



---

**Universidad de Valladolid**

**GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO DE LA  
TIROSINA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA  
TIROSINEMIA TIPO I**

**GUILLERMO PÉREZ SANTAMARÍA**

**Tutora:** María Rosario Iglesias Álvarez.

**FACULTAD DE MEDICINA  
VALLADOLID, JUNIO 2022**



## Contenido

ÍNDICE DE FIGURAS .....	I
ÍNDICE DE TABLAS .....	II
RESUMEN .....	III
ABSTRACT .....	IV
ABREVIATURAS.....	V
1. JUSTIFICACIÓN.....	1
2. OBJETIVOS .....	1
3. METODOLOGÍA.....	2
4. DESARROLLO .....	3
4.1 Enfermedades innatas del metabolismo (EIM) .....	3
4.2 Trastornos del metabolismo de la tirosina .....	4
4.2.1 Tirosina: estructura, síntesis y función.....	4
4.2.2 Rutas catabólicas de la fenilalanina y tirosina.....	4
4.2.3 Errores genéticos y enfermedades asociadas al metabolismo de la tirosina .....	6
4.3 Tirosinemia hereditaria tipo I.....	7
4.3.1 Historia de la enfermedad e incidencia.....	7
4.3.2 Genética .....	8
4.3.3 Fisiopatología y manifestaciones clínicas.....	9
4.3.4 Diagnóstico .....	11
4.3.5 Manejo y tratamiento de la enfermedad.....	14
4.3.6 Asesoramiento y calidad de vida de los pacientes.....	25
5 CONCLUSIONES .....	26
Agradecimientos .....	VI
Bibliografía .....	VII
ANEXOS .....	XII
Anexo 1. Asociaciones y organizaciones nacionales e internacionales dedicadas a los EIM..	XII
Anexo 2. Clasificación internacional de trastornos metabólicos hereditarios (4) .....	XIII
Anexo 3. Enfermedades incluidas en los Programas de Cribado Neonatal por CC. AA. (30).XIV	
Anexo 4. Evaluación y seguimiento de pacientes HT-1 (10) .....	XV
Anexo 5. Comparación de los datos de los casos reportados de pacientes con HT-1 embarazadas. Adaptado de (47). .....	XVII
Anexo 6. Productos dietéticos para HT-1. Características nutricionales (14).....	XVIII
Anexo 7. Clasificación de alimentos en base al valor biológico de las proteínas. ....	XX
Anexo 8. Alimentos bajos en proteínas (49) .....	XXVI
Anexo 9. Hoja de control (27) .....	XXVIII

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Proceso de búsqueda bibliográfica en Pubmed.....	2
<b>Figura 2.</b> Proceso de búsqueda bibliográfica en WOS.....	2
<b>Figura 3.</b> Paso de fenilalanina a tirosina catabolizado por la PAH (6). .....	4
<b>Figura 4.</b> Rutas catabólicas de la fenilalanina y tirosina. En color azul se muestran las enzimas en su forma abreviada, junto con su correspondiente EIM indicado con una X roja y su nombre abreviado. Los carbonos en color rojo son aquellos que son cedidos al acetyl-CoA. Adaptado de (8).....	5
<b>Figura 5.</b> Representación esquemática de la ubicación de 98 mutaciones identificadas en el gen FAH. E: exón; I: intrón (26).....	8
<b>Figura 6.</b> Efecto de la SA acumulada en HT-1 (14).....	11
<b>Figura 7.</b> Algoritmo diagnóstico de HT-1 (31).....	13
<b>Figura 8.</b> Figura 5. 2-[2-nitro-4-trifluorometilbenzoil]-1,3-ciclohexanodiona (NTBC o nitisinona). Pm: peso molecular; IC50: concentración molar de NTBC que inhibirá el 50% de la actividad de la HPD; T1/2: vida media de la concentración de NTBC en el plasma de adultos jóvenes sanos (10).....	14

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de la SSIEM de los trastornos del metabolismo de los aminoácidos y péptidos. ....	3
<b>Tabla 2.</b> Enzimas presentes en el catabolismo de la tirosina y el producto resultante. ....	6
<b>Tabla 3.</b> Enfermedades asociadas con la ruta de la degradación de la tirosina (6). ....	7
<b>Tabla 4.</b> Incidencia de la HT-1 .....	8
<b>Tabla 5.</b> Principales mutaciones del gen FAH (10) .....	9
<b>Tabla 6.</b> Síntomas clínicos y alteraciones bioquímicas en la HT-1 (28) .....	10
<b>Tabla 7.</b> Situaciones que provocan elevados niveles de tirosina en sangre .....	12
<b>Tabla 8.</b> Parámetros útiles en la optimización de la dosis de NTBC (15).....	15
<b>Tabla 9.</b> Aporte mínimo diario de fenilalanina + tirosina .....	19

## RESUMEN

**Introducción:** Los EIM son un conjunto de enfermedades causadas por mutaciones del DNA que dan lugar a la codificación de proteínas anómalas, en concreto enzimas o coenzimas de determinadas rutas metabólicas, provocando un funcionamiento defectuoso de las células y órganos.

**Objetivos:** Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre las enfermedades congénitas innatas asociadas a las alteraciones del metabolismo de la tirosina y profundizar en la HT-1. Los objetivos específicos son describir los distintos tipos de tirosinemias, indicar los principales criterios de diagnóstico de la HT-1 y las características bioquímicas y fisiológicas de esta patología, aportar las pautas nutricionales para su tratamiento y proporcionar información sobre los tratamientos farmacológicos y nuevos enfoques terapéuticos como la terapia génica.

**Material y métodos:** Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos consultando la base de datos de Pubmed y WOS. Así mismo, se han incluido libros e información útil recogida de asociaciones y organizaciones profesionales.

**Desarrollo:** La tirosinemia hereditaria tipo 1 (HT-1; OMIM 276.700) es un EIM de la tirosina causado por una deficiencia hereditaria autosómica recesiva de la enzima FAH. Su incidencia estimada es baja, de 1 por cada 100.000 nacidos vivos. NTBC y una dieta restringida en tirosina y fenilalanina suponen el tratamiento de referencia de HT-1 en la actualidad.

**Conclusiones:** No existen unas pautas consenso a la hora de tratar HT-1 con NTBC y terapia dietética. El inicio temprano del tratamiento logra disminuir la aparición de complicaciones como CHC, por lo que incluir esta enfermedad en los PCN es vital. La terapia génica mediante la edición de genes con la tecnología CRISPR/cas9 se muestra como un posible tratamiento de HT-1 en el futuro.

**Palabras clave:** Errores innatos del metabolismo, tirosina, tirosinemia, nitisinona, fumarilacetoacetato hidrolasa, cribado neonatal, tratamiento dietético.

## ABSTRACT

**Introduction:** IEMs are a set of diseases caused by DNA mutations that lead to the coding of abnormal proteins, specifically enzymes or coenzymes of certain metabolic pathways, causing a malfunction of cells and organs.

**Aims:** To carry out an updated bibliographic review on innate congenital diseases associated with alterations in tyrosine metabolism and to delve into HT-1. The specific objectives are to describe the different types of tyrosinemia, indicate the main diagnostic criteria for HT-1 and the biochemical and physiological characteristics of this pathology, provide nutritional guidelines for its treatment and provide information on pharmacological treatments and new therapeutic approaches like gene therapy.

**Methods:** A bibliographic review of scientific articles has been carried out by consulting the Pubmed and WOS databases. Likewise, books and useful information collected from professional associations and organizations have been included.

**Development:** Hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1; OMIM 276700) is a tyrosine IEM caused by an autosomal recessive inherited deficiency of the enzyme FAH. Its estimated incidence is low, 1 per 100,000 live births. NTBC and a restricted diet in tyrosine and phenylalanine represent the reference treatment of HT-1 at present.

**Conclusions:** There are no consensus guidelines when treating HT-1 with NTBC and dietary therapy. The early start of treatment manages to reduce the appearance of complications such as HCC, so including this disease in the NBS is vital. Gene therapy through gene editing with CRISPR/cas9 technology is shown as a possible treatment for HT-1 in the future.

**Keywords:** Inborn errors of metabolism, tyrosine, tyrosinemia, nitisinone, fumarylacetoacetate hydrolase, neonatal screening, dietary treatment.

## ABREVIATURAS

AF: Anemia falciforme

AKU: Alcaptonuria

CBSNS: Cartera Básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud

CCAA: Comunidad Autónoma

CHC: Carcinoma hepatocelular

EIM: Errores innatos del metabolismo

FAA: Fumarilacetoacetato

FAH: Fumarilacetoacetato hidrolasa

FQ: Fibrosis quística

GA-I: Acidemia glutárica tipo I

HC: Hipotiroidismo congénito

HGA: Ácido homogentísico/Homogentisato

HGD: Homogentisato 1,2-dioxigenasa

HPD: p-Hidroxifenilpiruvato dioxigenasa

HT-1: Tirosinemia hereditaria tipo 1

HT-2: Tirosinemia hereditaria tipo 2

HT-3: Tirosinemia hereditaria tipo 3

LCHADD: Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga

MAA: Maleilacetoacetato

MAAI: Maleilacetoacetato isomerasa

MCADD: Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media

NTBC: 2-[2-nitro-4-trifluorometilbenzoi]-1,3-ciclohexanodiona o Nitisinona

PAH: Fenilalanina hidroxilasa

PCN: Programa de Cribado Neonatal

PHPAA: p-Hidroxifenilacetato

PHPLA: p-Hidroxifenillactato

PKU: Fenilcetonuria

RHS: Síndrome de Richner-Hanart

SA: Succinilacetona



SNS: Sistema Nacional de Salud

SLSJ: Saguenay-Lac-St. Jean

TAT: Tirosina aminotransferasa

4-HPP: 4-Hidroxifenilpiruvato

## 1. JUSTIFICACIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM), también conocidos como enfermedades metabólicas congénitas o enfermedades metabólicas hereditarias, son un conjunto de enfermedades causadas por mutaciones del DNA que dan lugar a la codificación de proteínas anómalas, en concreto enzimas o coenzimas, provocando un funcionamiento defectuoso de las células y órganos. Los EIM abarcan un amplio grupo de enfermedades que, aunque individualmente se consideran raras, vistos de forma conjunta ocurren en 1 de cada 1500 nacimientos.

La tirosinemia hereditaria tipo 1 (HT-1; OMIM 276.700), también llamada tirosinemia hepatorenal, es un error congénito del metabolismo de la tirosina causado por una deficiencia hereditaria autosómica recesiva de la enzima fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH). La incidencia estimada de HT-1 es baja con 1 por cada 100.000 nacidos vivos afectados, no obstante, se ve influenciada por factores relacionados con la consanguinidad y origen étnico, siendo mayor en algunas zonas geográficas.

El tratamiento farmacológico con NTBC y la restricción dietética de tirosina y fenilalanina forman en conjunto el tratamiento de referencia para esta patología. El hecho de que el tratamiento nutricional de por vida sea uno de los pilares para el manejo de esta enfermedad, hace indispensable la figura del dietista-nutricionista (D-N) dentro de un equipo multidisciplinar de profesionales de la salud. La función del D-N consistirá en brindar asesoramiento nutricional adaptando la dieta de acuerdo a las necesidades de estos pacientes.

## 2. OBJETIVOS

- Objetivo general:

El objetivo principal de este TFG es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre las enfermedades congénitas innatas asociadas a las alteraciones del metabolismo de la tirosina y profundizar en la tirosinemia de tipo I, haciendo hincapié en los últimos avances en el tratamiento de esta patología.

- Objetivos específicos:

- Describir los distintos tipos de tirosinemias y las deficiencias enzimáticas asociadas a cada tipo.
- Indicar los principales criterios de diagnóstico de la tirosinemia de tipo I y las características bioquímicas y fisiológicas de esta patología.
- Aportar las pautas nutricionales para el tratamiento de la tirosinemia de tipo I.
- Proporcionar información sobre los tratamientos farmacológicos y sobre nuevos enfoques terapéuticos: terapia génica.

### 3. METODOLOGÍA

Para la elaboración de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos consultando la base de datos de Pubmed. Esta búsqueda se realizó mediante la opción de búsqueda avanzada, utilizando “MeSH Major Topic” para las palabras clave “Tyrosinemia” y “MeSH Terms” para las palabras clave “Hereditary tyrosinemia type I”, “Treatment”, “Diet”. La búsqueda se ha restringido desde el año 2015 hasta la actualidad, para estudios en humanos y en inglés (Figura 1).

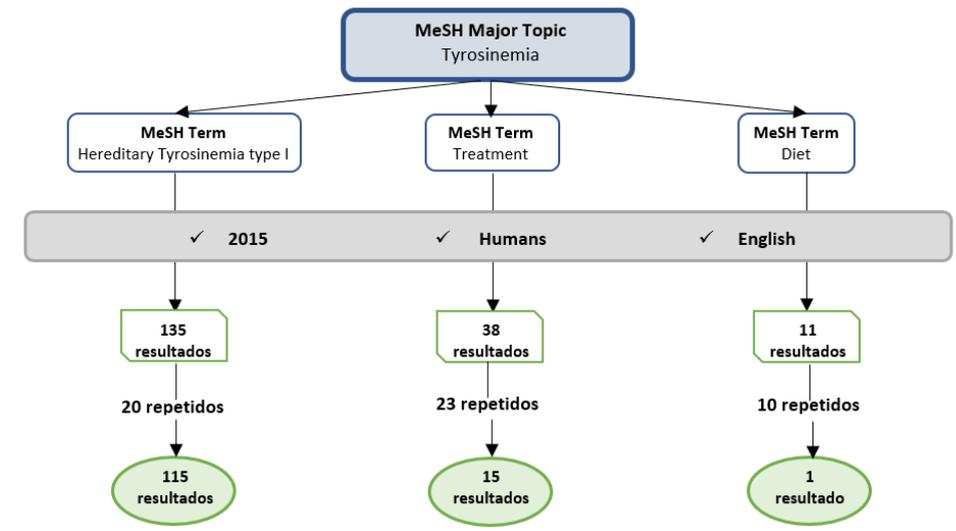
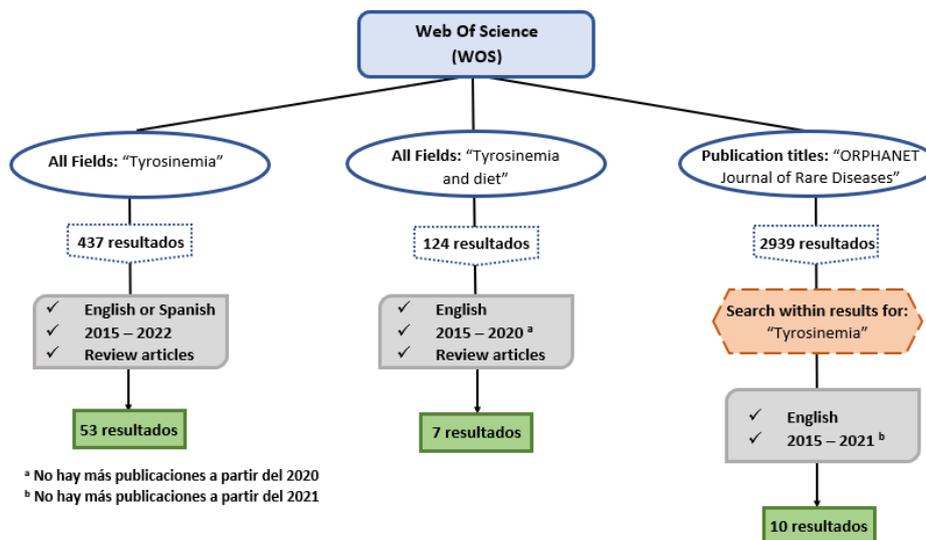


Figura 1. Proceso de búsqueda bibliográfica en Pubmed.

Así mismo, se ha realizado una búsqueda complementaria en la base de datos bibliográficos Web Of Science (WOS). Esta búsqueda se realizó en todos los campos (All Fields) para “Tyrosinemia” y “Tyrosinemia and diet”, y en títulos publicados (Publication Titles) para “ORPHANET Journal of Rare Diseases”, buscando dentro de los resultados de esta última (Search within results for) aquellas publicaciones que incluyesen “Tyrosinemia” (Figura 2).



<sup>a</sup> No hay más publicaciones a partir del 2020  
<sup>b</sup> No hay más publicaciones a partir del 2021

Figura 2. Proceso de búsqueda bibliográfica en WOS.

De todos los artículos obtenidos de la búsqueda en Pubmed y WOS, se han seleccionado aquellos que estaban relacionados directamente con los objetivos planteados en este trabajo, incluyendo revisiones y artículos de investigación. También se han utilizado dos reportes de casos de pacientes embarazadas de los años 2010 y 2012 debido a la escasa información disponible en este ámbito, y que se han considerado relevantes. Además, se han incluido libros e información útil recogida de asociaciones y organizaciones profesionales dedicadas al tratamiento y difusión de los avances científicos en relación con las enfermedades innatas del metabolismo (Anexo 1), así como del Catálogo de Publicaciones de la Administración General del Estado (CPAGE).

## 4. DESARROLLO

### 4.1 Enfermedades innatas del metabolismo (EIM)

Los errores innatos del metabolismo (EIM), también conocidos como enfermedades metabólicas congénitas o enfermedades metabólicas hereditarias, son un conjunto de enfermedades causadas por mutaciones del DNA que dan lugar a la codificación de proteínas anómalas, en concreto enzimas o coenzimas, provocando un funcionamiento defectuoso de las células y órganos (1). Este término fue creado por el médico británico Archibald Garrod (1857-1936) para describir la alteración en las reacciones enzimáticas a principios del siglo XX. Los EIM abarcan un amplio grupo de enfermedades (Anexo 2) que, aunque individualmente se consideran raras (2), vistos de forma conjunta ocurren en 1 de cada 1500 nacimientos (3).

En vista de la necesidad de reunir a los nuevos EIM de forma estructurada, en los últimos años se han creado diferentes clasificaciones siendo la más reciente la Clasificación Internacional de Trastornos Metabólicos Hereditarios (ICIMD), la cual cuenta con el respaldo de las principales sociedades metabólicas de todo el mundo, en la que se incluyen 1450 trastornos (4). A su vez, dentro de los EIM del metabolismo de los aminoácidos se pueden subclasificar en base a una vía metabólica o un tipo de aminoácido. Un ejemplo de esta clasificación que me ha parecido muy completa es la realizada por la SSIEM (Tabla 1) (5).

**Tabla 1.** Clasificación de la SSIEM de los trastornos del metabolismo de los aminoácidos y péptidos.

<b>TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS Y PÉPTIDOS</b>
Trastornos del ciclo de la urea e hiperamonemias hereditarias
Acidurias orgánicas
Trastornos del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada no clasificadas como acidurias orgánicas
Trastornos del metabolismo de la fenilalanina o la tirosina
Trastornos del metabolismo de los aminoácidos azufrados
Trastornos del metabolismo de la histidina, el triptófano o la lisina
Trastornos del metabolismo de la serina, la glicina o el glicerato
Trastornos del metabolismo de la ornitina o la prolina
Trastornos del transporte de aminoácidos
Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos
Trastornos del ciclo gamma-glutamil
Otros trastornos del metabolismo de los péptidos

A lo largo de este trabajo nos centraremos en los EIM de la tirosina, comenzando por una breve explicación de la ruta catabólica, así como de las diferentes patologías que se dan según cual sea la deficiencia enzimática, para finalmente, focalizarnos en la tirosinemia hereditaria tipo I. Esta enfermedad metabólica constituye el objetivo principal de este TFG y se abordará de forma detallada en este trabajo.

## 4.2 Trastornos del metabolismo de la tirosina

### 4.2.1 Tirosina: estructura, síntesis y función

La tirosina es un aminoácido presente en las proteínas animales y en menor grado en las proteínas vegetales (6). Se caracteriza por ser un aminoácido aromático polar, que no presenta carga a pH 7 (7), y se puede considerar como semiesencial en humanos ya que lo podemos sintetizar a partir de la fenilalanina a través de una hidroxilación mediada por la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) (Figura 3) (6), obteniendo de esta forma un grupo hidroxilo (-OH) que es el responsable de la polaridad que presenta (7). También se obtiene mediante la hidrólisis de las proteínas de la dieta.

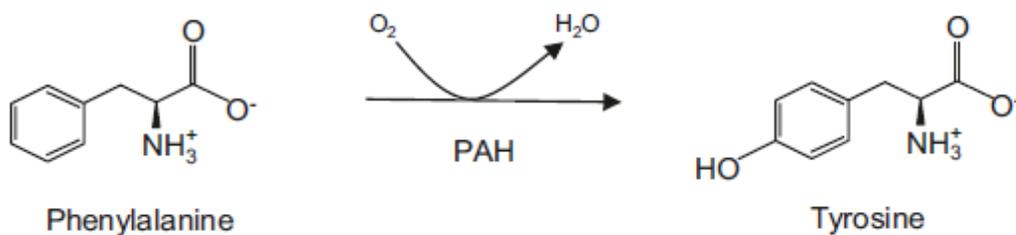
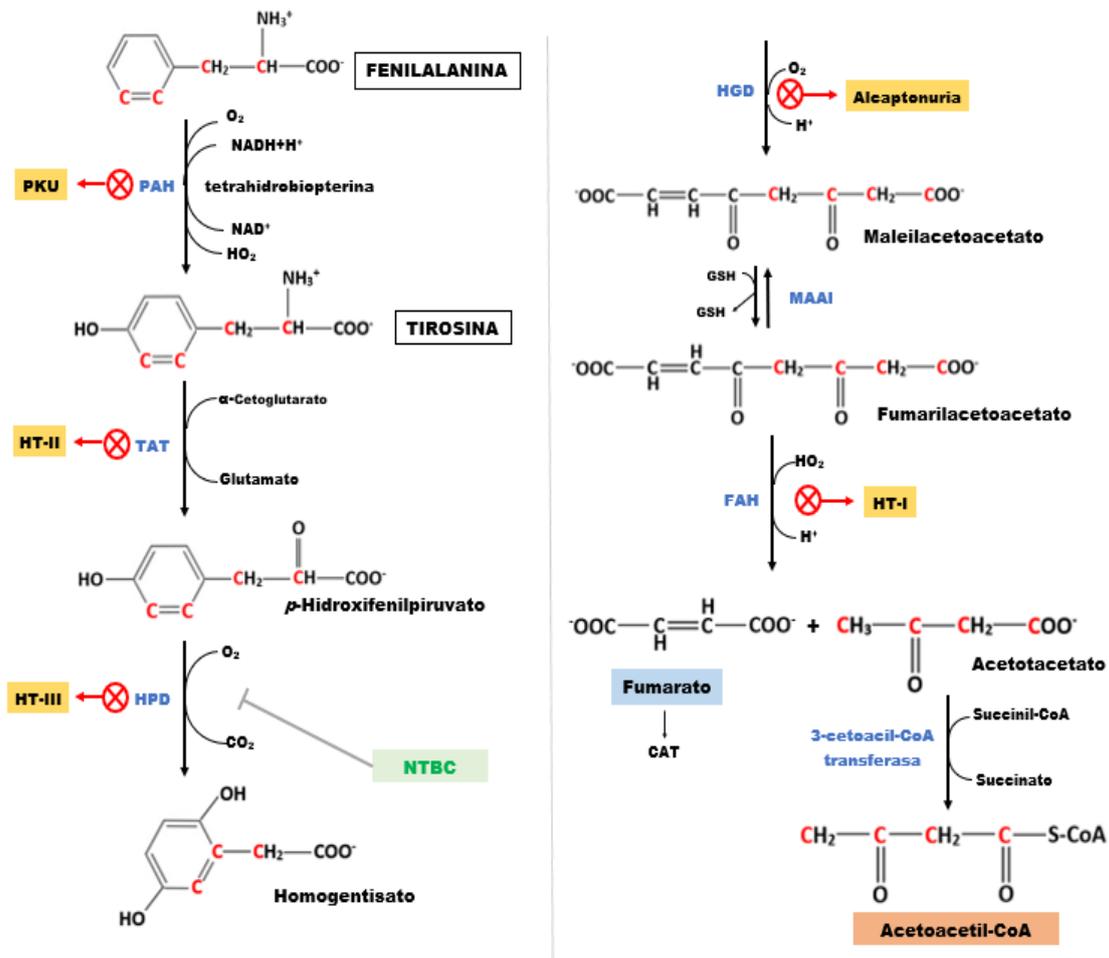


Figura 3. Paso de fenilalanina a tirosina catabolizado por la PAH (6).

La tirosina puede ser utilizada para la síntesis proteica, o como precursor de neurotransmisores y hormonas como epinefrina, melanina y tiroxina entre otras (6,8). Por otro lado, es considerado como un aminoácido gluconeogénico y cetogénico ya que su degradación en el citoplasma de los hepatocitos da como resultado fumarato y acetoacetato, siendo este último transformado en acetoacetyl-CoA por la enzima 3-cetoacetyl-CoA transferasa, el cual a su vez se transforma rápidamente en acetyl-CoA (6,8).

### 4.2.2 Rutas catabólicas de la fenilalanina y tirosina

Como se ha mencionado previamente, la tirosina se obtiene mediante la dieta o a través de la hidroxilación de la fenilalanina mediante la PAH (Figura 3). La deficiencia de esta enzima es la responsable de la fenilcetonuria (PKU), que es la causa más común de hiperfenilalaninemia. La PAH es una oxidasa de función mixta que cataliza de forma conjunta la hidroxilación de un sustrato por un átomo de oxígeno del O<sub>2</sub> y la reducción del otro átomo de oxígeno para dar lugar a H<sub>2</sub>O, en cuyo proceso requiere del cofactor tetrahidrobiopterina para transportar electrones desde el NADH al O<sub>2</sub>, oxidándose a dihidrobiopterina. Posteriormente, la dihidrobiopterina es reducida por el enzima dihidrobiopterina reductasa, en una reducción que requiere NADPH (8) (Figura 4).



**Figura 4.** Rutas catabólicas de la fenilalanina y tirosina. En color azul se muestran las enzimas en su forma abreviada, junto con su correspondiente EIM indicado con una X roja y su nombre abreviado. Los carbonos en color rojo son aquellos que son cedidos al acetyl-CoA. Adaptado de (8).

Se requieren cinco enzimas para catabolizar la tirosina hasta dar fumarato y acetoacetato (Tabla 2). En primer lugar, la tirosina es catabolizada por el enzima tirosina aminotransferasa (TAT) dando lugar a p-hidroxifenilpiruvato. En este paso, la TAT usa el  $\alpha$ -cetoglutarato como receptor del grupo amino dando lugar a glutamato. A continuación, el p-hidroxifenilpiruvato es transformado en homogentisato o ácido homogentísico (HGA) por el enzima p-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPD). El tercer paso consiste en una oxidación del homogentisato a maleilacetoacetato mediada por la homogentisato 1,2-dioxigenasa (HGD). Este producto se convierte en fumarilacetoacetato por acción de la maleilacetoacetato isomerasa (MAAI). Por último, actúa la fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH) sobre el fumarilacetoacetato para dar fumarato y acetoacetato. Este último, es transformado rápidamente en acetoacetyl-CoA por acción de la enzima 3-cetoacil-CoA transferasa (en la mitocondria) o acetoacetyl-CoA sintetasa (en el citosol), donde el succinil-CoA dona el grupo CoA pasando de esta forma a succinato (6) (Figura 4).

**Tabla 2.** Enzimas presentes en el catabolismo de la tirosina y el producto resultante.

ENZIMA	ABREV	PRODUCTO
Tirosina aminotransferasa	TAT	<i>p</i> -Hidroxifenilpiruvato
<i>p</i> -Hidroxifenilpiruvato dioxigenasa	HPD	Homogentisato
Homogentisato 1,2-dioxigenasa	HGD	Maleilacetoacetato
Maleilacetoacetato isomerasa o Glutación S-transferasa zeta ( $\zeta$ ) 1	MAAI	Fumarilacetoacetato
Fumarilacetoacetasa	FAH	Fumarato y acetoacetato

#### 4.2.3 Errores genéticos y enfermedades asociadas al metabolismo de la tirosina

Los errores innatos del metabolismo de la tirosina dan lugar a 6 tipos de patologías hereditarias: HT-2, HT-3, Alcaptonuria, Hawkinsinuria, Tirosinemia transitoria del recién nacido, y HT-1.

A continuación, se muestran los EIM asociados al metabolismo de la tirosina en el orden en el que aparece su respectiva enzima en la ruta catabólica (Tabla 3): [1] Tirosinemia hereditaria tipo 2 (HT-2), también conocido como Síndrome de Richner-Hanart (RHS; OMIM: 276600), tirosinemia oculocutánea o queratosis palmoplantar con distrofia corneal, es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones homocigotas en el gen que codifica TAT. La deficiencia de esta enzima provoca acumulación de tirosina en el organismo, observándose niveles elevados de tirosina y sus metabolitos *p*-hidroxifenilactato (PHPLA) y *p*-hidroxifenilacetato (PHPAA) en sangre y orina (9). Los pacientes con tirosinemia tipo II suelen desarrollar enfermedad corneal grave cuando los niveles de tirosina en plasma son superiores a 1000  $\mu\text{mol/L}$  (10). [2] Tirosinemia hereditaria tipo 3 (HT-3; OMIM 276710) es la forma más rara de tirosinemia, de hecho, aún no se conoce al completo la clínica de este trastorno. En este EIM, el gen que ha sufrido la mutación es aquel que codifica la enzima HPD, y se caracteriza por presentar niveles elevados de tirosina y un aumento de la excreción de metabolitos fenólicos como 4-hidroxifenilpiruvato (4-HPP), PHPLA e PHPAA en la orina. La afección neurológica es variable, comprendiendo el deterioro intelectual y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (11). [3] La Alcaptonuria (AKU; OMIM 203500) fue la primera enfermedad genética identificada, y se produce por la deficiencia de la enzima HGD. Esto conlleva la acumulación de homogentisato (HGA), el cual se expulsa a través de la orina y provoca un característico oscurecimiento de esta. El HGA que no es eliminado se va almacenando en el cuerpo, donde se polimeriza formando un compuesto ocrónico de color marrón oscuro. Los síntomas varían entre pacientes y aumentan con el tiempo debido a la acumulación de HGA, y no existe cura para este trastorno, únicamente cuidados paliativos (12). Por último, la [4] Tirosinemia hereditaria tipo 1 (HT-1), EIM que afecta a la enzima FAH y que se describe con detalle más adelante y en el que se centra este trabajo.

La Hawkinsinuria es un trastorno metabólico autosómico dominante causado por mutaciones específicas en el gen de la HPD que se caracteriza por la acumulación de 'hawkinsin' en el organismo, un aminoácido azufrado identificado como ácido acético (2-L-cisteína-S-il, 4-dihidroxiciclohex-5-en-1-il) (13).

La tirosinemia transitoria en el recién nacido es el resultado de la combinación de la inmadurez del enzima HPD principalmente, además de una relativa deficiencia de vitamina C y de una ingesta elevada de proteínas (14).

**Tabla 3.** Enfermedades asociadas con la ruta de la degradación de la tirosina (6).

ENZIMA	PATOLOGÍA	INCIDENCIA	[TIROSINA] PLASMA $\mu\text{mol/L}$	SÍNTOMAS
TAT	HT-2	Rara	370 – 3300	Queratosis, queratitis, erupciones corneales, retraso mental
HPD	HT-3	Muy rara	355 – 640	Retraso mental, ataxia
	Hawkinsinuria	Muy rara	196	Acidosis metabólica, retraso en el crecimiento
	Tirosinemia transitoria del recién nacido	30 – 50% de los bebés prematuros, transitoria	Hasta 2000	Asintomático
HGD	Alcaptonuria	Frecuente	-	Artritis, ocronosis, orina oscura
FAH	HT-1	Rara a frecuente	400 - 800	Disfunción del hígado y riñón

### 4.3 Tirosinemia hereditaria tipo I

La tirosinemia hereditaria tipo 1 (HT-1; OMIM 276700), también llamada tirosinemia hepatorenal, es un error congénito del metabolismo de la tirosina causado por una deficiencia hereditaria autosómica recesiva de la enzima fumarilacetoacetato hidrolasa FAH (15). FAH es la última enzima de la vía de la degradación de la tirosina (Figura 4), no requiere ningún cofactor para su funcionamiento, y se expresa en el hígado y riñón. La deficiencia de esta enzima conduce a una acumulación de tirosina y de productos metabólicos altamente tóxicos como fumarilacetoacetato (FAA), maleilacetoacetato (MAA), succinilacetoacetato (SAA) y su derivado la succinilacetona (SA) (16), siendo este último patognomónico de la enfermedad. La toxicidad de estos metabolitos puede afectar a varios órganos, principalmente el hígado, los riñones y el sistema neurológico de forma progresiva (17). HT-1 es una enfermedad potencialmente letal si no se diagnostica y trata eficazmente. Se han descrito formas agudas (que se presentan antes de los seis meses de edad), subagudas (que se presentan entre los seis y los 12 meses) y crónicas (que se presentan después de un año) (16). Los individuos con la forma más aguda presentan insuficiencia hepática grave semanas después del nacimiento, mientras que los pacientes con la forma crónica pueden presentar raquitismo hipofosfatémico, cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC) (18).

#### 4.3.1 Historia de la enfermedad e incidencia

A principios de la década de 1950 Edwards y Knox describieron la vía del catabolismo de la tirosina. En 1957 Sakai y Kitagawa reportaron el primer caso de HT-1 en un paciente japonés de dos meses (19), aunque no fue denominada con este nombre hasta mediados de la década de 1960. Más adelante se demostró que estaba provocada por la deficiencia de FAH, la última enzima de la vía catabólica de la tirosina. La primera mutación notificada del gen FAH fue c.47A>T (p. Asn16Ile) en un paciente francocanadiense. (19). Inicialmente el tratamiento consistía en una dieta baja en proteínas, que resultaba ser ineficaz, seguido de un trasplante hepático. La prevalencia de HT-1 en SLSJ llegó a 1/1042 nacimientos en 1971, pero se redujo a 1/1846 nacimientos en 1986 probablemente debido a la implementación de un programa de

detección de HT-1 en 1970 realizado por la Red de Medicina Genética de Quebec (19). En 1992 aparece la nitisinona (NTBC), un medicamento que actúa sobre la enzima HPD que, junto con el tratamiento dietético bajo en fenilalanina y tirosina, ha mejorado el tratamiento de esta patología permitiendo a aquellas personas que padecen esta enfermedad llegar a la edad adulta por primera vez en la historia. Es en el año 2002 cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU autoriza el uso de nitisinona, y en el 2005 es autorizada en Europa por la Agencia Europea del Medicamento. Antes de la aparición de NTBC, con la restricción dietética como tratamiento solo el 29% de los pacientes con síntomas antes de los dos meses sobrevivían a los 2 años de edad (20), siendo el tratamiento de elección el trasplante hepático.

Tabla 4. Incidencia de la HT-1

ZONA	INCIDENCIA
MUNDIAL	1/100.000 – 120.000 (6,18)
CANADÁ	
Québec	1/20.000 (10)
Saguenay-Lac-St. Jean	1/1846 (6)
FINLANDIA	1/60.000 (21)
Ostrobotnia	1/5.000 (6)
NORUEGA	1/74.800 (10)
REINO UNIDO	1/100.000 (22)
ESPAÑA	
Madrid	1/197.607 (23)
EUROPA CENTRAL	1/125.000 (24)

La incidencia estimada de HT-1 es baja con 1 por cada 100.000 nacidos vivos afectados, pero se ve influenciada por factores relacionados con la consanguinidad y origen étnico, siendo mayor en algunas zonas geográficas (debido a efectos fundadores) como en la población de Saguenay-Lac-St. Jean de Quebec (SLSJ), en Canadá, donde 1 de cada 1846 niños sufren HT-1 y 1 de cada 20 tienen genes portadores. Otra zona con una elevada incidencia de HT-1 es la región de Ostrobotnia, en Finlandia donde se ven afectados 1/5000 individuos, mientras que la incidencia de HT-1 en Finlandia es de 1/60.000 (21) (Tabla 4).

### 4.3.2 Genética

HT-1 está causada por una mutación homocigota en el gen que codifica FAH, el cual se ubica en el brazo largo del cromosoma 15 (15q23-q25) (25), abarca de 30 a 35 kb de DNA y consta de 14 exones (19). Esta enzima, expresada principalmente en el hígado y riñón, es un

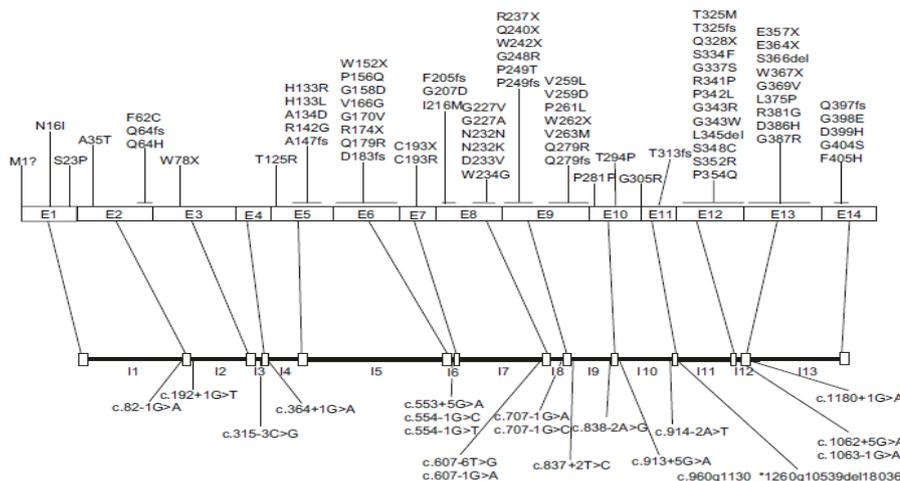


Figura 5. Representación esquemática de la ubicación de 98 mutaciones identificadas en el gen FAH. E: exón; I: intrón (26)

dímero compuesta por 420 aminoácidos, de 46,3 KDa, y no requiere ningún cofactor para su funcionamiento (26,14).

Aunque se han identificado más de 100 mutaciones en el gen FAH responsables de HT-1 (Figura 5), la mayoría de los casos identificados clínicamente se deben a unas pocas de estas mutaciones (10) (Tabla 5). La mutación genética más frecuente en todo el mundo es c.1062+5G>A (IVS12+5G>A), representando alrededor del 33% de todos los alelos que causan HT-1.

*Tabla 5. Principales mutaciones del gen FAH (10)*

POBLACIÓN	MUTACIÓN	% DEL TOTAL DE LOS CASOS
Canadá		90%
Norte de Europa	c.1062+5G>A (IVS12+5G>A)	46%
Finlandia	c.786G>A, p.Trp262X	88%
Sur de Europa	c.554-1G>T (IVS6-1G>T)	64%
Noruega		58%
Pakistán	c.192G>T (p.Gln64His)	92%
Turquía	c.698A>T (p.Asp233Val)	94%
Judíos Ashkenazí	c.782C>T (p.Pro261Leu)	-

Esta misma mutación es la predominante en la población de SLSJ en la provincia de Québec, donde representa más o menos el 90% de todos los alelos que causan esta enfermedad (19). En la región de Ostrobotnia (Finlandia), la mutación c.786G>A, pTrp262X representa en torno al 88% de todos los alelos HT-1 informados en esta zona. De hecho, 40 de los 46 alelos c.786G>A han sido comunicados en este país (19). En España la más prevalente es la mutación IVS6-1 G>T (c.554-1G>T), la cual se halla en el 60 % de los alelos en la población mediterránea (14).

#### 4.3.3 Fisiopatología y manifestaciones clínicas

El FAA es el sustrato natural de FAH, pero esta enzima también usa SAA como sustrato, aunque todavía no se ha determinado el proceso por el cual se da la reducción de FAA a SAA. Lo que sí está claro es que tanto FAA como SAA se acumulan en la deficiencia de FAH. FAA resulta altamente electrófilo además de actuar como un agente alquilante potente, causando daño oxidativo a las células que lo generan al reaccionar con los grupos sulfhidrilo del glutatión y de las proteínas. El FAA afecta directamente aquellas células en las que se produce, es decir, los hepatocitos y los túbulos renales proximales. Al ser un compuesto muy reactivo, prácticamente no se encuentra en el líquido corporal de los pacientes con HT-1, por lo que SAA y SA son los principales metabolitos de diagnóstico de HT-1. Las complicaciones clínicas asociadas con la deficiencia de FAH se previenen (en casos presintomáticos) o mejoran cuando los pacientes con HT-1 reciben un tratamiento eficaz que reduce estos metabolitos (10).

En la bibliografía consultada, hay autores que hablan de dos formas de presentación de la HT-1 en función de cómo se manifieste a lo largo del primer año de vida. Se denomina HT-1a cuando tiene un comienzo agudo, con fallo hepatorenal y un rápido deterioro, y HT-1b cuando se da un inicio crónico (> 6 meses) con disfunción renal, cirrosis y CHC (27). Los síntomas clínicos (Tabla 6) empiezan comúnmente antes de los 2 años, y la mayor parte de los niños ya muestran signos de insuficiencia hepática aguda e insuficiencia renal semanas después del nacimiento o antes de los 6 meses de edad (10,18). Todos los niños con HT-1 tienen un elevado riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC), que también puede ser la primera manifestación

clínica reconocida (10). Las manifestaciones de la enfermedad hepática aguda incluyen función sintética anormal con coagulopatía, hipoglucemia (debido a la disfunción hepática, o hiperinsulinismo) y/o transaminasas elevadas, y puede progresar a falla multiorgánica (10). Por otro lado, la insuficiencia hepática crónica debuta más tarde, produciéndose una lesión progresiva que evoluciona hacia una cirrosis. También se produce raquitismo hipofosfatémico, así como CHC (18).

**Tabla 6.** Síntomas clínicos y alteraciones bioquímicas en la HT-1 (28)

SÍNTOMAS	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vómitos</li> <li>▪ Problemas de crecimiento</li> <li>▪ Irritabilidad</li> <li>▪ Letargia</li> <li>▪ Hepatomegalia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ictericia</li> <li>▪ Ascitis</li> <li>▪ Tendencia al sangrado</li> <li>▪ Nefromegalia</li> </ul>
BIOQUÍMICA	
Plasma	Orina
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipertirosinemia</li> <li>▪ Hipermetioninemia</li> <li>▪ Aumento de SA</li> <li>▪ Hiperbilirrubinemia</li> <li>▪ Hipoglucemia</li> <li>▪ Hipoprotrombinemia</li> <li>▪ Hipofosfatemia</li> <li>▪ Factores de coagulación alterados</li> <li>▪ Transaminasas elevadas</li> <li>▪ Aumento de <math>\alpha</math>-fetoproteína</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tirosiluria</li> <li>▪ Aumento de SA</li> <li>▪ Aumento de ácido <math>\delta</math>-aminolevulínico</li> <li>▪ Síndrome de Fanconi</li> <li>▪ Hiperaminoaciduria</li> <li>▪ Fosfaturia</li> </ul>
PATOLOGÍA	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Raquitismo</li> <li>▪ Síndrome porfiria-<i>like</i></li> <li>▪ Crisis neurológicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cirrosis</li> <li>▪ Carcinoma hepatocelular</li> </ul>

La SA acumulada se relaciona con los efectos renales y neurológicos (síndrome tubular renal de Fanconi, crisis porfírica-*like*) e interfiere en la actividad de la porfobilinógeno sintasa (PBG-5), produciendo la disminución de la actividad de la enzima  $\delta$ -aminolevulínico deshidratasa ( $\delta$ -ALAD) en el hígado y las células sanguíneas circulantes, lo que conlleva un descenso de la síntesis del grupo hemo y un aumento del ácido  $\delta$ -aminolevulínico ( $\delta$ -ALA) (Figura 6).

Los niveles elevados de ácido  $\delta$ -aminolevulínico se asocian con las crisis neurológicas (crisis porfiria-*like*) observadas en la HT-1 no tratada. Los efectos neurológicos incluyen posturas hipertónicas parecidas a opistótonos, dolor severo en la piernas, hipertensión y debilidad muscular. Algunas crisis pueden causar también parálisis, llegando a precisar ventilación mecánica si se ve implicado el diafragma, y meses de rehabilitación si se ven afectados también los miembros inferiores (10,29).

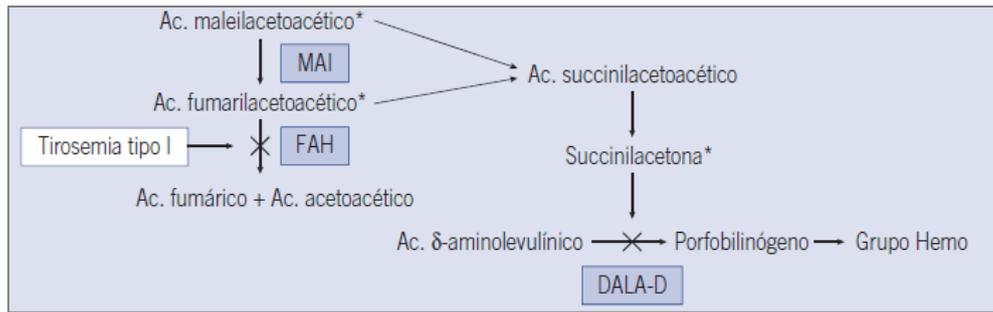


Figura 6. Efecto de la SA acumulada en HT-1 (14)

Por otra parte, se cree que la acumulación de FAA está directamente asociada con el daño hepático y renal (10,28). La disfunción tubular proximal es la alteración renal más frecuente, que en ocasiones conlleva a la aparición de enfermedad renal crónica, produce retraso en el crecimiento con raquitismo hipofosfatémico y acidosis tubular renal (10).

Las complicaciones oftalmológicas no se pueden considerar un evento clínico producido directamente por la HT-1, pero cuando se inicia su tratamiento con NTBC se produce un aumento de la tirosina en sangre, que conduce a problemas en la córnea. La hipótesis actual es que la tirosina cristaliza en las células epiteliales de la córnea, alterando los lisosomas y desencadenando una respuesta inflamatoria. Los signos y síntomas iniciales incluyen lagrimeo, fotofobia, enrojecimiento y dolor (10).

Otros problemas que se presentan a largo plazo son los déficits neurocognitivos, como un coeficiente intelectual (CI) más bajo, deterioro de la función ejecutiva, las habilidades motoras y la cognición social. Actualmente, se desconocen los mecanismos fisiopatológicos que provocan estas alteraciones (20). Las hipótesis propuestas hasta ahora son: [1] la enfermedad en sí misma, [2] el tratamiento con NTBC, [3] la toxicidad de las altas concentraciones de tirosina, o que estas cambian el metabolismo de los neurotransmisores, [4] las altas concentraciones de tirosina en plasma compiten con la captación de otros aminoácidos, por lo que alteran la síntesis de neurotransmisores provocada por un descenso de la entrada de triptófano al cerebro, y [5] niveles plasmáticos y cerebrales de fenilalanina bajos (15).

#### 4.3.4 Diagnóstico

La HT-1 es una enfermedad potencialmente mortal si no se diagnostica de forma temprana y se realiza un adecuado tratamiento. Los avances en el diagnóstico, así como terapéuticos han mejorado notablemente el pronóstico de estos pacientes.

Los programas de cribado neonatal (PCN) permiten la detección de esta patología, aun cuando el recién nacido es asintomático. Esto es de vital importancia, ya que se sabe que un diagnóstico precoz e inicio de la terapia con NTBC y una dieta restringida en fenilalanina y tirosina en los primeros meses de vida puede reducir la mortalidad y la morbilidad, previniendo el desarrollo de insuficiencia hepática y renal, evitando de esta forma la necesidad de trasplante hepático, así como el posible daño neurológico (20). El diagnóstico temprano mediante un PCN para HT-1 y el inicio rápido de la terapia proporcionan los resultados más favorables para los pacientes (10).

En el documento elaborado por el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España "Actividad de los programas de cribado neonatal en España. Revisión desde sus inicios hasta

2016” se define los PCN como “una actividad esencial de salud pública en el contexto de la medicina preventiva, cuyo objetivo es la identificación precoz de determinados estados genéticos, endocrinos o metabólicos, mediante el uso de pruebas que puedan ser aplicadas a toda la población de recién nacidos” (30).

A partir de la década de 1990 se introdujo la técnica de espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en los PCN que permitió la aplicación de éste a un abanico más extenso de enfermedades metabólicas. MS/MS permite medir varios analitos sobre la misma muestra de sangre en papel, y en un tiempo mínimo, por lo que con la introducción de esta tecnología el sistema de extracción fue modificado, pasando a tomar una sola muestra obtenida a las 48-72 horas (30). Hasta entonces, la HT1 se diagnosticaba mediante un cribado selectivo tras una sospecha clínica y/o bioquímica (24). El Colegio Estadounidense de Genética Médica y Genómica (ACMG) incluyó la HT-1 en la lista de enfermedades para las cuales todos los recién nacidos en Estados Unidos deben ser examinados (10), sin embargo, no está incluida en el PCN de todos los países de Europa, lo cual puede tener un impacto significativo al momento del diagnóstico, el inicio del tratamiento y los efectos a largo plazo. A día de hoy HT1 entra dentro del PCN en zonas de Austria, Bélgica, Dinamarca, Hungría, Países Bajos, Polonia, Portugal y España (24).

En la actualidad, España cuenta con 15 laboratorios de cribado neonatal (Anexo 3). Gracias a la implantación de MS/MS aumentó la diversidad de enfermedades cribadas en las Comunidades Autónomas (CCAA), y desde el 2014 el Ministerio de Sanidad mediante la Orden 2065/2014 de 31 de octubre, estableció 7 enfermedades que debían incluirse dentro de todos los PCN (Anexo 3). Entre ellas no se encuentra la HT-1, la cual entra dentro de la cartera complementaria de detección de otras enfermedades en algunas CCAA. A pesar de que la SA en sangre ha demostrado ser un parámetro sensible y específico en el PCN, actualmente no se usa como principal parámetro en todos los países que cuentan con este tipo de programas. En algunos de ellos se usa el nivel de tirosina en sangre como prueba para diagnosticar HT-1. Las publicaciones más recientes concluyen que la SA debe ser el parámetro a escoger para diagnosticar HT-1 (10,24), de hecho, se utiliza como marcador primario en el PCN de Quebec (Canadá), y el ACMG también recomienda que se use como marcador principal. A día de hoy, la mayoría de los estados de EEUU y las provincias de Canadá miden la SA en sangre para detectar pacientes con HT-1 a través de su PCN, independientemente de que se haya medido el nivel de tirosina en sangre (10).

**Tabla 7.** Situaciones que provocan elevados niveles de tirosina en sangre

<b>Hipertirosinemia benigna del recién nacido</b>
<b>Bebés prematuros</b>
<b>Bebés enfermos con nutrición parenteral total</b>
<b>Síndrome de agotamiento mitocondrial</b>
<b>Enfermedades hepáticas metabólicas o no metabólicas (incluido HT-2 y HT-3)</b>

La tirosina no es un marcador sensible ni específico para HT-1, dando como resultado algunos falsos positivos y falsos negativos. Esto es debido a que habitualmente, los niveles de tirosina son elevados a causa una hipertirosinemia benigna transitoria en el recién nacido (Tabla 7), y, por otro lado, muchos bebés con HT-1 no presentan niveles elevados de tirosina

en sangre antes de las 48 horas de vida, momento en el cual se realiza la extracción de sangre para el cribado (10). Otro motivo por el que se piensa que la tirosina da falsos positivos y falsos negativos es porque participa en varias rutas catabólicas y anabólicas (24).

Si una vez realizado el cribado aparecen niveles de SA y/o tirosina elevados, el recién nacido debe ser remitido al centro metabólico de referencia para ser visto lo antes posible, donde en caso de ser positivo se realiza el diagnóstico definitivo, el tratamiento y el seguimiento. Se deben realizar pruebas clínicas y de laboratorio, siendo la primera y más importante el nivel de SA en sangre u orina en una nueva muestra (10) (Figura 7).

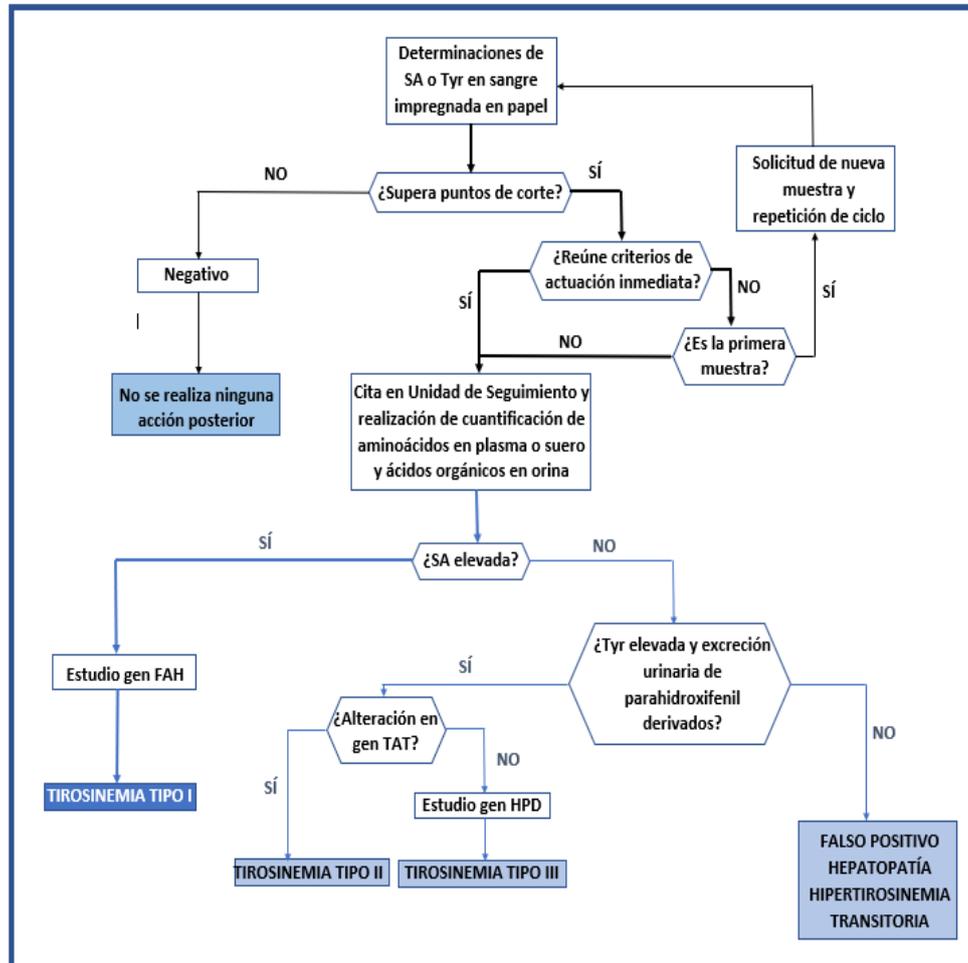


Figura 7. Algoritmo diagnóstico de HT-1 (31)

Las pruebas bioquímicas habituales para confirmar el diagnóstico cuando existe una alta sospecha de HT-1 son:

- Evaluar los aminoácidos plasmáticos (AAP)
- Realiza pruebas de función hepática:
  - Tiempo de protrombina (TP)
  - Índice internacional normalizado (INR)
  - Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT)
  - $\alpha$ -fetoproteína (AFP)
  - Niveles de aspartato transaminasa y/o alanina transaminasa
- Evaluar ácidos orgánicos en la orina

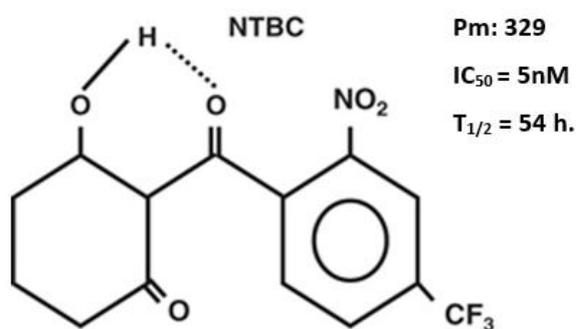
Los AAP ayudarán a distinguir la HT-2 y HT-3 de la HT-1 en los casos en que el recién nacido sea detectado por niveles elevados de tirosina, pero no tiene SA detectable. Es importante tener en cuenta que es obligatorio certificar que los niveles plasmáticos de SA se encuentran dentro del rango normal antes de afirmar que un niño es negativo para HT-1 (10).

En la guía más reciente publicada en EE.UU. y Canadá sobre el diagnóstico y tratamiento de la HT-1 realizada en 2017 por Chinsky y col. (10), se recomienda hacer pruebas moleculares para la codificación de FAH para confirmar la HT-1, e iniciar la terapia dietética y el tratamiento con NTBC de inmediato, sin esperar a recibir los resultados. Se suele recurrir directamente al estudio genético si hay alta sospecha clínica y bioquímica, teniendo presente que en España la mutación más prevalente es la IVS6-1 G>T (28). También se propone que los hermanos sean examinados cuanto antes para detectar la presencia de SA para que, en caso de estar afectado, también se pueda iniciar el tratamiento.

#### 4.3.5 Manejo y tratamiento de la enfermedad

La nitisinona y la restricción dietética de tirosina y fenilalanina forman en conjunto el tratamiento de referencia para la HT-1, que, sumado a los PCN, han cambiado por completo el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad, aumentando su esperanza de vida y la calidad de esta. Esto se observa en el hecho de que a día de hoy estos pacientes logran llegar a la edad adulta, algo muy complicado antes de la aparición de NTBC.

##### 4.3.5.1 Tratamiento farmacológico



**Figura 8.** Figura 5. 2-[2-nitro-4-trifluorometilbenzoil]-1,3-ciclohexanodiona (NTBC o nitisinona). Pm: peso molecular; IC<sub>50</sub>: concentración molar de NTBC que inhibirá el 50% de la actividad de la HPD; T<sub>1/2</sub>: vida media de la concentración de NTBC en el plasma de adultos jóvenes sanos (10).

La nitisinona o NTBC [2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona] (Figura 8) es una tricetona con actividad herbicida que actúa como un inhibidor enzimático competitivo de la HPD, segunda enzima de la vía catabólica de la tirosina (Figura 4) (20). Al bloquear HPD, NTBC impide la formación de intermediarios tóxicos como MAA FAA y SA como consecuencia del defecto enzimático primario que se da en FAH.

En 1992 Sven Lindstedt identificó la viabilidad de NTBC para el tratamiento de HT-1 (10). Lindstedt observó que las anomalías bioquímicas mejoraban con NTBC, incluyendo la disminución de SA en sangre y orina, mejora de la actividad de la PBG-5 en los eritrocitos y mostrando concentraciones más bajas de δ-ALA en orina. El resultado fue una mejora de los síntomas clínicos que provenían de dichas anomalías, como insuficiencia hepática y disfunción renal (15). En enero de 2002, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA) autorizó el uso de nitisinona, y en el 2005 la Agencia Europea del Medicamento la autoriza en Europa (20). Actualmente el NTBC es distribuido por Sobi en forma de cápsulas de 2, 5 y 10 mg (Orfadin®) (32).

NTBC se usa con el objetivo de disminuir los metabolitos tóxicos originados en la HT-1, principalmente SA, ya que es el metabolito que actúa como biomarcador patognómico de esta enfermedad (20). Por ello, a la hora de administrarlo se busca la dosis necesaria para eliminar por completo la detección de SA en plasma y orina, así como normalizar la función hepática y renal. Con el uso de NTBC cabe esperar que SA sea eliminada o se mantenga dentro de niveles normales, y el hecho de que se mantenga así durante toda la vida evidencia el cumplimiento de la terapia. Por otra parte, el control cuidadoso de los niveles sanguíneos de nitisinona puede ayudar a determinar la dosis individual óptima para la edad, pero se desconoce un rango terapéutico que esté basado en la evidencia que inhiba de la producción de SA (20).

Actualmente, la recomendación en Europa, EE. UU. y Canadá es tratar a los pacientes con 1 mg/kg/día (10,15,20), si bien la dosis administrada depende de la edad y la clínica que presente, así como los valores que presenten los parámetros indicativos del seguimiento de esta terapia. Por ello, existen también algunas recomendaciones para iniciar el tratamiento con 2 mg/kg/día en caso de insuficiencia hepática aguda, y, por el contrario, en pacientes crónicos estables a veces se administra en dosis muy bajas, cerca de 0,36 - 0,6 mg/Kg/día (15).

Cabe mencionar que, según la FDA, la dosis inicial de 1 mg/kg/día debe ser administrada dividida en dos dosis (10). Sin embargo, hay informes que proponen la toma de una sola dosis diaria (15,20), ya que la concentración en sangre tiende a ser estable durante al menos 24h al tener una larga vida media (54h en adultos aprox.), aunque esta práctica se realiza principalmente en niños mayores debido a que los parámetros farmacocinéticos en los bebés no están bien establecidos (32). Además, también existen informes que se muestran a favor de administrar NTBC dos veces al día para prevenir la elevación de SA en sangre (15). En cualquier caso, se debe tener en cuenta que no se conoce el momento óptimo para la toma de muestras de sangre y puede depender del momento de la administración de NTBC.

Chinsky y col. (10), recomiendan iniciar NTBC con 1 mg/Kg/día. Además, debe dividirse en dos dosis diarias durante el primer año de vida, y a partir de dicho periodo se puede considerar la administración de una sola dosis diaria. El objetivo del tratamiento es usar la dosis mínima de NTBC para lograr una concentración en sangre de 40 – 60  $\mu\text{mol/L}$  y/o un nivel de SA en sangre dentro del rango normal del laboratorio de referencia.

Según van Ginkel y col. (15), la dosis de NTBC se puede optimizar en función de varios parámetros (Tabla 8).

**Tabla 8.** *Parámetros útiles en la optimización de la dosis de NTBC (15)*

Dosis ajustada individualmente a mg/ Kg de peso corporal <sup>1</sup>
Actividad de la porfobilinógeno sintasa en los eritrocitos
Concentraciones plasmáticas de 5-ALA
Concentraciones de NTBC en plasma o sangre
Concentraciones de SA en orina, plasma o sangre <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Se recomienda entre 30 – 60  $\mu\text{mol/L}$ . Aún se requieren más estudios (10,15).

<sup>2</sup> 2  $\mu\text{g/L}$ . Aún se requieren más estudios (15).

Las recomendaciones para las concentraciones óptimas de NTBC son difíciles de establecer debido a las grandes variaciones inter e intrasujeto que se observan, además de la falta de estandarización de los ensayos de NTBC. Tanto Chinsky y col. (10) como van Ginkel y col. (15) refieren concentraciones óptimas de NTBC en sangre de 40 – 60  $\mu\text{mol/L}$  y 30 – 60  $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente, aunque en la bibliografía se hace referencia a concentraciones que oscilan entre 20 – 150  $\mu\text{mol/L}$  (15).

En un estudio llevado a cabo en Québec por Álvarez y col. (32) también usaron el nivel de NTBC en plasma para ajustar la prescripción, teniendo como objetivo niveles > 50  $\mu\text{mol/L}$ , e indican que esa concentración produce una eliminación máxima de los niveles de SA.

Recientemente, Spiekerkoetter y col. (20) han publicado datos obtenidos tras analizar una cohorte de 315 pacientes con HT-1 de diferentes centros europeos y un seguimiento durante 15 años. Este estudio indica, al igual que van Ginkel y col. (15) y Chinsky y col. (10) que el seguimiento de la concentración de NTBC en sangre ayudaría a encontrar la dosis individual óptima ajustada a la edad, pero que aún es necesario realizar más estudios para determinarlo. Además, Spiekerkoetter y col. (20) indican que la dosis media diaria de NTBC basada en el peso corporal disminuyó con el tiempo, siendo mayor en los lactantes (1-20 mg/Kg/día en pacientes  $\geq 28$  días a < 2 años), y más bajo en adultos (0,79 mg/Kg/día en pacientes  $\geq 18$  años).

Respecto a la SA, una concentración detectable o aumentada en sangre u orina se considera un marcador sensible indicativo de un tratamiento subóptimo de NTBC, lo cual requiere un reajuste del tratamiento (15). Chinsky y col. (10) recomiendan prescribir la dosis más baja de NTBC que elimine por completo la SA en orina y/o plasma, usando el valor de SA relevante para el laboratorio de referencia. En cuanto a este aspecto, Spiekerkoetter y col. (20) consideran como relevantes niveles de SA superiores a 2  $\mu\text{mol/L}$  en sangre, pero aún se necesitan más estudios para definir la concentración relevante de SA.

Álvarez y col. (32) detallan de manera precisa la manera de proceder con la primera dosis de NTBC en recién nacidos. Esta primera dosis se administra en forma de una cápsula de 2 mg, abierta y mezclada en un volumen pequeño de 2 – 3 mL de fórmula. Se puede aplicar de forma oral mediante el uso de una jeringa. Sabiendo que la dosis más pequeña comercializada de NTBC es de 2 mg, la dosis inicial será el múltiplo más pequeño de 2 mg que proporcionará una dosis  $\geq 1$  mg/Kg/día y  $\leq 2$  mg/Kg/día. Por ejemplo, un bebé de 3,5 Kg recibirá una dosis inicial de 4 mg/día dividido en dos dosis de 2 mg, mientras que un bebé de 4,2 Kg recibirá 6 mg/día en total, dividido en dos dosis (4 mg por la mañana y 2 mg por la noche). Estas indicaciones solo sirven como una guía de inicial, después debe ajustarse la dosis en base a la respuesta individual de cada paciente.

Una vez iniciada la terapia con NTBC se observa una rápida recuperación de la función hepática, aunque alrededor del 10 % de los pacientes con insuficiencia hepática aguda no responden al tratamiento. En la mayoría de los pacientes, la coagulopatía se resuelve rápidamente, la actividad de la porfobilinógeno sintasa regresa a niveles normales en un mes, la excreción de 5-ALA en la orina habitualmente se normaliza y las concentraciones de SA en sangre y orina disminuyen del todo pasados unos días o meses, respectivamente. La AFP, el marcador bioquímico de HCC en TT1, se reduce progresivamente durante algunos meses a valores normales. El riesgo de CHC disminuye de manera significativa y se estima en alrededor del 1% si el tratamiento con NTBC se inicia temprano. Aun así, cuando el tratamiento con NTBC se inicia tarde debido a un diagnóstico tardío los pacientes con HT-1 tratados con NTBC presentan riesgo de CHC (15,20).

La rápida disminución de SA provoca un aumento de la actividad de la porfobilinógeno sintasa y, por tanto, la de 5-ALA vuelve a concentraciones normales, la cual, como ya se ha mencionado se piensa que es responsable de las crisis neurológicas o del llamado síndrome porfiria-*like*. Como resultado, los síntomas neurológicos desaparecen por completo después del inicio del tratamiento con NTBC (15).

Iniciando el tratamiento en los primeros 28 días de vida, NTBC evitó los síntomas agudos y las complicaciones a largo plazo, reduciendo la necesidad de un trasplante de hígado. No obstante, el inicio tardío del tratamiento no puede rectificar todo el daño hepático, y el riesgo aumentado de CHC se mantiene (20). Por ello, es obligatoria la vigilancia de estas complicaciones hepáticas a lo largo de toda la vida (10).

En general, NTBC muestra una gran seguridad y eficacia como tratamiento a largo plazo, hecho respaldado principalmente por los resultados mostrados por Spiekerkoetter y col. (20). Estos, muestran una baja incidencia a largo plazo de eventos adversos hepáticos, renales, oftálmicos, hematológicos y cognitivos o del desarrollo observado en estudios con una duración de seguimiento más corta, confirmando la seguridad del uso a largo plazo de NTBC, así como su eficacia. Los problemas hepáticos potencialmente mortales se previnieron cuando el tratamiento se inició de manera precoz, es decir, en los primeros 28 días de vida. Estos pacientes no tuvieron muertes ni trasplantes de hígado en los 15 años de seguimiento, mientras que estos problemas se dieron en el 13 % de los pacientes que comenzaron el tratamiento con NTBC después de los primeros 28 días de vida (20). Estos resultados ponen de manifiesto que incluir HT-1 en los PCN juega un papel crucial en la evolución de esta enfermedad.

Tras el tratamiento con NTBC, Spiekerkoetter y col. (20) notificaron trombocitopenia y leucopenia como acontecimientos adversos más relevantes. Van Ginkel y col. (15) coinciden en que los efectos adversos que aparecen con mayor frecuencia son leucopenia, trombocitopenia o granulocitopenia, aunque todos ellos en menos del 10 % de los casos, y mencionan otros con muy poca frecuencia como prurito, dermatitis exfoliativa, erupción eritematosa, mioclonía o estreñimiento (< 1%).

Hay que tener en cuenta que la inhibición del catabolismo de la tirosina por parte de la nitisinona conduce a un aumento de los niveles de tirosina en plasma, lo que provoca la aparición de complicaciones oftalmológicas (conjuntivitis, opacidad de la córnea, queratitis, fotofobia y dolor ocular, ya que a concentraciones elevadas la tirosina puede cristalizar en el ojo) y dermatológicas (queratosis). A esto se le suma que los déficits en la función cognitiva, se relacionan también con los niveles altos de tirosina o bajos de fenilalanina en sangre. Por ello, la terapia con NTBC debe ir acompañada de una dieta baja en tirosina y fenilalanina para evitar estos efectos nocivos, aspecto que se trata en el siguiente apartado.

En definitiva, se necesita aún más investigación para concretar unas pautas de consenso uniforme a cerca de los niveles objetivo de SA y NTBC en sangre para todos los rangos de edad, ya que una monitorización estandarizada de estos dos parámetros tiene la capacidad de personalizar la terapia con NTBC. Por otro lado, en la mayor parte de la literatura se destaca la importancia del inicio temprano de este tratamiento en los pacientes con HT-1, ya que el riesgo de enfermedad hepática grave puede reducirse a menos del 1% si se comienza en los primeros 28 días de vida y se continúa sin interrupción.

Aunque existen muy pocos estudios de larga duración, el realizado por Spiekerkoetter y col. (20) aporta unos resultados muy esperanzadores en cuanto a la tolerancia a la medicación

y los efectos secundarios a largo plazo sobre el uso de NTBC, aunque se necesitan más datos de seguimiento a largo plazo sobre la seguridad a largo plazo de su uso, ya que a medida que los pacientes alcanzan una edad más avanzada, se requiere más información sobre otras etapas de la vida de especial importancia como puede ser el embarazo, como se verá más adelante.

#### 4.3.5.2 *Tratamiento nutricional: dieta y suplementos*

Como se ha comentado a lo largo de este trabajo, la terapia dietética forma parte del tratamiento de referencia actual en combinación con el tratamiento farmacológico con NTBC para la HT-1.

Respecto al tratamiento dietético para HT-1 se ha incluido información obtenida de la bibliografía consultada (artículos y libros), así como aquellas pautas de 'The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment' (33) y 'PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines' (34) que pueden ser útiles y servir de referencia para el manejo de la HT-1.

##### 4.3.5.2.1 *Objetivos*

Los principales objetivos del tratamiento dietético son:

- Mantener los niveles plasmáticos de tirosina y fenilalanina dentro de los rangos terapéuticos, mediante restricción dietética de proteínas naturales (PN), tirosina y fenilalanina (28).
- Garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados, y un estado nutricional correcto. Para ello hay que pautar una dieta que asegure una ingesta equilibrada de todos los nutrientes y energía.
- Reemplazar la PN que se restringe en la dieta con proteína libre de tirosina y fenilalanina, mediante el uso de sustitutos proteicos, que son mezclas o suplementos de aminoácidos exentos de fenilalanina y tirosina.

##### 4.3.5.2.2 *Tolerancia a la PN*

El manejo dietético de los EIM de las proteínas requiere limitar cuantitativamente el aporte proteico, buscando el techo de la tolerancia proteica individual, que será aquel que favorezca un adecuado crecimiento sin descompensaciones metabólicas, y que va a depender de la edad y velocidad de crecimiento. Esto en amarillo era para confirmar que estaba bien

Basándonos en la definición de tolerancia a la fenilalanina que se indica en la 'The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment' (33), se puede definir la tolerancia a la tirosina en pacientes con HT-1 como la cantidad de tirosina en mg/Kg peso corporal/día, que mantiene la concentración de tirosina en sangre dentro del rango terapéutico, definición semejante a la que dan Yilmaz y col. (22). De igual forma, la tolerancia a la PN también se expresa normalmente en g/Kg peso corporal/día.

Actualmente no hay un consenso respecto a los rangos terapéuticos de tirosina y fenilalanina en sangre. Debido al bloqueo metabólico que produce NTBC, la concentración de tirosina está constantemente por encima del rango de referencia normal (30 – 120  $\mu\text{mol/L}$ ), y se

busca mantenerlo por debajo de los niveles relacionados con la aparición de complicaciones oculares (22). En la bibliografía consultada, el rango recomendado de concentración de tirosina en sangre para evitar la aparición de estas complicaciones es de 200 – 400  $\mu\text{mol/L}$  (22,25,27,32), aunque hay publicaciones que proponen un rango de 200 – 600  $\mu\text{mol/L}$  (10,15), e incluso hasta 800  $\mu\text{mol/L}$  (35). A pesar de la restricción dietética, los problemas oculares siguen apareciendo en el 5-10 % de los pacientes (15).

En la HT-1 se debe restringir la ingesta de fenilalanina ya que se sabe que hasta un 75% de esta se hidroxila a tirosina (10). No obstante, hay que prestar atención a que los niveles no caigan por debajo del rango normal, ya que unos niveles bajos de fenilalanina pueden provocar déficit neurológico, problemas de conducta y un crecimiento deficiente (22). De nuevo, encontramos que no existe un consenso claro sobre el rango terapéutico en el que se deben encontrar los niveles de fenilalanina. El rango propuesto oscila entre 30 – 70  $\mu\text{mol/L}$  (14,22,27,28), incluso 20  $\mu\text{mol/L}$  como límite inferior (10) y 80  $\mu\text{mol/L}$  (10,15) o 125  $\mu\text{mol/L}$  (25) como límite superior.

Hay publicaciones que proponen prescribir suplementos de fenilalanina cuando los niveles están por debajo de 30  $\mu\text{mol/L}$  (22,28), o aumentar el aporte de PN y, si aun así se mantienen bajos, usar un suplemento de fenilalanina cuando los niveles están por debajo de 20  $\mu\text{mol/L}$  (10). No obstante, prescribir suplementación con fenilalanina es un tema que está en discusión debido a que no hay consenso sobre la dosis exacta que se debe pautar, y por el aumento de niveles plasmáticos de tirosina que puede provocar (14).

*Tabla 9. Aporte mínimo diario de fenilalanina + tirosina*

Edad	Aporte de fenilalanina + tirosina	Respecto al aporte de PN de la dieta de los pacientes con HT-1, los expertos indican que se debe restringir a un aporte de entre 0,5 y 1 g/Kg peso corporal/día, aporte que garantiza la ingesta mínima diaria de fenilalanina y tirosina (Tabla 9) (14,27,28).
0 a 2 años	400 – 500 mg/día	
2 a 10 años	900 mg/día	
Adultos	Restricción proteica necesaria para mantener la tirosina y fenilalanina en los rangos objetivo	

La tolerancia a la PN puede variar de un individuo a otro, así como en las diferentes etapas de la vida (22). Una restricción excesiva de PN puede conducir a un aumento de peso inadecuado, un crecimiento inestable y una cicatrización defectuosa de las heridas en niños pequeños. Para asegurar una ingesta adecuada, un buen control metabólico, y evitar el sobretreatmento del paciente, es importante una evaluación periódica de la tolerancia a la PN de estos pacientes.

Una mayor tolerancia a la PN conlleva mayores beneficios nutricionales, y fisiológicamente es más probable que los nutrientes naturales se utilicen de manera más eficiente. Además, puede mejorar la adherencia a la dieta, la cual disminuye con la edad y que supone una de los principales problemas en el tratamiento dietético (22).

#### 4.3.5.2.3 Alimentos restringidos

Los alimentos a evitar en pacientes con HT-1, al igual que en la PKU, son aquellos de origen animal, y, en general, ricos en proteínas de alto valor biológico (AVB) y medio valor biológico (MVB) (Anexo 10) como:

- Carne, pescado, huevos, lácteos y derivados.
- Frutos secos, semillas, quinoa, trigo, avena, centeno, cebada.
- Alimentos elaborados con Quorn™ (sustituto de la carne elaborado a partir de proteínas de origen fúngico).
- Soja, tempeh, legumbres.
- Gelatina y algas vegetales como la espirulina.
- Aspartamo (E-951). El aspartamo es un edulcorante artificial, que debe ser eliminado en las dietas restringidas en fenilalanina, ya que el 56 % de éste se convierte en fenilalanina libre (34).

#### 4.3.5.2.4 Alimentos bajos en proteínas

Para cumplir con los requisitos de energía y evitar el catabolismo, se debe proporcionar un aporte adecuado de energía a partir de alimentos bajos en proteína. Estos pueden ser alimentos naturales y alimentos especiales modificados bajos en proteínas (Anexo 8), estos últimos además aportan variedad a la dieta. Pueden usarse los mismos productos bajos en proteínas que en la PKU (27).

El hecho de consumir de forma crónica una dieta baja en proteínas conlleva el riesgo de presentar déficits de determinadas vitaminas (B12, niacina, ácido fólico, vit. D), oligoelementos (calcio, zinc, hierro, selenio, cobre) y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. A pesar de que muchos de los sustitutos proteicos también aportan vitaminas y oligoelementos, los suplementos de vitaminas y minerales suelen ser esenciales a medida que la ingesta proteica se ve afectada. Tanto la dieta como los suplementos deben proveer juntos los DRI para vitaminas y minerales (36).

#### 4.3.5.2.5 Sustitutos de proteínas

Como se ha mencionado, el aporte de PN debe situarse entre 0,5 y 1 g/Kg peso corporal/día. El resto de aporte proteico hasta cubrir las necesidades diarias según la edad, se suministra en forma de preparados comerciales exentos de fenilalanina y tirosina (Anexo 6).

Estos sustitutos suministran al menos el 75% de las necesidades diarias de nitrógeno en la PKU, y Yilmaz y col. (22) indican que en pacientes con HT-1 estos sustitutos proporcionaron entre el 70 – 88% de la ingesta total de proteína en pacientes de entre 0 y 16 años de edad. En las directrices europeas sobre PKU se recomienda que la ingesta total de proteínas aporte un 40 % más que los niveles seguros de ingesta de proteínas de la FAO/OMS<sup>3</sup>. Este aporte extra compensa la absorción insuficiente de PN (al ser principalmente de origen vegetal), la mala utilización de L-aminoácidos, y la ingesta de energía deficiente.

Se recomienda fragmentar la ingesta de suplementos proteicos, como mínimo, en tres tomas a lo largo del día (35), combinado con la ingesta de una pequeña cantidad de PN e hidratos de carbono (HCO). Esto aumenta la tolerancia a las PN y reduce las oscilaciones de los niveles de fenilalanina y tirosina. También se recomienda administrar agua adicional con cada aporte de sustituto proteico, ya que estos presentan una alta osmolaridad que puede conducir a un retraso en el vaciamiento gástrico y diarrea.

---

<sup>3</sup> Niveles seguros de ingesta de proteínas de la FAO/OMS de 1985, ya que en las 2007 cambian y no hay suficiente evidencia de que sea adecuados.

Pasos a seguir para la dosificación de la ingesta de suplementos libres de fenilalanina y tirosina:

- 1º. Recomendaciones proteicas para el individuo sano<sup>4</sup>.
- 2º. Tolerancia a las PN (Ingesta total de proteínas = PN + suplementos proteicos libres de fenilalanina y tirosina).
- 3º. Aumento de 40 % del aporte de suplemente proteico calculado.
- 4º. Fragmentar la cantidad total en 3 tomas al día o más, combinado con una pequeña cantidad de PN y HCO.

EJEMPLO: Niño de 10 años

Peso: 31 Kg

Se le asigna 0,5 g/Kg peso corporal/día de PN

El aporte de suplemento proteico será:

$31 \text{ kg} \times 1 \text{ g/Kg/día de proteína total} = 31 \text{ g/día de proteína total}$

$31 \text{ kg} \times 0,5 \text{ g/Kg/día de PN} = 15,5 \text{ g/día de PN}$

$31 \text{ g/día de proteína total} - 15,5 \text{ g/día de PN} = 15,5 \text{ g/día de suplemento proteico}$

$15,5 \times 1,4 = 21,7 \text{ g de suplemento proteico con el aumento del 40\%}$

#### 4.3.5.2.6 Glicomacropéptido de caseína modificado

Se ha desarrollado un sustituto proteico derivado del glicomacropéptido de caseína modificado (CGMP), bajo en tirosina y fenilalanina y complementado con aminoácidos añadidos. El CGMP es un subproducto del suero de queso cuyas propiedades bioactivas están asociadas a las cadenas laterales unidas al macropéptido. Los beneficios clínicos que presenta son una mejora de la flora intestinal y la respuesta inmune, mejorar el crecimiento y la composición corporal en los niños, además de propiedades anticancerígenas. En la PKU se ha estudiado en mayor profundidad un CGMP similar. Otras ventajas que presenta son: un sabor menos amargo, por lo que permite una buena adherencia en los niños.

Daly y col. (37) realizaron recientemente un estudio en un pequeño grupo de pacientes con HT-1 para valorar el uso de CGMP. Estos autores indican que el CGMP en estos pacientes fue bien aceptado, además de no mostrar un deterioro del control metabólico ni en el crecimiento (37).

#### 4.3.5.2.7 Puntos clave para el control dietético

- Dividir la ingesta de tirosina a lo largo del día.
- Fomentar el consumo de frutas y verduras que contienen bajo contenido en tirosina y fenilalanina (Anexo 10).
  
- Restringir la PN de la dieta, aportando entre 0,5 y 1 g/Kg/día.
- Favorecer el uso de alimentos especiales bajos en proteínas (Anexo 8) en la mayoría de comidas. De esta forma se consigue alcanzar el aporte energético, ayuda a la saciedad y proporciona variedad.

<sup>4</sup> En caso de sobrepeso u obesidad, utilizar el peso ideal para calcular el aporte proteico total.

- Ingerir la dosis prescrita de sustituto proteico (aportando un 40% más de lo calculado inicialmente) dividido en 3 tomas al día o más, repartidas equitativamente, y acompañado de PN y HCO.
- Aportar agua adicional junto con el sustituto de proteína.
- Monitorear los niveles de tirosina en sangre regularmente, a la misma hora del día, y preferiblemente en ayunas.
- Valorar suplementación con fenilalanina si los niveles en sangre son muy bajos.
- La introducción de fórmula infantil regular o leche materna debe ajustarse para lograr 185 a 550 mg/día de fenilalanina y 95 a 275 mg/día de tirosina (10). En recién nacidos y lactantes pequeños puede combinarse la lactancia materna con el uso de fórmulas exentas de fenilalanina y tirosina (14).

#### 4.3.5.2.8 Marcadores del estado nutricional

Los datos obtenidos mediante la toma de mediciones antropométricas (peso, talla, IMC, pliegue tricipital, perímetro braquial, masa magra y masa grasa del cilindro braquial) y marcadores bioquímicos (Anexo 4) del estado nutricional ofrecerán al dietista-nutricionista elementos objetivos del estado del paciente que permitirán adecuar el tratamiento dietético, en el caso de que sea necesario. Además, realizar encuestas dietéticas de tres días de duración son el mejor método para saber si el niño recibe los macro y micronutrientes y kcal adecuados y sirven de ayuda para realizar las modificaciones necesarias a su dieta, adecuándola a su edad, actividad física y tolerancia a la tirosina. También puede ser de gran ayuda hojas de control (27) como las que se adjuntan en el Anexo 9 (38).

Es importante también controlar la mineralización ósea, ya que en muchos pacientes con EIM tratados con dietas restringidas en proteínas se han descrito defectos en la mineralización ósea, que puede conducir a un retraso en el crecimiento, fracturas, y un aumento de la frecuencia de osteopenia en la adolescencia y en la edad adulta. El método usado más comúnmente para evaluar la osteopenia es la densitometría ósea (38).

Por otra parte, el control nutricional involucra una tarea de formación y ayuda a las familias para que puedan elaborar una dieta adecuada a sus necesidades, con el objetivo de que el niño disfrute con la comida. Para ello resulta muy útil el manejo de tablas de alimentos donde se reflejan los equivalentes de tirosina y fenilalanina de 1 g. de proteína (Anexo 7) (39).

#### 4.3.5.3 Otros tratamientos:

##### 4.3.5.3.1 Trasplante hepático

Aunque el tratamiento de referencia actual es la terapia con NTBC y una dieta con restricción de fenilalanina y tirosina como se ha comentado anteriormente, existen otros tratamientos como el trasplante hepático y la terapia génica, aunque esta última aún no se puede considerar como tal ya que solo está en fase de investigación.

Antes de la aparición de NTBC, el tratamiento de elección para la HT-1 era el trasplante hepático (TH), ya que era el único tratamiento conocido capaz de corregir los problemas metabólicos y mejorar la supervivencia a largo plazo (17). Sin embargo, a día de hoy la cantidad de TH realizados para HT-1 ha bajado drásticamente en Europa y América del Norte gracias al inicio temprano con NTBC. Debido a la cirugía abdominal mayor que supone esta práctica, las complicaciones postoperatorias y la inmunosupresión de por vida con riesgo de sufrir otras enfermedades secundarias, sólo se ofrece en la mayoría de centros como alternativa para

aquellos pacientes críticamente enfermos que presentan insuficiencia hepática grave aguda o crónica por una mala respuesta al tratamiento con NTBC, aquellos que desarrollan CHC, o en casos donde no se dispone de NTBC (10,14,15,17,40). Aún después del trasplante pueden seguir apareciendo niveles aumentados en orina de SA de origen renal, que, aunque, habitualmente no dan lugar a tubulopatía, puede requerir de tratamiento con NTBC a dosis bajas (< 0,2 mg/Kg) para llevar SA a niveles normales. La principal ventaja del TH es que consigue normalizar la función hepática corrigiendo las alteraciones metabólicas, permitiendo así una dieta normal sin ningún tipo de restricción de fenilalanina y tirosina (14).

En general, el TH no se plantea como tratamiento primario para la HT-1 en ningún caso ofreciéndose únicamente como alternativa en los casos mencionados anteriormente, ya que aunque se muestran datos favorables en cuanto a la supervivencia postrasplante (17,29,41) e incluso mejora en la calidad de vida (14,17), estas ventajas aún se ven superadas por la morbimortalidad del procedimiento y por el riesgo que supone la administración de medicamentos inmunosupresores tóxicos a largo plazo (29). Además, el tratamiento con NTBC sobre el TH es claramente superior ya que desde la introducción de este medicamento se ha visto una continua disminución de TH para personas con HT-1 (40,41).

Sin embargo, algunos países prefieren el TH al tratamiento con NTBC. Esto se debe a que el inicio tardío del tratamiento con NTBC no previene la aparición de enfermedad hepática crónica y el desarrollo de CHC. No obstante, para ofrecer un diagnóstico e inicio de tratamiento con NTBC tempranos se requieren de PCN que incluyan HT-1, lo cual aún no está disponible en estos países. Además, también se da el hecho de que NTBC es un medicamento caro, y el no tener buena disponibilidad de este puede hacer que el TH sea menos costoso a largo plazo. Como plantean Liu y col. (17), se necesitan estudios que comparen el resultado de los pacientes tratados con NTBC frente a los pacientes con TH.

Las recomendaciones de EEUU y Canadá (10) respecto TH en pacientes con HT-1 son:

- Medir los niveles de  $\alpha$ -fetoproteína y tomar imágenes del hígado periódicamente para la detección temprana del CHC.
- Derivar a los correspondientes especialistas (oncólogo/hepatólogo/centro de trasplantes) en caso de enfermedad hepática progresiva, elevación persistente/progresiva de  $\alpha$ -fetoproteína y/o imágenes que sugieran lesión localizada.
- Los pacientes deben someterse a exámenes periódicos de detección de enfermedad renal después del trasplante.

#### 4.3.5.3.2. Terapia génica

La terapia génica permite modificar la secuencia genómica de las células vivas y ha supuesto un gran avance para la Biología Molecular. En la actualidad la edición precisa del genoma es un campo en crecimiento con aplicaciones industriales, agrícolas y biomédicas (42). Una tecnología emergente de edición del genoma, que se ha desarrollado en los últimos años es la técnica CRISPR-Cas9, que se está utilizando para editar cualquier mutación de ADN asociada con enfermedades hereditarias, en investigaciones realizadas en células (in vitro) y animales (in vivo). La terapia génica ofrece la oportunidad de una cura definitiva para los IEM, aunque las técnicas para la terapia génica deben diseñarse e implementarse de manera que se atiendan las características individuales de cada enfermedad o subtipo de enfermedad. Si bien los avances recientes en la terapia génica y los métodos de transferencia de genes se han mostrado prometedores para reemplazar genes defectuosos con isoformas funcionales corregidas, o

incluso editar las mutaciones reales, aún quedan múltiples desafíos importantes. En este sentido, la investigación actual está centrada no solo la eficacia de la transferencia y la activación de los genes corregidos, sino también, en cómo evitar respuestas inmunológicas no deseadas, la interrupción de genes clave en las células diana, las infecciones y la carcinogénesis, y como conseguir el objetivo de la ausencia de enfermedad a largo plazo (43). Las investigaciones basadas en la aplicación de la terapia génica a la corrección de mutaciones que dan lugar a HT1 aún se encuentran en fases incipientes. Los enfoques de terapia génica han sido prometedores hasta la fecha en modelos murinos y porcinos de HT1 y algunos otros IEM, pero se necesita más trabajo de investigación antes de la aplicación segura en ensayos clínicos (28).

#### 4.3.5.4 Embarazo y HT-1

Como ya se ha comentado anteriormente, la aparición de NTBC para el tratamiento de HT-1 ha aumentado la supervivencia de los pacientes, y por este motivo cada vez hay más casos de mujeres con HT-1 que llegan a la edad adulta y que además quedan embarazadas. Este hecho supone un reto relativamente nuevo dentro de esta enfermedad, ya que, por lo que hemos podido comprobar en la bibliografía consultada, a día de hoy la información que se tiene sobre el manejo de HT-1 en esta etapa de la vida en humanos proviene únicamente de algunos informes publicados de casos puntuales, mientras que la mayor parte procede de estudios en animales.

Existen informes de una paciente francesa con HT-1 embarazada del año 2010 (García Segarra y col. (44)), de una paciente belga del 2011 (Vanclooster y col. (45)), del primer caso producido en América del Norte en 2015 (Kassel y col. (46)), y el más reciente, el primer caso reportado en la Península Escandinava en 2020 (Äärelä y col. (47)). En el estudio que realizaron Spiekerkoetter y col. sobre NTBC (20) informan que durante su realización se dieron 9 embarazos, pero la información sobre estos es escasa ya que no obtuvieron el consentimiento para recopilar datos, únicamente describen que cinco resultaron en nacidos vivos, uno terminó en muerte fetal en la semana 20 de gestación y de los tres restantes se desconocen los resultados ya que los partos se dieron una vez finalizado el estudio.

Los casos reportados por Vanclooster y col. (45) y Kassel y col. (46) muestran que en ambos embarazos el recién nacido presentaba NTBC en sangre, aunque una vez transcurridos 28 días esta situación se normaliza ya que los niveles dejan de ser detectables. Ambos reflejan también niveles elevados de tirosina en sangre en el recién nacido. Se piensa que esto sucede debido a que NTBC también inhibe el metabolismo de la tirosina en el feto, pero también podría ser en parte por el transporte activo de tirosina a través de la placenta. En todos los casos el desarrollo fetal fue normal, al nacimiento todos ellos se encontraron clínicamente sanos, y su crecimiento y desarrollo fue evaluado a lo largo del primer año de vida, siendo este adecuado. Únicamente en uno de los casos el recién nacido fue diagnosticado de HT-1 (44).

En cuanto al tratamiento de las pacientes, teniendo en cuenta que en algunos casos ya llevaban varias semanas de gestación y a la vista de que el feto tenía un desarrollo normal, se estimó el riesgo de insuficiencia hepática o renal debido a la interrupción de la terapia era mayor que el riesgo relacionado con la exposición del feto a NTBC durante el resto del embarazo, por lo que en todos los casos se decidió seguir con NTBC. La indicación aprobada por la FDA en cuanto a la prescripción de NTBC viene a decir algo similar: “utilízelo durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto, y tenga cuidado al administrarlo a una mujer lactante” (10).

Además de administrar NTBC, la cual en algunos casos debe ser reajustado durante el embarazo, ya que se observa su disminución en sangre, se debe tener en cuenta las necesidades nutricionales específicas en el embarazo, además de las que ya se tienen en cuenta para tratar HT-1. Durante el embarazo la demanda de nutrientes y energía se ve incrementado, por lo que su aporte deberá ser ajustado de acuerdo a las necesidades de cada paciente. En este sentido, una de las indicaciones más importantes en base a lo visto en los casos mencionado es el aumento la ingesta de proteínas naturales y la suplementación libre de phe/tyr con el fin de permitir un crecimiento normal del feto (Anexo 5).

En conclusión, conociendo el riesgo potencial que supone para los pacientes de HT-1 la interrupción del tratamiento con NTBC, y en vista de los resultados de los pocos casos que se conocen de embarazos en pacientes con HT-1, se podría decir que continuar el tratamiento con NTBC a lo largo del periodo gestacional es una opción razonable, lo que no quiere decir segura, ya que aunque en los todos los casos que hemos mencionado aquí han dado lugar a niños sanos, se necesitan resultados a largo plazo y en una cohorte más grande de pacientes embarazadas para conocer la seguridad de NTBC durante este periodo.

- Debido a la necesidad de adaptar la dosis de nitisinona, el aumento prolongado de la concentración de tirosina y la posible reaparición de complicaciones demuestran la necesidad de intensificar la vigilancia durante el embarazo e incluso algún tiempo después del parto.
- Se debe realizar un seguimiento de los bebés nacidos de mujeres tratadas con NTBC durante el embarazo (10).
- La lactancia materna está contraindicada mientras la madre esté en tratamiento con NTBC (10).

#### 4.3.6 Asesoramiento y calidad de vida de los pacientes.

En este tipo de enfermedades los aspectos que guardan relación con la calidad de vida de los pacientes y el asesoramiento por parte de los profesionales de la salud son factores que juegan un papel crucial.

En lo referente a la calidad de vida de los pacientes o los cuidadores de estos, son varios los problemas que surgen a lo largo de la enfermedad, que en la mayoría de casos conducen a una disminución del tratamiento dietético. Algunos de estos problemas son el sabor de los alimentos especiales para estos pacientes, sobre todo en niños pequeños quienes acaban rechazando el alimento, la adaptación al comedor escolar o el resto de comidas a realizar fuera del hogar, la llegada a la adolescencia y la adultez, el precio de los alimentos especiales (entre dos y ocho veces más caros que sus homólogos normales), que por lo general, tienen un coste elevado si no están financiados por el Gobierno o los seguros y que supone una carga económica extra y, la sensación de falta de comprensión y apoyo (39,48).

En la bibliografía se hace referencia principalmente al hecho que supone en el paciente la llegada a la adolescencia. En esta etapa de la vida se dan cambios físicos, sociales y emocionales que influyen en el tratamiento no solo en este tipo de patologías, sino de las enfermedades crónicas en general, viéndose una tendencia al rechazo a los tratamientos estrictos que sienten que les diferencian de sus compañeros (25). Teniendo en cuenta que la tolerancia a las proteínas aumenta con la edad, es posible que en estos pacientes sea útil pautar

una dieta simplificada tal como proponen Bärhold y col. (35), siguiendo una lista de alimentos dividida en tres categorías de alimentos con la que se puede ver en el anexo 10, en vez de una dieta tan estricta. En su estudio, Bärhold y col. (35) indican que la simplificación de las recomendaciones dietéticas puede mejorar el cumplimiento y la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Además, pautar una mayor oferta de alimentos puede ayudar a la participación social, así como supone una reducción del gasto económico en alimentos especiales bajos en proteínas.

Por otro lado, es importante hablar sobre el asesoramiento por parte de los profesionales de la salud, quienes se deben de encargar de que los pacientes logren una buena adherencia al tratamiento, tanto farmacológico como dietético. Los pacientes, así como los cuidadores de estos deben comprender el tratamiento que se les indica y la necesidad de éste, para poder manejar la enfermedad y adherirse a él de forma que puedan conseguir llevar una vida libre de enfermedad hepática o renal (25). También hay que animar a los niños a que hagan preguntas sobre su enfermedad y su tratamiento, con la intención de que se involucren de forma activa en su cuidado, mientras aún cuentan con el pleno apoyo de su cuidador (48).

Por último, mencionar la importancia de la dispensación de diferentes productos para el manejo de la HT-1. En España varía según la comunidad autónoma y puede consistir en distintos productos (27):

- Fórmula especial exenta de fenilalanina y tirosina: se puede conseguir a través del pediatra o bien presentando un informe médico. Está financiada por el SNS.
- Módulos nutricionales: se pueden obtener en oficinas de farmacia, en farmacia hospitalaria o como dispensación enteral domiciliaria. Están financiados por el SNS.
- Productos especiales bajos en proteínas: se pueden adquirir en farmacias, tiendas de dietética o en grandes superficies. No están financiados.
- NTBC: puede obtenerse a través de farmacia hospitalaria. No está financiado por el SNS.

## 5 CONCLUSIONES

La HT-1 es una enfermedad metabólica rara, por este motivo la mayor parte de la información disponible en la literatura corresponde a casos clínicos concretos, lo que dificulta el desarrollo de protocolos estandarizados para el tratamiento de la enfermedad.

El diagnóstico e inicio del tratamiento en el primer mes de vida reduce drásticamente la aparición de complicaciones como el CHC, y por ello, es de vital importancia incluir HT-1 dentro de los PCN de todos los países, y en España en concreto, en todas las CCAA.

Las pautas aconsejadas por los expertos indican claramente que el tratamiento de referencia para HT-1 es farmacológico con NTBC, junto con la restricción dietética de tirosina y fenilalanina.

En el tratamiento con NTBC todavía es necesario investigar más, para concretar unas pautas de consenso sobre los niveles de SA y NTBC en sangre para todos los rangos de edad, ya que una monitorización estandarizada de estos dos parámetros permitiría personalizar la terapia con NTBC, lo conllevaría un aumento de la eficacia del tratamiento y una reducción de los efectos secundarios.

El tratamiento dietético es fundamental para mantener controlada la enfermedad durante toda la vida del paciente, dado que la dieta contribuye de forma importante al control de los niveles de tirosina y fenilalanina en sangre dentro del rango terapéutico.

El principal problema que encontramos respecto a la terapia dietética es la disminución de la adherencia a ésta, a medida que los pacientes llegan a la adolescencia.

La terapia génica es un nuevo enfoque terapéutico, en el que se están realizando numerosas investigaciones con resultados muy esperanzadores, y que pueden ser de vital importancia para el desarrollo de tratamientos personalizados que permitan corregir las distintas mutaciones génicas que dan lugar a esta enfermedad.

El manejo médico-dietético de la HT-1 requiere la intervención de un equipo multidisciplinar, en el que el nutricionista tiene un papel fundamental para elaborar el tratamiento dietético adecuado para cada paciente, en función de la edad y de la evolución de la enfermedad.



## Agradecimientos

Quiero dar las gracias a mi tutora, M.<sup>ª</sup> Rosario Iglesias, por toda la ayuda recibida durante la elaboración de este trabajo. Y gracias a mis padres, por su apoyo constante en todo lo que hago, y quienes son siempre un ejemplo a seguir para mí.

## Bibliografía

1. Gil-Campos M, Dalmau Serra J. Nutrición en los errores innatos del metabolismo en el niño. En Gil Hernández Á. Tratado de Nutrición: Nutrición y Enfermedad. 3rd ed.: Médica Panamericana; 2017. p. 399-416.
2. Comisión de las Comunidades Europeas. Comisión Europea, web oficial. [Online]. Bruselas; 2008. Acceso 15 de Abril de 2022. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/rare\\_com\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_es.pdf).
3. Kruszka P, Regier D. Inborn Errors of Metabolism: From Preconception to Adulthood. American Family Physician. 2019; 99(1): p. 25-32.
4. R. Ferreira C, Rahman S, Keller M, Zschocke J. An International Classification of Inherited Metabolic Disorders (ICIMD). Journal of Inherited Metabolic Disease. 2021; 44(1): p. 164-177.
5. Zschocke J. The Society for Study of Inborn Errors of Metabolism - SSIEM. [Online].; 2011. Acceso 15 de Abril de 2022. Disponible en: <http://www.ssiem.org/images/centralstore/resources/SSIEMClassificationIEM2011.pdf>.
6. Morrow G, M. Tanguay R. Biochemical and Clinical Aspects of Hereditary Tyrosinemia Type 1. En M. Tanguay R, editor. Hereditary Tyrosinemia. Pathogenesis, Screening and Management. 1st ed. Canadá: Springer; 2017. p. 9-21.
7. Feduchi Canosa E, Romero Magdalena C, Yáñez Conde E, Blasco Castiñeyra I, García-Hoz Jiménez C. Bioquímica. Conceptos esenciales. 2nd ed. España: Médica Panamericana; 2014.
8. L. Nelson D, M. Cox M. Oxidación de aminoácidos y producción de urea. En L. Nelson D, M. Cox M. Lehninger: Principios de Bioquímica (5ª Edición). Barcelona: Omega; 2007. p. 673, 706.
9. Peña Quintana L, S, Curbelo Estévez ML, Jiménez-Acosta F, B. Hartmann, La Roche F, et al. Tyrosinemia type II: Mutation update, 11 novel mutations and description of 5 independent subjects with a novel founder mutation. Clinical Genetics. 2017; 92(3): p. 306-317.
10. M. Chinsky J, Singh R, Ficicioglu C, D. M. van Karnebeek C, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2017; 19(2).
11. Barroso F, Correia J, Bandeira A, Carmona C, Vilarinho L, Almeida M, et al. Tyrosinemia type III: a case report of siblings and literature review. Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo. 2020; 38: p. e2018158.
12. B. Ascher D, Spiga O, Sekelska M, E. V. Pires D, Bernini A, Tiezzi M, et al. Homogentisate 1,2-dioxygenase (HGD) gene variants, their analysis and genotype–phenotype correlations

- in the largest cohort of patients with AKU. *European Journal of Human Genetics*. 2019; 27(6): p. 888-902.
13. Cruz-Camino H, Vazquez-Cantu DL, Zea-Rey AV, López-Valdez J, Jiménez-Lozano J, Gómez-Gutiérrez R, et al. Hawkinsinuria clinical practice guidelines: a Mexican case report and literature review. *Journal of International Medical Research*. 2020; 48(2): p. 0300060519863543.
  14. Del Toro Riera M, Couce Pico ML, Aldámiz-Echevarría L, Arranz JA, Pérez-Cerdá C, Sánchez-Valverde F. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de tirosinemia tipo I. En Gil Ortega D, editor. *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los ERRORES CONGÉNITOS del METABOLISMO*. 2nd ed. Madrid: AECOM; 2018. p. 125, 134.
  15. G. van Ginkel W, L. Rodenburg I, O. Harding C, E. M. Hollak C, Heiner-Fokkema MR, J. van Spronsen F. Long-Term Outcomes and Practical Considerations in the Pharmacological Management of Tyrosinemia Type 1. *Paediatric Drugs*. 2019; 21(6): p. 413-426.
  16. Stinton C, Geppert J, Freeman K, Clarke A, Johnson S, Fraser H, et al. Newborn screening for Tyrosinemia type 1 using succinylacetone - a systematic review of test accuracy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017; 12(1): p. 48.
  17. Liu Y, Luo Y, Xia L, Jun Qiu B, Zhou T, Xuan Feng M, et al. Living-donor liver transplantation for children with tyrosinemia type I. *Journal of Digestive Diseases*. 2020; 21(3): p. 189-194.
  18. Barone H, T. Bliksurd Y, B. Elgen I, D. Szigetvari P, Kleppe R, Ghorbani S, et al. Tyrosinemia Type 1 and symptoms of ADHD: Biochemical mechanisms and implications for treatment and prognosis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2019; 183,(2): p. 95-105.
  19. Angileri F, Bergeron A, Morrow G, Lettre F, Gray G, Hutchin T, et al. Geographical and Ethnic Distribution of Mutations of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in Hereditary Tyrosinemia Type 1. *Journal of Inherited Metabolic Disease (JIMD)*. 2015; 19: p. 43-58.
  20. Spiekerkoetter U, L. Couce M, M. Das A, de Laet C, Dionisi-Vici C, M. Lund A, et al. Long-term safety and outcomes in hereditary tyrosinaemia type 1 with nitisinone treatment: a 15-year non-interventional, multicentre study. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2021; 9(7): p. 427-435.
  21. Morrow G, M. Tanguay R. Biochemical and Clinical Aspects of Hereditary Tyrosinemia Type 1. En Tanguay RM, editor. *Hereditary Tyrosinemia. Pathogenesis, Screening and Management*. 1st ed. Québec, Canada: Springer; 2017. p. 10, 21.
  22. Yilmaz O, Daly A, Pinto A, Ashmore C, Evans S, Gupte G, et al. Natural Protein Tolerance and Metabolic Control in Patients with Hereditary Tyrosinaemia Type 1. *Nutrients*. 2020; 12(4): p. 1148.

23. Martín-Rivada Á, Palomino Pérez L, Ruiz-Sala P, Navarrete R, Cambra Conejero A, Quijada Fraile P, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism within the expanded newborn screening in the Madrid region. *JIMD Reports*. 2022; 63(2): p. 146-161.
24. M. Das A, Mayorandan S, Janzen N. Diagnosis Hepatorenal Tyrosinaemia in Europe: Newborn Mass Screening Versus Selective Screening. En M. Tanguay R, editor. *Hereditary Tyrosinemia. Pathogenesis, Screening and Management*. 1st ed. Canadá: Springer; 2017. p. 125-132.
25. González-Lamuño D, Sánchez-Pintos P, Andrade F, L. Couce M, Aldámiz-Echevarría L. Treatment adherence in tyrosinemia type 1 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021; 16: p. 256.
26. Morrow G, Francesca A, M. Tanguay R. Molecular Aspects of the FAH Mutations Involved in HT1 Disease. En M. Tanguay R, editor. *Hereditary Tyrosinemia. Pathogenesis, Screening and Management*. 1st ed. Canadá: Springer; 2017. p. 25-48.
27. Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J, Gómez López L. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos y de las proteínas. 2. Tirosinemias. En Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J, Gómez López L, editores. *Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo*. 2nd ed. España: DRUG FARMA S.L.; 2007. p. 140-156.
28. Couce Pico ML, Aldámiz-Echevarría Azuara L. Trastornos del metabolismo de la tirosina. Tirosinemia tipo I, II, III, hawkinsinuria, alcaptonuria. En Couce ML, Aldámiz-Echevarría L, García-Jiménez MC, González-Lamuño D, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias y deficiencia de maleilacetoacetato isomerasa*. 5th ed. Madrid: Ergon; 2022. p. 357-365.
29. Álvarez F, A. Mitchell G. Tyrosinemia and Liver Transplantation: Experience at CHU Sainte-Justine. En M. Tanguay R, editor. *Hereditary Tyrosinemia. Pathogenesis, Screening and Management*. 1st ed. Canadá: Elsevier; 2017. p. 67-73.
30. Dulín Iñiguez E, Eguileor Gurtubai I, Espada Sáez-Torre M, Pàmpols Ros T, Zubizarreta Alberdi R. Actividad de los programas de cribado neonatal en España: revisión desde sus inicios hasta 2016. [Online].; 2021. Acceso 10 de Mayo de 2022. Disponible en: <https://cpage.mpr.gob.es/producto/actividad-de-los-programas-de-cribado-neonatal-en-espana/>.
31. Colón Mejas C, Delgado Pecellín C, González Irazábal Y, Marín Soria JL, Yahyaoui Macías R, Cocho de Juan JÁ, et al. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los ERRORES CONGÉNITOS del METABOLISMO. 2nd ed. Gil Ortega D, editor. Madrid: AECOM; 2018.
32. Québec NTBC Study Group , Alvarez F, Atkinson S, Bouchard M, Brunel-Guitton C, Buhas D, et al. The Québec NTBC Study. En M. Tanguay R, editor. *Hereditary Tyrosinemia. Pathogenesis, Screening and Management*. 1st ed. Québec: Springer; 2017. p. 187-195.

33. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;(162).
34. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;(171 (2020)).
35. Bärhold F, Meyer U, Neugebauer AK, Thimm EM, Lier D, Rosenbaum-Fabian S, et al. Hepatorenal Tyrosinaemia: Impact of a Simplified Diet on Metabolic Control and Clinical Outcome. *Nutrients*. 2020; 13(1): p. 134.
36. Ruiz Pons M. Nutrición en los errores innatos del metabolismo. En Rivero Urgell M. Libro Blanco de la Nutrición Infantil en España. 1st ed. Zaragoza: Prensas de la Universidad de Zaragoza; 2015. p. 255-260.
37. Daly A, Evans S, Pinto A, Ashmore C, MacDonald A. Casein Glycomacropeptide: An Alternative Protein Substitute in Tyrosinemia Type I. *Nutrients*. 2021; 13(9): p. 3224.
38. Guía metabólica | Hospital Sant Joan de Déu Barcelona. [Online]; 2017. Acceso 10 de Junio de 2022. Disponible en: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/consejo/control-metabolico-pacientes-ecm-dieta-controlada-proteinas>.
39. J. van Spronsen F, van Rijn M, Meyer U, M. Das A. Dietary Considerations in Tyrosinemia Type I. En M. Tanguay R, editor. *Hereditary tyrosinemia. Pathogenesis, Screening and Management*. 1st ed. Québec: Springer; 2017. p. 197-204.
40. Bolía R, Srivastava A. Liver Transplantation for Tyrosinemia Type 1 in the Developing World: Is It Really the Best We Can Offer? *Indian Journal of Pediatrics*. 2022; 89(5): p. 427-428.
41. Menon J, Shanmugam , J. Valampampil , Hakeem A, Vij M, Jalan A, et al. Liver Transplantation: A Safe and Definitive Alternative to Lifelong Nitisinone for Tyrosinemia Type 1. *Indian Journal of Pediatrics*. 2021; 89(5): p. 438-444.
42. Dongwook C. C, kiran M. Base editing: a brief review and a practical example. *The Journal of Biomedical Research*. 2021; 35(2): p. 107-114.
43. S. Thompson W, Mondal G, J. Vanlith C, A. Kaiser R, B. Lillegard J. The future of gene-targeted therapy for hereditary tyrosinemia type 1 as a lead indication among the inborn errors of metabolism. *Expert opinion on orphan drugs*. 2020; 8(7): p. 245-256.
44. Garcia Segarra N, Roche S, Imbard A, Benoist JF, Grenèche MO, David-Spraul A, et al. Maternal and fetal tyrosinemia type I. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2010; 33: p. Suppl 3:S507.
45. Vanclooster A, Devlieger R, Meersseman W, Spraul A, Vande Kerckhove K, Vermeersch P, et al. Pregnancy During Nitisinone Treatment for Tyrosinaemia Type I: First Human Experience. *JIMD Reports*. 2012; 5: p. 27-33.

46. Kassel R, Sprietsma L, A. Rudnick D. Pregnancy in an NTBC-treated patient with hereditary tyrosinemia type I. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015; 60(1): p. e5-e7.
47. Äärelä L, I. Nevalainen P, Kurppa K, Hiltunen P. First Scandinavian case of successful pregnancy during nitisinone treatment for type 1 tyrosinemia. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism (JPEM)*. 2020; 33(5): p. 661-664.
48. Malik S, NiMhurchadha S, Jackson C, Eliasson L, Weinman J, Roche S, et al. Treatment Adherence in Type 1 Hereditary Tyrosinaemia (HT1): A Mixed-Method Investigation into the Beliefs, Attitudes and Behaviour of Adolescent Patients, Their Families and Their Health-Care Team. *JIMD Reports*. 2015; 18: p. 13-22.
49. Nutricia. [Online] Acceso 18 de Junio de 2022. Disponible en:  
<https://www.nutricia.es/vademecum/nutricion-para-errores-congenitos-metabolismo/>.
50. A. Karaca C, Yilmaz C, Farajov R, Lakobadze Z, Aydogdu S, Kilic M. Live donor liver transplantation for type 1 tyrosinemia: An analysis of 15 patients. *Pediatric Transplantation*. 2019; 23(6): p. e13498.
51. Carter S, Doyon Y. Gene Therapy in Tyrosinemia: Potential and Pitfalls. En M. Tanguay R, editor. *Hereditary Tyrosinemia. Pathogenesis, Screening and Management*. 1st ed. Canadá: Springer; 2017. p. 231-243.
52. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española. En *Tablas de composición de alimentos*. 18th ed.: Ediciones Pirámide (Grupo Anaya, SA); 2016.
53. Intercambios Vitaflo. [Online] Acceso 16 de Junio de 2022. Disponible en:  
<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.nestle.es.vitaflo.vitafloinfo>.
54. ODIMET. [Online] Acceso 16 de Junio de 2022. Disponible en:  
<https://odimet.es/public/Inicio>.

## ANEXOS

### Anexo 1. Asociaciones y organizaciones nacionales e internacionales dedicadas a los EIM

ASOCIACIONES Y ORGANIZACIONES	
NACIONALES	INTERNACIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>AECOM (Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo)</b></li> <li>➤ <b>Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias – Piensa en Metabólico</b></li> <li>➤ <b>SEEIM (Sección Española de Errores Innatos del Metabolismo)</b></li> <li>➤ <b>SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición)</b></li> <li>➤ <b>FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ GAETQ (Groupe d'Aide aux Enfants Tyrosinémiques des Québec)</li> <li>➤ CORAMH (Corporation de Recherche et d'Action sur les Maladies Hérititaires)</li> <li>➤ BIMDG (British Inherited Metabolic Diseases Group)</li> <li>➤ SLEIMPN (Sociedad Latinoamericana de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal)</li> <li>➤ ASIEM (Australasian Society for Inborn Errors of Metabolism)</li> <li>➤ JSIMD (Japan Society of Inherited and Metabolic Diseases)</li> <li>➤ SIMD (Society for Inherited Metabolic Diseases)</li> <li>➤ SSIEM (Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism)</li> </ul>



## Anexo 3. Enfermedades incluidas en los Programas de Cribado Neonatal por CC. AA. (30).

CC.AA.	Centro Cobertura Geográfica						AMINOÁCIDOS					ÁCIDOS ORGÁNICOS						ÁCIDOS GRASOS								
		HC	PKU/HFA	HSC	FQ	AF	MSUD	HT-1	HCy (CBS)	Cit	ASLD	IVA	GA-1	PA	MMA	3-MCCD	MADD	KTD	HMG-	CPT ID	CPT IID	CTD	MCADD	LCHADD	VLCADD	
ANDALUCIA	Málaga	X	X	-	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Sevilla	X	X	-	X	-	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ARAGÓN	Zaragoza	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ASTURIAS	Oviedo	X	X		X	X	-						X											X	X	
BALEARES	Palma de Mallorca	X	X		X	X							X											X	X	
CANARIAS	La Laguna	X	X		X	X							X											X	X	
CANTABRIA	Santander	X	X		X	X							X											X	X	
CyL	Valladolid	X	X	X	X																					
CAST.-MAN	Talavera	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X									X	X	X
CATALUÑA	Barcelona	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
COM. VAL.	Valencia	X	X		X	X							X											X	X	
EXT.	Badajoz	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X			X	X			X	X	X	X	X
GALICIA	Santiago	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MADRID	Madrid	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X		X	X			X	X	X	X	X
MURCIA	Murcia	X	X	-	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NAVARRA	Pamplona	X	X	-	X	X							X											X	X	
PAÍS VASCO	Bilbao	X	X	-	X	X	X	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	-	
RIOJA	Zaragoza	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CEUTA	Sevilla	X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MELILLA	Murcia	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

\*Los EIM en rojo son aquellos incluidos en el PCN de todas las CCAA.

## Anexo 4. Evaluación y seguimiento de pacientes HT-1 (10)

EVALUACIÓN	INICIO DE LA TERAPIA	PRIMER AÑO DE VIDA		1 A 5 AÑOS DE EDAD			> 5 AÑOS DE EDAD
		Mensual	Cada 3 meses	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Anual	
<b>Marcadores de HT-1:</b>							
➤ SA <sup>a</sup> en sangre (plasma/ sangre en papel de filtro)	X	X <sup>b</sup>		X			Cada 6 meses
➤ SA en orina (solo si no hay sangre disponible)	X	X		X			Cada 6 meses
➤ [NTBC] en sangre <sup>a</sup>		X		X			Cada 6 meses
➤ Aminoácidos plasmáticos (plasma/ sangre en papel de filtro)	X	X <sup>b</sup>		X			Cada 6 meses <sup>c</sup>
<b>Parámetros de laboratorio:</b>							
➤ Hemograma completo (hemoglobina, hematocrito, WBC, PLT)	X	X	X			X	Anual
<b>Evaluación hepática:</b>							
➤ [α-fetoproteína] sérica	X	X			X		Cada 6 meses <sup>g</sup>
➤ Tiempo de protombina	X	X <sup>f</sup>				X	Anual
➤ APTT	X	X <sup>f</sup>				X	Anual
➤ GOT/AST Y GPT/ALT	X		X <sup>f</sup>			X	Anual
➤ Imágenes: TC o IRM (con contraste) o ultrasonido <sup>d, e</sup>	X					X <sup>c</sup>	Anual <sup>c</sup>
<b>Evaluación renal:</b>							
➤ Imágenes renales (ultrasonido) <sup>h</sup>	X						
➤ Parámetros bioquímicos:							
- Bicarbonato, urea, creatinina	X					X	Anual
- Calcio y fósforo	X					X	Anual
➤ Análisis de orina	X						
<b>Evaluación del desarrollo/evaluación neuropsicológica</b>	Antes de la edad escolar						
<b>Evaluación oftalmológica:</b>	Cuando es sintomático o tiene un mayor riesgo						
➤ Examen con lámpara de hendidura							



APTT: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada, GOT/AST: Glutámico Oxalacético Transaminasa/Aspartato Aminotransferasa, GPT/ALT: Transaminasa Glutámico Pirúvica/Alanina Aminotransferasa, IRM: Imagen de Resonancia Magnética, PLT: Recuento de plaquetas, TC: Tomografía Computarizada, WBC: Recuento de Glóbulos Blancos.

---

<sup>a</sup> El médico tiene la opción de NTBC en sangre o SA.

<sup>b</sup> Puede cambiar a monitoreo de papel de filtro si se usa el mismo con el tiempo.

<sup>c</sup> Según sea necesario en función del cumplimiento.

<sup>d</sup> Es necesario esperar una semana después del inicio del tratamiento con NTBC para evitar una crisis porfírica inducida por la anestesia.

<sup>e</sup> Ultrasonido: la validez depende del operador.

<sup>f</sup> Hasta normalizar niveles.

<sup>g</sup> Ante cualquier aumento, realzar imagen inmediata.

<sup>h</sup> Mientras se toman imágenes del hígado, después solo según lo indicado clínicamente.



## Anexo 5. Comparación de los datos de los casos reportados de pacientes con HT-1 embarazadas. Adaptado de (47).

	Vanclooster y col. (45)	García Segarra y col. (44)	Kassel y col. (46)	Äarelä y col. (47)
<b>Edad de diagnóstico de HT-1 de la madre</b>	3	0,9	1,16	2,7
<b>Edad en el momento del embarazo</b>	19	21	16	17
<b>Ingesta energética Kcal/día</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hasta la semana 32: 2.319</li> <li>➤ Semana 33: 2.524</li> <li>➤ Semana 34: 2.488</li> <li>➤ Semana 41: 2.971</li> </ul>	SD	SD	SD
<b>Distribución de macronutrientes (%)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hasta la semana 32: 57,9 HC; 9,7 P; 32,4 G</li> <li>➤ Semana 33: 59,1 HC; 11,5 P; 29,4 G</li> <li>➤ Semana 34: 57,6 HC; 12,3 P; 30,1 G</li> <li>➤ Semana 41: 61,7 HC; 10,2 P; 28,1 G</li> </ul>	SD	SD	SD
<b>Ingesta total de proteínas (mediana o rango g/día)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hasta la semana 32: 55,6</li> <li>➤ Semana 33: 71,1</li> <li>➤ Semana 34: 76</li> <li>➤ Semana 41: 75</li> </ul>	70	SD	72
<b>Ingesta de proteína natural/Kg/día</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hasta la semana 32: 0,4</li> <li>➤ Semana 33: 0,3</li> <li>➤ Semana 34: 0,4</li> <li>➤ Semana 41: 0,4</li> </ul>			
<b>Fórmula libre de Tyr/Phe mediana g/día</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hasta la semana 33: 45<sup>1</sup></li> <li>➤ Semana 33 en adelante: 76<sup>2</sup></li> </ul>	SD	SD	60
<b>NTBC (dosis máxima mg/Kg/día durante el embarazo)</b>	0,5	0,6	< 1	1,4
<b>[NTBC] rango µmol/L</b>	68 – 96	41 – 57	10 – 70	22 – 63
<b>[Tyr] rango µmol/L</b>	500 – 693	375 – 838	400 – 750	430 – 603
<b>Edad gestacional al parto (semanas)</b>	41	41	37	40
<b>Peso del RN (g.)</b>	2.950	2.615	2.900	3.660
<b>Niño afectado con HT-1</b>	No	Si	No	No

G: Grasas, HC: Hidratos de Carbono, P: Proteínas, RN: Recién Nacido, SD: Sin Datos.

<sup>1</sup> 3 x 15 g. (Tyr2 mezcla de aminoácidos libres de Phe/Tyr de Nutricia)

<sup>2</sup> 4 x 19 g. (Tyr2 mezcla de aminoácidos libres de Phe/Tyr de Nutricia)



## Anexo 6. Productos dietéticos para HT-1. Características nutricionales (14).

Sustituto proteico	Formato	Envase	Contenido	Sabor	Energía <sup>a</sup>	Eq. proteico <sup>b</sup>	HC <sup>b</sup>	Azúcares <sup>b</sup>	Lactosa <sup>b</sup>	Lípidos <sup>b</sup>	MCT <sup>b</sup>	DHA <sup>b</sup>	AA <sup>b</sup>	Fibra
TYROS 1	Polvo	Bote	450 g.	Neutro	67,5	2,25	6,9	Cantidad no indicada	No disponible	3,5	No	0,012	0,023	No
TYROS 2	Polvo	Bote	450 g.	Neutro	85	4,6	12,5	Cantidad no indicada	No disponible	1,8	No	No	No	No
XPHEN, TYR TYROSIDON	Polvo	Bote	500 g.	Neutro	16,3	3,85	0,25	0,02 g.	No	No	No	No	No	No
METHIONINE FREE TYR ANAMIX INFANT	Polvo	Bote	400 g.	Neutro	69	2	7,4	1,1 g.	0,24	3,5	0,1	0,02	0,01	Sí GOS/FOS
TYR ANAMIX INFANT	Polvo	Bote	400 g.	Neutro	69	2	7,4	1,1 g	0,24	3,5	0,1	0,02	0,1	Sí GOS/FOS
TYR ANAMIX JUNIOR	Polvo	Sobre	30 x 36 g.	Neutro	107 135 <sup>c</sup>	8 10 <sup>d</sup>	9,2 11,5 <sup>d</sup>	0,94 1,2 <sup>d</sup>	No	3,6 4,5 <sup>d</sup>	0,15 0,19 <sup>d</sup>	51,5 64,8 <sup>d</sup>	No	Sí Multifibre (Me+Sol+Insol)
TYR ANAMIX JUNIOR LQ	Líquido	Botella	36 x 125 mL.	Naranja	95 119 <sup>e</sup>	10 <sup>f</sup>	7 8,8 <sup>f</sup>	5,5 6,9 <sup>f</sup>	No	3,8 4,8 <sup>f</sup>	No	48 60 <sup>f</sup>	No	Sí
TYR LOPHLEX LQ 20	Líquido	Bolsa	30 x 125 mL.	Frutas bosque	96 120 <sup>g</sup>	16 20 <sup>h</sup>	7 8,8 <sup>h</sup>	7 8 <sup>h</sup>	No	0,35 0,44 <sup>h</sup>	0,04 0,05 <sup>h</sup>	120 100 <sup>h</sup>	No	Sí 0,5
TYR COOLER 15	Líquido	Bolsa	30 x 130 mL.	Naranja	71 92 <sup>g</sup>	11,5 15 <sup>h</sup>	5,4 7 <sup>h</sup>	4,5 5,9 <sup>h</sup>	No	0,5 0,4 <sup>h</sup>	No	77 100 <sup>h</sup>	No	No
VITAFLO TIROSINEMIA EXPRESS	Polvo	Sobre	30 x 25 g.	Neutro	74 <sup>c</sup>	15 <sup>d</sup>	3,4 <sup>d</sup>	0,24 <sup>d</sup>	No	0,05 <sup>d</sup>	No	No	No	No
VITAFLO TYR GEL	Polvo	Sobre	30 x 24 g.	Neutro	81 <sup>c</sup>	10 <sup>d</sup>	10,3 <sup>d</sup>	6,5 <sup>d</sup>	No	0,02 <sup>d</sup>	No	No	No	No
XPHE, TYR MAXAMUN	Polvo	Bote	500 g.	Neutro	149 (50 g. producto)	19,5 <sup>i</sup> (50 g de producto)	17 g	1,55	No	< 0,25	No	No	No	No

<sup>a</sup> Kcal/100 mL;<sup>b</sup> g/100 mL<sup>c</sup> Kcal/sobre<sup>d</sup> g/sobre<sup>e</sup> Kcal botella<sup>f</sup> g/botella<sup>g</sup> Kcal bolsa



---

<sup>h</sup> g/bolsa  
<sup>i</sup> g/250 mL

## Anexo 7. Clasificación de alimentos en base al valor biológico de las proteínas.

Proteínas de Alto Valor Biológico (AVB)						
	100 g de alimento equivale a:			1 g de proteína equivale a:		
	g de proteína*	mg tyr	mg phe	g de alimento	mg tyr	mg phe
<b>Leche y derivados</b>						
Leche materna	1,03	53	46	97,08	51,41	44,66
Leche de cabra	3,56	179	155	28,08	7,89	7,88
Leche en polvo, entera	26,32	1271	1271	3,79	48,29	48,29
Leche evaporada	6,81	329	329	14,68	48,31	48,31
Leche desnatada	3,41	165	165	29,32	48,38	48,38
Leche entera	3,22	152	147	28,40	47,20	45,65
Leche semidesnatada	3,30	150	162	30,30	45,45	49,09
Kéfir	3,50	170	170	28,57	48,57	48,57
Yogur desnatado, con fruta	4,40	190	270	22,72	43,18	61,36
Yogur desnatado natural	4,56	213	235	21,9	46,71	51,53
Yogur entero de fruta	2,29	120	157	43,66	52,4	68,55
Yogur entero natural	3,42	136	178	29,23	39,76	52,04
Yogur natural Griego	3,60	144	180	27,7	40	50
Queso de cabra fuerte	30,52	1139	1215	3,27	37,31	39,80
Queso de cabra suave	18,52	691	737	5,39	37,31	39,79
Queso azul	21,40	1295	1087	4,67	60,51	50,79
Queso Brie	20,75	1200	1158	4,82	57,83	55,8
Queso Camembert	19,80	1145	1105	5,05	57,82	55,8
Queso Cheddar	24,90	1202	1311	4,01	48,27	52,65
Queso Edam	24,99	1457	1434	4	58,3	57,38
Queso Gouda	24,94	1454	1431	4	58,29	57,37
Queso Gruyère	29,81	1776	1743	3,35	59,57	58,47
Queso Mozzarella	26,17	1043	1011	3,82	39,85	38,63
Queso Parmesano	35,75	1995	1922	2,79	55,8	53,76
Queso Roquefort	21,54	1012	1023	4,64	46,98	47,49
<b>Carne, pescado y huevos</b>						
Chuleta de cerdo	27,4	953	1092	3,64	34,78	39,85
Costilla de cerdo	16,12	562	643	6,2	34,86	39,88
Lomo de cerdo	20,57	713	820	4,86	34,66	39,86
Bacon curado	11,60	363	460	8,62	31,29	39,65
Solomillo de cerdo	20,54	712	819	4,86	34,66	39,87
Costilla de ternera	18,86	601	761	5,3	31,86	40,34
Paletilla de ternera	19,27	614	778	5,18	31,86	40,37
Solomillo de ternera	20,20	644	815	4,9	31,88	40,34
Paletilla de cordero	19,29	648	785	5,18	33,59	40,69
Potro	21,39	670	879	4,6	31,32	41,09
Conejo	20,05	714	823	4,98	35,6	41,04
Ciervo	22,96	812	937	4,35	35,36	40,81
Codorniz	21,76	1010	944	4,59	46,41	43,38
Pato	18,28	696	766	5,47	38,07	41,95
Pavo pechuga	17,07	675	678	5,85	39,54	39,71

Pollo pechuga	20,85	684	816	4,79	32,8	39,13
Salchicha fresca	13,16	520	649	7,59	39,51	49,31
Chorizo	17,51	704	1162	5,71	40,2	66,36
Lomo embuchado	17,36	680	542	5,76	39,17	31,22
Salchichón	13,93	560	952	7,17	40,20	68,34
Foie-gras	6,94	280	596	14,4	40,34	85,87
Jamón cocido	17,93	836	354	5,57	46,62	19,74
Mortadela	18,91	760	608	5,28	40,19	32,15
Salchicha de Frankfurt	20,66	816	363	4,84	39,5	17,57
Salchicha de pavo	14,28	507	592	7	35,5	41,45
Abadejo	18,91	638	738	5,28	33,73	39,02
Bacalao fresco	17,81	601	695	5,61	33,74	39,02
Lenguado	18,84	636	736	5,3	33,75	39,06
Lubina	18,43	622	720	5,42	33,74	39,06
Rape	14,48	489	565	6,9	33,77	39,01
Rodaballo	16,05	542	627	6,23	33,76	39,06
Salmonete	19,35	653	755	5,16	33,74	39,01
Anguila	18,44	623	720	5,42	33,78	39,04
Arenque	17,96	606	701	5,56	33,74	39,03
Atún	23,33	787	911	4,28	33,73	39,04
Bonito enlatado al natural	23,62	797	922	4,23	33,74	39,03
Bonito enlatado en aceite	26,53	896	1036	3,76	33,77	39,05
Boquerón	20,35	687	794	4,9	33,75	39,01
Caballa	18,60	628	723	5,3	33,7	38,8
Pez espada	18,90	668	773	5,29	35,34	40,89
Salmón ahumado	18,28	617	714	5,24	33,75	39,05
Salmón	19,90	672	777	5,02	33,76	39,04
Trucha	20,77	701	811	4,81	33,75	39,04
Caviar	24,60	968	1071	4,06	39,34	43,53
Surimi	9,80	612	498	10,2	62,44	50,81
Bogavante	20,60	685	870	4,85	33,25	42,23
Cangrejo de río	15,90	532	672	6,28	33,45	42,26
Gamba camarón	20,31	676	858	4,92	33,28	42,24
Almeja	12,80	409	458	7,81	31,95	35,78
Calamar	15,60	498	558	6,4	31,92	35,76
Mejillón	11,90	381	426	8,4	32,01	35,79
Ostra	9,45	302	339	10,58	31,95	35,87
Pulpo	14,91	477	534	6,7	31,99	35,81
Sepia	16,24	520	582	6,15	32,01	35,83
Vieira	16,78	537	601	5,95	32	35,8
Alga espirulina	5,92	266	286	16,89	44,93	48,31
Yema de huevo de gallina	15,86	678	681	6,30	42,74	42,93
Clara de huevo de gallina	10,90	457	686	9,17	41,92	62,93
Huevo de gallina entero	12,58	500	681	7,94	39,74	54,13

Proteínas de Medio Valor Biológico (MVB)						
	100 g de alimento equivale a:			1 g de proteína equivale a:		
	g de proteína	mg tyr	mg phe	g de alimento	mg tyr	mg phe
<b>Legumbres</b>						
Guisante congelado	5,21	109	192	19,19	20,92	36,85
Guisante en lata	4,42	93	163	22,62	21,04	36,87
Guisante crudo	5,42	114	200	18,45	21,03	36,9
Alubia blanca seca cruda	21,11	594	1141	4,73	28,13	54,05
Alubia pinta seca	21,42	1095	427	4,66	51,12	19,93
Alubia negra seca cruda	21,60	608	1168	4,62	28,14	54,07
Garbanzo seco crudo	19,30	479	1034	5,18	24,81	53,57
Lenteja cocida	9,02	241	445	11,08	26,71	49,33
Lenteja seca cruda	25,80	750	1383	3,87	29,06	53,6
Soja seca cruda	36,49	1380	1905	2,74	37,81	52,20
<b>Cereales</b>						
Avena	16,89	573	895	5,92	33,92	52,98
Pan de trigo	7,15	224	506	13,98	31,32	70,76
Pan blanco de molde	7,54	220	373	13,26	29,17	49,46
Harina de trigo	10,33	312	520	9,68	30,20	50,33
Harina de trigo integral	13,70	400	646	7,29	29,19	47,15
Quinoa	14,12	267	593	7,08	18,9	41,99
Levadura fresca	8,40	345	407	11,9	41,07	48,45
Arroz blanco	6,61	221	353	15,12	33,43	53,40
Arroz integral	7,50	281	387	13,3	37,46	51,6
Pasta alimenticia	13,04	243	668	7,66	18,63	51,22
Galleta de mantequilla	6,10	211	299	16,39	34,59	49,01
Galleta de chocolate	5,80	182,40	282	17,24	17,24	48,62
Galleta tipo "María"	7,09	224	287	14,1	31,59	40,47
Magdalena	6,40	204,80	207	15,62	32	32,34
<b>Frutos secos</b>						
Almendra cruda	21,26	530	1148	4,7	24,92	53,99
Avellana cruda	14,95	362	663	6,68	24,21	44,34
Avellana tostada	15,03	364	667	6,65	24,21	44,37
Cacahuete crudo	25,80	1049	1337	3,87	40,65	51,82
Coco seco	6,88	213	349	14,53	30,95	50,72
Crema de cacahuete	24,06	977	1246	4,15	40,6	51,78
Nuez	15,23	406	711	6,56	26,65	46,68
Nuez de Macadamia	7,79	511	654	12,8	65,59	83,95
Piñón crudo	11,57	424	443	8,64	36,64	38,28
Pipas de girasol	19,33	565	992	5,17	29,22	51,31
Pistacho	21,35	432	1104	4,68	20,23	51,70
Pistacho tostado	21,35	432	1104	4,68	20,23	51,7
Semilla de sésamo	17,73	743	940	5,64	41,9	53,01
Semilla de lino	18,29	493	957	5,46	26,95	52,32
Castaña cruda	1,63	45	69	61,3	27,6	42,33
Tomate seco	14,11	242	366	7,08	17,15	25,93

Frutas desecadas						
Ciruela seca	2,18	21	104	45,87	9,63	47,7
Dátil seco	2,45	15	50	40,81	6,12	20,4
Higo seco	3,30	130	73	30,3	39,39	22,12
Pasa cruda	3	42	90	33,3	14,3	30
Chocolates						
Cacao puro en polvo	19,60	735	941	5,1	37,5	48,01
Cacao soluble con azúcar	5,50	123	217	18,18	22,36	39,45
Mazapán	11	320	640	9,09	29,09	58,18
Aperitivos						
Patatas chips	5,40	270	230	18,51	50	42,59
Salsas de soja						
Salsa de soja	10,51	342	534	9,51	32,54	50,8

Proteínas de Bajo Valor Biológico (BVB)						
	100 g de alimento equivale a:			1 g de proteína equivale a:		
	g de proteína	mg tyr	mg phe	g de alimento	mg tyr	mg phe
Verduras y hortalizas						
Acelgas	1,80	40	110	55,5	22,22	61,11
Ajo	6,36	81	183	15,72	12,73	28,77
Apio	0,69	9	20	144,92	13,04	28,98
Apio en conserva	0,50	10	15	200	20	30
Berro	1,70	63	84	58,82	37,05	49,41
Col Lombarda	1,43	20	35	69,93	13,98	24,47
Col de Bruselas	3,38	80	98	29,58	23,66	28,99
Col rizada berza	2,80	117	169	35,71	41,78	60,35
Endivia	1,25	40	53	80	32	42,4
Escarola	1,80	30	41	55,5	16,6	22,7
Espárrago blanco	2,40	54	54	41,6	22,5	22,5
Espárrago blanco en lata	2,14	34	51	46,72	15,88	23,83
Espárrago triguero	1,80	44	49	55,5	24,4	27,22
Espinaca	2,86	108	129	34,96	37,76	45,1
Espinaca congelada	3,94	273	238	25,38	69,28	60,4
Lechuga romana	1,23	40	68	81,3	32,52	55,28
Canónigos	4,20	175	166	23,8	41,66	39,52
Cardo	1,40	28	42	71,42	20	30
Palmito	2,52	49	98	39,68	19,4	38,8
Nabo	0,90	16	17	111,1	17,7	18,8
Rábano	0,68	13	23	147,05	19,11	33,82
Zanahoria	0,93	24	35	107,52	25,8	37,63
Cebolla	1,30	29	30	76,92	22,3	23,07
Cebolla tierna	1,83	53	59	54,64	28,96	32,24
Puerro	1,50	41	55	66,6	27,3	36,6

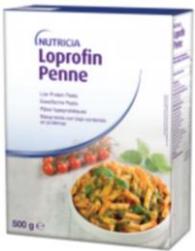
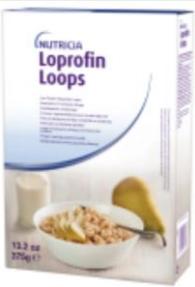


Alcachofa	3,27	68	107	30,58	20,79	32,72
Berenjena	1,01	27	43	99	26,73	42,57
Brócoli	2,82	50	117	35,46	17,73	41,48
Calabacín	1,21	31	41	82,64	25,61	33,88
Calabaza	1	42	32	100	42	32
Coliflor	1,98	43	71	50,50	21,71	35,85
Judía verde	1,82	42	67	54,94	23,07	36,81
Maíz en lata	1,95	74	90	51,28	37,94	46,15
Pepinillo en vinagre	0,33	6	10	303,03	18,18	30,30
Pepino	0,65	11	19	153,84	16,92	29,23
Pimiento rojo	0,99	20	30	101,01	20,20	30,30
Pimiento en lata	0,80	12	24	125	15	30
Pimiento verde	0,86	18	27	116,27	20,93	31,39
Tomate	0,88	15	22	113,63	17,04	25
Champiñón	3,09	63	85	32,36	20,38	27,5
Grelos	3,17	75	128	31,54	23,65	40,37
Remolacha	1,61	38	46	62,11	23,6	28,57
Remolacha en conserva	1,50	30	45	66,6	20	30
Repollo blanco	1,20	12	21	83,3	10	17,5
Trufa	9	180	192	11,1	20	21,3
Frutas						
Albaricoque	1,40	29	52	71,42	20,71	37,14
Caqui	0,80	23	36	125	28,75	45
Cereza	1	14	24	100	14	24
Ciruela	0,70	8	14	142,85	11,42	20
Fresa	0,67	22	19	149,25	32,83	28,35
Granada	0,70	10,22	22	142,85	14,6	31,42
Higo	0,75	32	18	133,3	42,66	24
Kiwi	1,14	34	44	87,71	29,82	38,59
Mandarina	0,80	15	18	125	18,75	22,5
Mango	0,50	10	17	200	20	34
Manzana	0,25	1	6	400	4	24
Melocotón	0,90	14	19	111,1	15,5	21,1
Naranja	0,90	16	31	111,1	17,7	34,4
Naranja zumo natural	0,59	8,40	7	169,49	14,23	11,86
Nectarina	1	7	11	100	7	11
Níspero	0,40	13	14	250	32,5	35
Papaya	0,60	5	9	166,6	8,3	15
Pera	0,38	2	11	263,15	5,26	28,94
Piña	0,54	19	21	185,18	35,18	38,8
Piña en almíbar	0,42	10	10	238,09	23,8	23,8
Plátano	1,09	9	49	91,74	8,25	44,95
Plátano macho	1,30	32	44	76,92	24,61	33,84
Sandía	0,61	12	15	163,93	19,67	24,59
Coco	3,33	103	169	30,03	30,93	50,75
Uva	0,72	10	19	138,8	13,8	26,38
Aguacate	2	29,40	232	50	14,7	116
Aceituna verde	0,80	23	29	125	28,75	36,25

<b>Bebidas</b>						
Bebida de almendra	0,50	20	30	200	40	60
Horchata	0,50	17,60	27,50	200	35,2	55
Bebida de arroz	0,40	12,80	20	250	32	50
<b>Tubérculos</b>						
Patata cruda	1,80	35	72	55,55	19,44	40
Patata cocida	1,71	64	76	58,47	37,42	44,44
Patata frita	4,90	87	200	20,4	17,75	40,81
Puré de patata (Maggi <sup>®</sup> )	7,50	140	382	13,3	18,66	50,93
Boniato	1,57	41	99	63,69	26,11	63,05
Yuca/mandioca	1,36	17	26	73,52	12,5	19,11
Tapioca	0,19	2	4	526,31	10,52	21,05
Maizena	0,26	10	13	384,61	38,46	50
<b>Salsas</b>						
Tomate triturado en conserva	2,30	46	69	43,47	20	30
Kétchup	1,74	36	58	57,47	20,68	33,3
Mayonesa	0,90	72	39	111,11	80	43,3

\* Datos obtenidos de la App 'Intercambios Vitaflo' (53) y ODIMET (54).

## Anexo 8. Alimentos bajos en proteínas (49)

Producto	Presentación	Valor energético (Kcal)	HCO (g)	Proteína (g)	Grasas (g)	Tyr (mg)	Phe (mg)	
Loprofin Pasta <sup>a</sup>	 Penne (Macarrones)	365	87,4	0,5	1,2	5	17,5	
	Caja con 6 paquetes de 500 g.							
	Espirales (Fusilli)							
	Caja con 6 paquetes de 500 g.							
Loprofin Lasaña	Caja de 12 paquetes de 250 g.							
	Spaghetti	Caja con 6 paquetes de 500 g.						
Loprofin Egg Replacer (sustituto de huevo) <sup>b</sup>	 Caja con 2 sobres de 250 g.	346	81,8	0,33	0,3	< 2	< 5	
Loprofin Loops (aros de cereal) <sup>c</sup>	 Cereales	Caja con 4 paquetes de 375 g	359	83,5	0,32	1,1	5	6,20

Loprofin Rice (Arroz) <sup>d</sup>		Caja con 6 paquetes de 500 g	365	88,1	0,4	1,1	7	14
Loprofin Mix - Preparado panificable (harina)		Caja con 18 paquetes de 500 g	361	87,4	0,3	0.4	3	<10

<sup>a</sup> Sin proteínas de leche de vaca y sin gluten. Sin lactosa, fructosa ni sacarosa. No contiene huevo ni soja.

<sup>b</sup> Sin proteínas de leche de vaca, huevo ni soja. Sin gluten ni lactosa. Sin fructosa. No tiene el valor nutricional de un huevo.

<sup>c</sup> No contiene proteínas de leche de vaca, huevo ni lactosa. Sin cacahuete.

<sup>d</sup> Sin proteínas de leche de vaca y sin gluten. Sin lactosa, fructosa ni sacarosa. No contiene huevo ni soja.

## Anexo 9. Hoja de control (27)

<b>Fecha</b>				
<b>Edad</b>				
<b>Talla</b>				
<b>Peso</b>				
<b>PC (&lt;3 años)</b>				
<b>Kcal/Kg</b>				
<b>Cantidad de fórmula libre de tyr y phe (mL/g/cazos)</b>				
<b>Proteínas totales (g/Kg/día)</b>				
<b>PN (g/Kg/día)</b>				
<b>Proteínas sintéticas (g/Kg/día)</b>				
<b>NTBC (mg/Kg/día)</b>				