dos de ellos eran portadores de la enfermedad y una de sus hermanas era sana. Él es el único afecto. Figura 1.

- Madre portadora (mutación P275R).
- Padre portador (mutación G46S).
- Una hermana no portadora.
- Una hermana portadora (mutación P275R).
- Un hermano portador (mutación P275R).



**Figura 1:** Patrón de herencia autosómico recesivo de la PKU.

### Tratamiento y seguimiento:

Desde el diagnóstico de la PKU se intenta realizar una dieta sin proteínas de origen animal, exenta de carne, pescado, huevos y leche (sin fenilalanina) que lleva a cabo con cumplimiento irregular. Consiguiendo disminuir los niveles de fenilalanina en sangre y se han observado mejorías respecto a la expresividad facial y olor corporal. Además se han pautado suplementos proteicos exentos de fenilalanina (2 tomas de 75 mg diarios). Se han realizado controles periódicos de los niveles de fenilalanina en sangre. Los resultados se resumen en la Tabla 10.

Año	2007	2007	2008	2008	2012	2013	2015	2016
Mes	Abril	Junio	Junio	Nov	Marzo	Dic	Feb	Dic
Fenilalanina suero (30-80 $\mu\text{mol/L}$ )	695	667	551	527	494	454	614	400
Fenilalanina orina (< 0,16 mmol/g creatinina)	0,66				0.21		0.50	0.31

**Tabla 10:** Concentración de aminoácidos en sangre y orina desde el diagnóstico.

El paciente fue diagnosticado a los 37 años de PKU, un trastorno metabólico genético, debido a una analítica de control en el contexto de una sospecha de enfermedad tubular renal de origen farmacológico (Tenofovir) cuando ya había desarrollado secuelas neurológicas irreversibles como el retraso mental. Hoy en día, gracias a los programas de cribado neonatal es posible realizar el diagnóstico de PKU y así evitar la aparición de ciertas manifestaciones clínicas ya que favorece la celeridad en el acceso al diagnóstico y tratamiento. Respecto a la sospecha de enfermedad tubular renal asociada al tratamiento farmacológico se le realizó un seguimiento pero no se pudo confirmar su existencia.

La PKU es una de las patologías que es posible diagnosticar en el cribado neonatal que se le realiza a todos los recién nacidos. El primer programa de cribado neonatal en España se inició en Granada en 1968 y diez años después el Ministerio de Sanidad y Consumo asumió el *Plan Nacional de Prevención de Subnormalidad (1976 -1983)* que incluyó en un principio la Fenilcetonuria e Hipotiroidismo congénito (*Real Decreto 2176/1978*) actualmente llamado Plan de Cribado Neonatal que engloba más patologías. La evolución territorial al resto de Comunidades Autónomas se ha realizado de forma heterogénea encontrándose diferencias importantes entre las Comunidades Autónomas. Antes del cribado el 85 % de los niños con PKU tenían un cociente intelectual (CI) menor de 40 y un 37 % menor de 10. Actualmente cerca del 95 % de los niños con PKU tienen un CI normal.

En 2006 el Consejo Interterritorial de Sanidad, bajo la coordinación del Ministerio, constituyó un grupo de trabajo formado por representantes de las distintas Comunidades Autónomas con el objetivo de realizar un análisis de la situación de las actividades de cribado neonatal en las diferentes comunidades y realizar propuestas de mejora y optimización respecto a la situación del cribado, en este documento se observó que todos los programas existentes realizaban el cribado de Hipotiroidismo Congénito e Hiperfenilalaninemias por lo que la cobertura para estas enfermedades era del 99,7 % , mientras que para el diagnóstico de Fibrosis Quística era del 31,17 % e Hiperplasia Suprarrenal Congénita 24,11 % entre otros.

Algunas de las conclusiones derivadas de ese documento pusieron de manifiesto la necesidad de realizar una revisión interna a los programas de cribado neonatal en España y esta revisión debería orientarse hacia la equidad, la eficiencia y la Salud Pública.

En julio de 2013, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, aprueba el programa poblacional de cribado neonatal en el ámbito endocrino-metabólico. Sin embargo, siguen existiendo diferencias entre comunidades que hace que no exista un principio de igualdad en la atención preventiva que reciben los recién nacidos.

Las enfermedades que forman parte del programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud son (*Orden SSI/2065/2014, BOE 269, 6/11/2014*):

1. Hipotiroidismo congénito.
2. Fenilcetonuria.
3. Fibrosis quística.
4. Deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD).
5. Deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD).
6. Acidemia glutárica tipo I (GA-I).
7. Anemia falciforme.

### **Fenilcetonuria (PKU)**

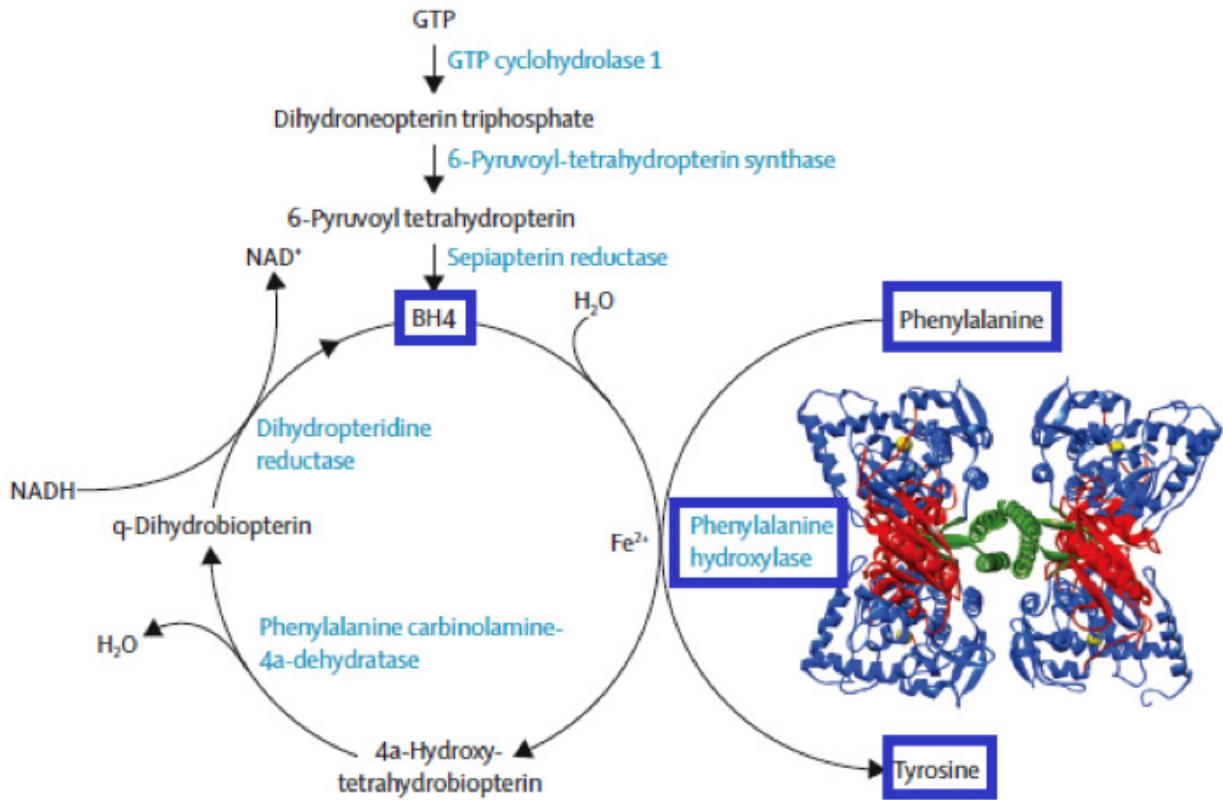
La fenilcetonuria (PKU) es un trastorno metabólico hereditario que se caracteriza por la carencia o la baja presencia de una enzima, la fenilalanina hidroxilasa (PAH) que es necesaria para convertir la fenilalanina (Phe) en otras sustancias que el organismo necesita.

La PKU fue descrita por primera vez en 1934 por el médico noruego Asbjörn Fölling, Los individuos afectados por esta enfermedad no son capaces de transformar la fenilalanina en tirosina (Tyr), un aminoácido esencial en el proceso de formación de los neurotransmisores como dopamina, noradrenalina y adrenalina, además la tetrahidrobiopterina (BH4) es un cofactor necesario para la actividad de la PAH de modo que defectos genéticos que puedan dar errores en su síntesis o reciclado puede dar lugar a una deficiencia de PAH secundaria y por tanto niveles de Phe elevados en sangre.

La PKU produce niveles elevados de Phe y disminución de aminoácidos neutros. La acumulación de Phe provoca que se metabolice por una vía catabólica alternativa, aumentando la producción de fenilcetonas (fenilpiruvato y fenilacetato) en la orina de pacientes con PKU. Estas cetonas también se excretan en sudor, que provoca un olor característico de la enfermedad.

La acumulación de fenilalanina en sangre es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, resultando tóxica al alterar la síntesis de neurotransmisores, por lo que si esta enfermedad no se trata a tiempo se pueden producir daño cerebral y retraso mental. No obstante pueden observarse otras manifestaciones clínicas como microcefalia, convulsiones, comportamiento aberrante, síntomas psiquiátricos, trastornos motores y erupción eczematosa. Figura 2

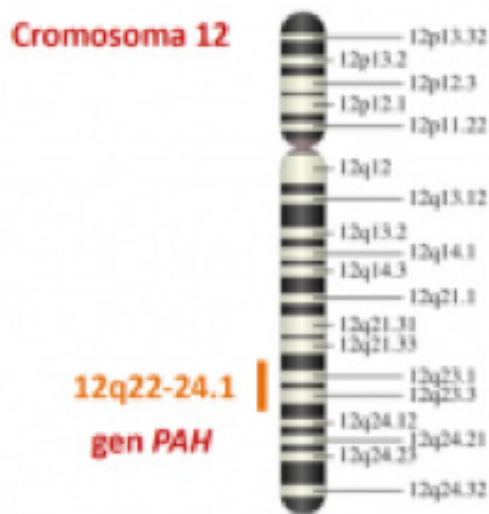




**Figura 2:** Mecanismo de hidroxilación de la fenilalanina.

Fuente: *European guidelines for the diagnosis and management of patients with PKU.*

Esta enfermedad se produce debido a mutaciones en el gen PAH que se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 (12q22-24.1) que codifica la fenilalanina hidroxilasa. Figura 3.



**Figura 3:** Cromosoma 12 y localización del gen PAH.

Fuente: [www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org).

El patrón de herencia es autosómico recesivo por lo que las dos copias del gen deben estar afectadas para que se produzca la enfermedad, es decir, es necesario que los dos padres sean portadores (cada uno debe tener una copia del gen mutado y transmitirla a la descendencia) pero ellos no padecen la enfermedad. Cuando ambos padres son portadores, la probabilidad de que ambos transfieran el gen afectado a un hijo es de una entre cuatro (25 %).

Se conocen más de 950 mutaciones. Dependiendo de cómo sean estas mutaciones los niveles de Phe serán distintos y los síntomas serán más o menos severos. Cambios en otros genes pueden influir también en la severidad de este trastorno. La mayoría de las mutaciones son *missense*, generalmente como resultado de un plegamiento erróneo de la proteína o mal funcionamiento de las funciones catalíticas.

La deficiencia de PAH se clasifica como ligera, moderada o severa. Esta clasificación tradicional se basa en función de la concentración más elevada de Phe en sangre que presentan los pacientes no tratados después del diagnóstico clínico o tras el cribado neonatal. Se ha propuesto otra clasificación en función de la capacidad que tienen los pacientes con deficiencia de PAH de mantener concentraciones de Phe en el rango recomendado para recibir tratamiento, realizar una restricción de la dieta, administrar sapropterina (análogo sintético de la tetrahidrobiopterina natural BH4) o ambos.

La prevalencia de la PKU varía en función de la zona geográfica, en Europa se presenta en 1:10000 recién nacidos (la tasa más alta la tienen algunos países como Irlanda y Turquía). Fue el primer error innato del metabolismo identificado a través del cribado poblacional. La deficiencia de PAH en las pruebas de detección de recién nacido se generalizó en América del Norte y el Reino Unido a mediados y finales de la década de 1960 y en el resto del mundo se desarrolló a comienzo de los setenta.

Para hacer este cribado se necesita una muestra de sangre del recién nacido (*prueba del Talón*) que se deposita sobre unas tarjetas de papel de filtro específico que deben ser enviadas para el estudio lo antes posible entre las primeras 48- 72 horas de vida del recién nacido.

El método de elección para la determinación es la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), el marcador de elección para monitorizar el tratamiento es la determinación de Phe adicionalmente se puede también determinar Tyr para el cálculo de la relación Phe:Tyr aunque no ha demostrado un valor adicional. Se recomienda que la determinación de Phe se realice siempre en el mismo tipo de muestra ya que las concentraciones de Phe en sangre en papel son entre un 8-26 % más bajas que en sangre venosa. Los resultados de los principales estudios se han basado en concentraciones de Phe en plasma mientras que en la práctica clínica diaria se realizan la medición en sangre en papel. Se recomienda además que las muestras se tomen siempre a la misma hora del día y bajo las mismas condiciones nutricionales.

---

Se ha de excluir la deficiencia de BH4 o enfermedad hepática en cualquier niño en el que se detecte una hiperfenilalaninemia ya que estas patologías requieren un tratamiento diferente. Aquellos pacientes que responden al tratamiento con sapropterina que actúa como una chaperona, disminuye los niveles de Phe en sangre y mejora la tolerancia a la Phe en la dieta. Antes de comenzar el tratamiento es necesario realizar la determinación de pterinas en sangre y orina así como la actividad de la enzima Dihidropterina reductasa. La deficiencia de BH4 debe ser considerada en cualquier niño con problemas neurológicos de origen desconocido que presente únicamente niveles ligeramente aumentados de Phe.

Respecto al tratamiento debe comenzarse lo antes posible preferiblemente la primera semana de vida con el objetivo de conseguir niveles de Phe en sangre en rango en las primeras dos semanas, ya que por cada 4 semanas que transcurren sin recibir tratamiento el CI disminuye en 4 puntos debido a que el daño neurológico comienza inmediatamente tras el nacimiento.

En función de los niveles iniciales de Phe se adecuará la dieta con restricción de alimentos ricos en Phe. Es posible combinar la lactancia con ciertas fórmulas médicas. El inicio del tratamiento requiere un estrecho seguimiento y determinaciones seriadas de los niveles de Phe, por lo que es muy importante que exista una estrecha comunicación entre la familia y el clínico.

No existe un punto de corte donde se establezca la aparición de efectos adversos, no obstante niveles de Phe en sangre entre 120 y 360  $\mu\text{mol/L}$  existe un claro consenso que establece que no es necesario tratamiento aunque se debe hacer un estrecho seguimiento en los 2 primeros años de vida de la misma forma que se recomienda iniciar tratamiento para niveles de Phe por encima de 600  $\mu\text{mol/L}$ . Respecto a niveles entre 360 – 600  $\mu\text{mol/L}$  existe cierta controversia en la indicación de tratamiento por lo que son necesarios más estudios. Según la guía Europea sobre el manejo y diagnóstico de PKU se recomienda mantener una concentración por debajo de 360  $\mu\text{mol/L}$  durante los primeros 12 años de vida y menor a 600  $\mu\text{mol/L}$  en pacientes mayores de 12 años este objetivo difiere de las recomendaciones del *American College of Medical Genetics and Genomics* que recomienda mantener una concentración por debajo de 360  $\mu\text{mol/L}$  para adultos. Las mujeres que deseen quedarse embarazadas o gestantes, sólo se requerirán tratamiento si los niveles de Phe exceden los 360  $\mu\text{mol/L}$ .

En aquellos pacientes con PKU diagnosticada de forma tardía o no tratados (por fallo en el diagnóstico o falta de disponibilidad del cribado al nacer), la instauración del tratamiento puede mejorar el CI, comportamiento y las convulsiones. No obstante los pacientes que estén recibiendo tratamiento tras el diagnóstico al nacer aunque muestren un desarrollo aparentemente normal pueden presentar déficits neuropsicológicos y problemas conductuales y sociales.

El tratamiento principal para la deficiencia de PAH es la restricción dietética de Phe, es

---

importante que la dieta modificada por especialistas en nutrición suministre la fuente de nutrientes necesarios para un crecimiento y desarrollo normal. El tratamiento consiste en tres partes: restricción natural de proteínas junto con suplementos de aminoácidos libres de Phe (generalmente con vitaminas y minerales añadidos), una alimentación baja en proteínas para satisfacer las necesidades energéticas del organismo y dieta restrictiva de alimentos ricos en Phe. El intervalo de consumo de alimentos ricos Phe viene determinado por varios factores, como la actividad de la deficiencia de PAH residual, la edad del paciente, la tasa de crecimiento y sensibilidad a la sapropterina. El tratamiento con sapropterina sólo ha de prescribirse en el caso en el que se ha confirmado una respuesta a largo plazo de ésta.

El seguimiento de los pacientes debe ser realizado por profesionales nutricionistas y/o especialistas en enfermedades metabólicas y en laboratorios especializados. Éste incluye el envío de la muestra impregnada en papel desde su domicilio, visitas al especialista y la periodicidad dependerá de la edad y control de la enfermedad del paciente.

A continuación se muestra una tabla resumen que compara la Guía Americana de 2014 del *American College of Medical Genetics and Genomics* y la reciente publicación de la Guía Europea sobre el manejo y diagnóstico de PKU en la que se establece el consenso médico Europeo acerca de los estándares del tratamiento de PKU (ver Tabla 11).

Guía Americana (2014)	Guía Europea (2017)
<b>Prevalencia</b>	
Caucásicos: 1:10000 nacidos (variabilidad geográfica significativa).	
<b>Clasificación PKU</b>	
PKU "Clásica": [Phe] sangre > 1200 µmol/L.	Basada en PKU "clásica": Leve, moderada, severa Nueva clasificación: pacientes deficientes de PAH.
<b>Valores</b>	
A cualquier edad: 120-360 µmol/L.	< 360 µmol/L (no requiere tto). - Pacientes no tratados con [Phe] > 360 µmol/L: tratar. - Pacientes no tratados con [phe]: 360-600 µmol/L tratar antes de los 12 años. - Pacientes no tratados con [phe] > 600 µmol/L : tratamiento de por vida
<b>Monitorización Phe en sangre</b>	
- Semanalmente hasta 1 año de edad. - Quincenal-mensualmente de 1-12 años. - Mensualmente en adolescentes y adultos estables y bien controlados.	< 16 años con [Phe] superiores al 50% del rango durante más de 6 meses: - Aumento frecuencia visitas de control. - Reeducción. - Si alrededor del 100% [Phe] en sangre fuera de rango más de 6 meses y existe falta de cooperación, de asistencia clínica... Consultar servicios sociales

.../...

<b>Analítica rutina</b>	
En función de la edad (determinación bioquímica: Phe, Tyr, aa en plasma, prealbúmina, proteínas totales, hemograma, ferritina, vit D).	Todos los adultos con PKU: seguimiento sistemático a lo largo de toda la vida en centros metabólicos especializados (por los riesgos que conlleva en edad adulta).
<b>Tratamiento específico</b>	
- Lo antes posible. Tto de por vida. - A cualquier edad mantener entre 120-360 $\mu\text{mol/L}$ - No hay evidencia de que niveles $<360 \mu\text{mol/L}$ no tengan efectos clínicos.	Solo para $>12$ años si [Phe] 360-600 $\mu\text{mol/L}$ Habrá que mantener las concentraciones: - 0-12 años y en PKU maternal: 120-360 $\mu\text{mol/L}$ - No embarazadas y $>12$ años: 120-600 $\mu\text{mol/L}$ Si $>600 \mu\text{mol/L}$ tto prolongado.
<b>Aminoácidos largos neutros</b>	
En pacientes adultos con mal control metabólico. Tyr en niveles normales	
<b>Genética</b>	
Estudio genético PAH recomendado para mejorar el plan terapéutico.	Estudio deficiencia PAH para clasificar pacientes en aquellos que no necesitan tto, los que requieren dieta o BH4 o ambos.
<b>Dieta</b>	
Estricta: disminución proteínas y contenido Phe: - Control con aa en plasma	Evaluación nutricional anual: - datos antropométricos. - aa en plasma, homocisteína, ac.metilmalónico, Hb, VCM, ferritina. - micronutrientes: vitaminas, Ca, Zn, Se.
<b>Medicación</b>	
- Durante el día dividido en 3 consumiciones para mejorar la tolerancia y disminuir niveles de Phe en sangre. Formulación alimentaria y alimentos modificados bajos en proteínas.  - La sapropterina es el único medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la deficiencia de PAH y pueden ser útiles en la reducción de los niveles de PHE en pacientes que responden.	- Pacientes con PKU y con una elevada actividad de PAH residual pueden responder a la administración de BH4 (aumentando tolerancia a Phe y disminuyendo su concentración en sangre o ambos).
<b>Caso especial: PKU maternal</b>	
- Antes de concebir niveles: 60-360 $\mu\text{mol/L}$ - Se recomienda $<240 \mu\text{mol/L}$ - Los aa largos neutros no tienen interés - Si toman sapropterina. Opcional seguir.	Si la concentración es $>360$ deben reducirla antes de concebir.
<b>Visita clínicas</b>	
- Bebés: semanal-mensual. - 1 a 7 años: cada 6 meses. - 6 a 12 años y adultos: cada 6-12 meses - Fenilcetonuria materna: mensualmente cada trimestre.	

## **Conclusión**

Los programas de cribado neonatal son una herramienta fundamental que permiten el diagnóstico precoz de la fenilcetonuria y otras enfermedades endocrino-metabólicas permitiendo instaurar un tratamiento adecuado que previene el deterioro neurocognitivo. Por ello es necesario la homogenización de estos programas en todo el territorio Nacional para ofrecer las mismas prestaciones a los recién nacidos independientemente de su lugar de nacimiento.

El diagnóstico de fenilcetonuria ha de tenerse en cuenta en aquellos pacientes con retraso cognitivo que puedan no haber sido incluidos en el Plan de Cribado Neonatal por edad o lugar de procedencia.

