



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Grado en Nutrición Humana y Dietética

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO 2024-2025

Revisión del diagnóstico y tratamiento
nutricional en la Intolerancia Hereditaria
a la Fructosa. Diseño de una propuesta
de intervención nutricional en adultos

AUTOR:

Alba Zazo Gómez

TUTORA:

María del Mar Infante Sanz

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a mi tutora, María del Mar Infante Sanz, por su atención, dedicación y disponibilidad en la realización de este trabajo, para mí ha sido un placer poder trabajar con ella.

A mis padres y mi hermana, porque han sido el mayor apoyo que he tenido en todo este proceso, gracias por celebrar mis logros más que yo misma.

A mi pareja, por su paciencia infinita en todo este tiempo, por apoyarme, por escucharme y por darme ánimos cada día.

A mi familia de cuatro patas, mis perros Milka y Bombón, por darme la calma que necesitaba para seguir adelante.

A mis compañeros y amigos, por reconfortarnos mutuamente en los momentos de agobio, por acompañarme en los días difíciles y por aportar siempre un toque de alegría y humor en todo este camino.

Y a mis abuelos, por creer en mí incondicionalmente, en especial a Pili porque sé que, allá donde esté, me ha apoyado en cada paso para conseguirlo.

RESUMEN

La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es un trastorno autosómico recesivo causado por alteraciones en el gen de la enzima aldolasa B. La exposición crónica a la fructosa en estos pacientes causa acumulación de fructosa-1-fosfato y esto puede generar retraso del crecimiento, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y, si no se trata adecuadamente, la muerte. Por todo esto es importante diagnosticarla precozmente para poder tratarla lo antes posible y así evitar estas complicaciones. El método de diagnóstico más fiable y menos invasivo para el paciente es el análisis genético, aunque hay excepciones donde se pueden usar otros métodos. La clave del tratamiento es una dieta libre de fructosa, sacarosa y sorbitol (FSS), así como la suplementación correspondiente y el manejo de las comorbilidades presentes debido a la enfermedad. Esta revisión presenta una recopilación de la evidencia científica disponible acerca del diagnóstico, del tratamiento nutricional a seguir y propone una intervención nutricional para pacientes con IHF acorde con la información recopilada.

Palabras clave: Intolerancia hereditaria a la fructosa, trastorno autosómico recesivo, aldolasa B, fructosa-1-fosfato, diagnóstico precoz, dieta libre de fructosa, sacarosa y sorbitol, intervención nutricional

ABSTRACT

Hereditary fructose intolerance (HFI) is an autosomal recessive disorder caused by mutations in the aldolase B gene. Chronic exposure to fructose in these patients causes accumulation of fructose-1-phosphate, leading to growth retardation, liver failure, kidney failure, and if not treated, death. For all these reasons, it is important an early diagnosis in order to treat it as quickly as possible and thus avoid these complications. The safest and least invasive diagnostic method for the patient is genetic analysis, although there are exceptions where other methods can be used. The key to treatment is a fructose-, sucrose-, and sorbitol- (FSS) free diet, as well as an appropriate supplementation and management of comorbidities associated with the disease. This review presents a compilation of the available scientific evidence regarding the diagnosis and the appropriate nutritional treatment, and proposes a nutritional intervention for patients with HFI based on the information gathered.

Key words: Hereditary fructose intolerance, autosomal recessive disorder, aldolase B, fructose-1-phosphate, early diagnosis, fructose-, sucrose-, and sorbitol-free diet, nutritional intervention

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	DEFINICIÓN	1
1.2	ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA POR DEFECTOS ENZIMÁTICOS.....	1
1.2.1	INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA	1
1.2.2	DEFICIENCIA DE LA ENZIMA FRUCTOQUINASA.....	2
1.2.3	DEFICIENCIA DE FRUCTOSA 1-6-DIFOSFATASA	3
1.3	ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA POR MALABSORCIÓN	4
1.3.1	GENÉTICA	4
1.4	METABOLISMO	5
1.4.1	GLUT5	6
1.4.2	GLUT2	6
1.5	CLÍNICA EN PACIENTES CON IHF	7
1.5.1	ACUMULACIÓN DE FRUCTOSA-1-FOSFATO	7
1.5.2	HIPERURICEMIA	8
1.6	DIAGNÓSTICO	8
1.6.1	INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA	8
1.6.2	MALABSORCIÓN DE FRUCTOSA	9
1.7	TRATAMIENTO	9
1.7.1	TRATAMIENTO EN DEFECTOS ENZIMÁTICOS	9
1.7.2	TRATAMIENTO EN DEFECTOS DE MALABSORCIÓN DE FRUCTOSA	10
2	JUSTIFICACIÓN.....	12
3	OBJETIVOS	13
3.1	OBJETIVO GENERAL	13
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
4	MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
4.1	CITAS.....	14
4.2	BÚSQUEDA.....	14
4.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
4.4	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	14
5	DESARROLLO DEL TEMA	15
5.1	DIAGNÓSTICO DE LA IHF.....	15
5.1.1	ESTUDIOS SELECCIONADOS	15
5.2	TRATAMIENTO DIETÉTICO	20
5.2.1	ESTUDIOS SELECCIONADOS	21

6	PROPUESTA DE INTERVENCIÓN NUTRICIONAL	24
6.1	EVALUACIÓN INICIAL	24
6.2	PLAN DIETÉTICO INDIVIDUALIZADO	24
6.2.1	EJEMPLO DE MENÚ DIARIO PARA UN ADULTO CON IHF	26
6.3	EDUCACIÓN NUTRICIONAL	27
6.4	SEGUIMIENTO DEL PACIENTE	27
7	DISCUSIÓN	28
8	CONCLUSIONES.....	29
9	BIBLIOGRAFÍA.....	30
	ANEXO 1: ESTUDIOS SELECCIONADOS PARA LA NARRATIVA DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.....	i
	ANEXO 2: MENÚ SEMANAL PARA UN CASO DE MUJER GESTANTE CON IHF	v
	ANEXO 3: MATERIAL DE EJEMPLO PARA LA EDUCACIÓN NUTRICIONAL EN PACIENTE CON IHF	vi

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: CONTENIDO DE FRUCTOSA LIBRE Y GLUCOSA EN FRUTAS	10
TABLA 2: ALIMENTOS FAVORABLES Y DESFAVORABLES, CONSIDERANDO EL CONTENIDO DE FRUCTOSA EN TODAS SUS FORMAS, FRENTE A UN DIAGNÓSTICO DE INTOLERANCIA A LA FRUCTOSA	11
TABLA 3: LISTA DE ALIMENTOS PERMITIDOS Y NO RECOMENDADOS EN PACIENTE ADULTO CON IHF	25
TABLA 4: EJEMPLO DE MENÚ DIARIO PARA UN PACIENTE ADULTO CON IHF	27

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA FRUCTOSA	1
FIGURA 2: VÍAS DE METABOLISMO DE LA FRUCTOSA	3
FIGURA 3: METABOLISMO DE LA FRUCTOSA EN EL HÍGADO	5
FIGURA 4: ABSORCIÓN DE FRUCTOSA EN EL ENTEROCITO	6
FIGURA 5: MECANISMO DE HIPERURICEMIA INDUCIDA POR FRUCTOSA	8
FIGURA 6: TEST DE HIDRÓGENO ESPIRADO	9
FIGURA 7: ALGORITMO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA EL MANEJO DIETÉTICO-NUTRICIONAL DEL PACIENTE CON TRASTORNOS GASTROINTESTINALES CRÓNICOS	17

ANEXOS

ANEXO 1, TABLA 1: RESUMEN ARTÍCULOS SELECCIONADOS SOBRE EL DIAGNÓSTICO DE LA IHF	I
ANEXO 1, TABLA 2: RESUMEN ARTÍCULOS SELECCIONADOS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA IHF	III
ANEXO 2, TABLA 1: MENÚ SEMANAL CUALITATIVO DE EJEMPLO PARA PACIENTE GESTANTE CON IHF	VI
ANEXO 3, FIGURA 1: CARTEL DE TALLER DE LECTURA DE ETIQUETAS EN ALIMENTOS PARA PACIENTES CON IHF	VII
ANEXO 3, FIGURA 2: PORTADA DE FOLLETO EN TALLER DE ALIMENTACIÓN SEGURA EN IHF	VIII
ANEXO 3, FIGURA 3: CONTRAPORTADA DE FOLLETO EN TALLER DE ALIMENTACIÓN SEGURA EN IHF	IX

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

IHF: Intolerancia hereditaria a la fructosa

FSS: Fructosa, sacarosa y sorbitol

ALDOB: Aldolasa B

F1P: Fructosa-1-fosfato

MPI: Manosa-6 fosfato isomerasa

F6P: Fructosa 6-fosfato

M6P: Manosa-6-fosfato

GDP-Man: Guanidina difosfomanosa

CO₂: Dióxido de carbono

KHK: Fructoquinasa

Acetil-CoA: Acetil coenzima A

ATP: Adenosin-5'-trifosfato

TCA: Ácido tricarboxílico

K_m: Constante de Michaelis

mM: Milimolar

Pi: Fosfato inorgánico intracelular

AMP: 5'-monofosfato de adenosina

IMP: Monofosfato de inosina

AAIHF: Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

CDT: Concentración de transferrina deficiente en carbohidratos

SIBO: Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado

ALT: Alanina aminotransferasa

EQBIOTA: Marca de cepa probiótica

SENC: Sociedad Española De Nutrición Comunitaria

Kcal: Kilocalorías

Kg: Kilogramos

g: Gramos

cm: Centímetros

AOVE: Aceite de oliva virgen extra

GEB: Gasto energético basal

GET: Gasto energético total

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN

La fructosa es un monosacárido (Figura 1) que está ampliamente presente en la dieta: fructosa libre (frutas, verduras, hortalizas y miel), constituyendo un disacárido (asociada a la glucosa en forma de sacarosa o azúcar común), fructanos (un polímero de fructosa presente en algunos vegetales y trigo), Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa (presente en refrescos, galletas, productos de pastelería y bollería entre otros) o se puede sintetizar en nuestro cuerpo a partir del **sorbitol** (edulcorante ampliamente utilizado), por lo que este último también constituye otra fuente de fructosa) (1–3).

En el momento en el que hay un problema en su absorción (malabsorción) o metabolización (defecto enzimático) es cuando surge la intolerancia a la fructosa (4).

Podemos hablar de 3 defectos enzimáticos que alteran el metabolismo de la fructosa (Figura 2) produciendo una intolerancia. Uno de ellos está causado por deficiencia de fructoquinasa, otro por la deficiencia de la aldolasa B (causando la llamada intolerancia hereditaria a la fructosa) y otro por la deficiencia de fructosa 1-6-difosfatasa (4).

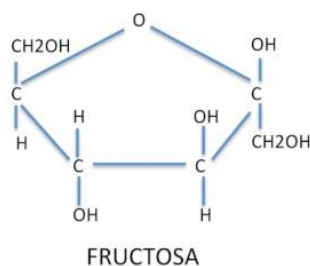


Figura 1: Estructura molecular de la fructosa (5)

1.2 ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA POR DEFECTOS ENZIMÁTICOS

1.2.1 INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA

La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es un trastorno autosómico recesivo causado por la deficiencia de Fructosa-1,6-bifosfato aldolasa, también conocida como aldolasa B (ALDOB) (6,7).

ALDOB se expresa predominantemente en el hígado, riñón e intestino delgado. Los pacientes con HFI carecen de la enzima para descomponer fructosa-1-fosfato en fructosa 1,6 difosfato, dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído inhibiéndose la síntesis de glucosa (4) (Figura 3); lo que lleva a la acumulación intracelular de fructosa y se manifiesta con sus efectos secundarios. El exceso de fructosa-1-fosfato (F1P) inhibe la enzima manosa-6 fosfato isomerasa (MPI), que cataliza la interconversión de fructosa 6-fosfato (F6P) y manosa-6-fosfato (M6P). M6P se

convierte en guanidina difosfomanosa (GDP-Man), que se utiliza directa o indirectamente como donante de manosa para la Nglicosilación (6,8).

La confirmación del diagnóstico debe llevarse a cabo por análisis molecular del gen aldolasa B. Para el diagnóstico se puede usar además de sintomatología común un análisis de orina donde se confirme la intolerancia a la fructosa (4).

El tratamiento para llevar a cabo es una dieta estricta sin fructosa en la que no se consuma más de 1-2 gr. de fructosa al día ya sea en forma de fructosa, sacarosa o sorbitol (4).

1.2.1.1 GENÉTICA

El gen que codifica para la enzima aldolasa B (ALDOB) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 9 (9q22.3). No hay predilección por sexo. Las alteraciones genéticas incluyen mutaciones de sustitución de cambio de nucleótido, pequeñas deleciones, mutaciones por desplazamiento del marco de lectura y mutaciones en los sitios de splicing. Se han identificado unas 68 variantes del gen ALDOB en pacientes con IHF, distribuidas en diferentes poblaciones y en 85 combinaciones genotípicas distintas. La mayoría de estas mutaciones son específicas de un grupo étnico, pero algunas variantes se distribuyen mundialmente y representan la mayoría de los casos identificados. Tres mutaciones se encuentran entre las más frecuentes en población europea y en el 68% de la población norteamericana: p.Ala149Pro, p.Ala174Asp, y p.Asn334Lys (8).

Las alteraciones genéticas afectan a la estabilidad de la enzima o a su actividad catalítica, lo que impide la correcta metabolización de fructosa, sacarosa y sorbitol.

La mutación p.Ala149Pro, que se encuentra en aproximadamente la mitad de las personas afectadas, reemplaza el aminoácido alanina por el aminoácido prolina en la posición 149 de la enzima. Esta variante altera la forma tridimensional de la enzima, de manera que es más difícil para las moléculas de enzima aldolasa B unirse entre sí y formar tetrámeros. Si las moléculas no forman un tetrámero, la aldolasa b no puede metabolizar la fructosa.

Una deficiencia de aldolasa B funcional provoca una acumulación de fructosa-1-fosfato en las células hepáticas. Esta acumulación es tóxica, por lo que con el tiempo mueren las células hepáticas y pueden provocarse daños graves si no se diagnostica la patología precozmente y recibe el tratamiento adecuado (9).

1.2.2 DEFICIENCIA DE LA ENZIMA FRUCTOQUINASA

La deficiencia de la enzima fructoquinasa retrasa la conversión de la fructosa en fructosa-6-fosfato, proceso que en el músculo y el tejido adiposo depende de la acción de la enzima hexoquinasa. Esta deficiencia causa un aumento benigno de las concentraciones sanguínea y urinaria de fructosa (fructosuria benigna) (4). Se han descrito 57 variantes que alteran la fosfofructoquinasa, de las cuales p.Ala43Thr es considerada patogénica (10). Este tipo de deficiencia no produce ninguna sintomatología y no necesita ningún tratamiento dietético.

La incidencia de esta afección benigna se estima en 1:130.000 en población general. La transmisión sigue un patrón autosómico recesivo. El defecto genético es una deficiencia de fructoquinasa hepática (Figura 2). La fructosa ingerida no se metaboliza adecuadamente en el

hígado y alcanza niveles elevados en sangre, con un exceso en la orina. La presencia de azúcar en la orina se puede detectar fácilmente (11).

1.2.3 DEFICIENCIA DE FRUCTOSA 1-6-DIFOSFATASA

Esta deficiencia impide la formación de glucosa a partir de lactato, glicerol, alanina y la fructosa de la dieta. Estos pacientes toleran una mayor cantidad de fructosa que los que son intolerantes a la fructosa porque en este caso la fructosa puede ser transformada a lactato y por tanto hay una menor cantidad de fructosa -1- fosfato. Entre los síntomas más comunes se encuentran hiperventilación, disnea, taquicardia, apnea junto a irritabilidad o somnolencia, letargia y puede conducir al coma y convulsiones. El diagnóstico se realiza tras la medición de la actividad de la enzima en el hígado, intestino y riñón. El tratamiento consiste en una dieta con restricción parcial de fructosa. En este tipo de intolerancia debemos de valorar tolerancia del paciente hacia cantidad y tipo de alimentos tolerados y si es necesaria suplementación (4).

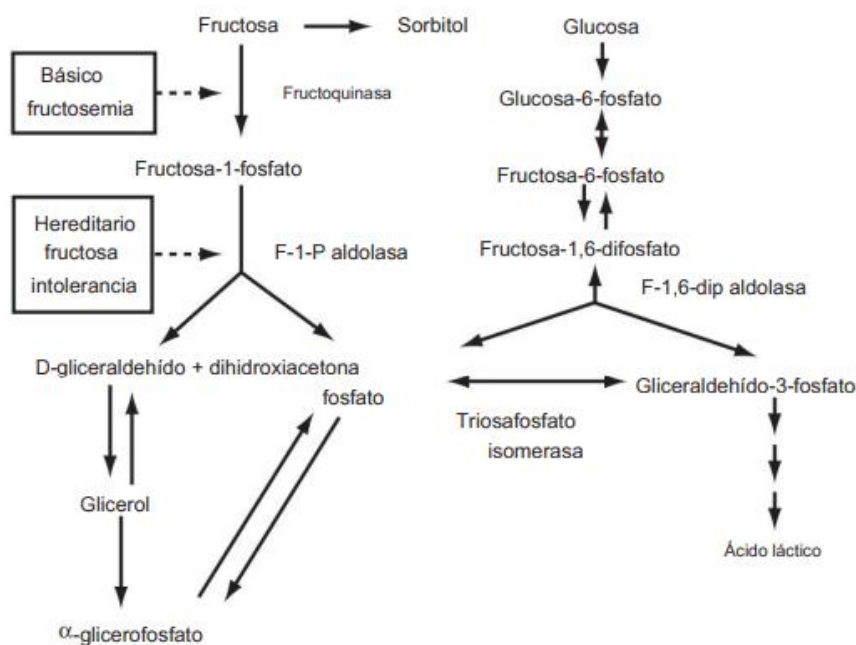


Figura 2: Vías de metabolismo de la fructosa (11)

1.3 ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA POR MALABSORCIÓN

La causa de la malabsorción de la glucosa en adultos no está clara. Se sospecha de los transportadores de fructosa GLUT5 y GLUT2. Se considera que la absorción de fructosa en el cuerpo humano es de 25 gr/día y cuando superamos esta cantidad nos encontramos que estamos ingiriendo más fructosa de la que absorbemos y de ahí se produce la malabsorción (4).

Gracias a transportadores intestinales (el GLUT5, específico de fructosa y GLUT2, no específico y compartido con la glucosa y galactosa), localizados en los enterocitos, la fructosa es introducida desde la luz del intestino delgado hasta el interior de estos (1)(Figura 4).

Cuando hablamos de malabsorción de fructosa existe un déficit de GLUT5, lo que da lugar a una absorción incompleta de fructosa que pasa al colon donde es fermentada por bacterias intestinales que liberan hidrógeno, CO₂ y metano, así como ácidos grasos de cadena corta y agua. Estos gases y sustancias osmóticamente muy activas son las causantes de los síntomas (1). Los principales son distensión abdominal, flatulencias, dolor, náuseas, diarrea pudiendo llegar a hipoglucemias, vómitos y, al final, insuficiencia renal que causa la muerte (4).

Alteraciones en estos mecanismos de transporte bien por factores genéticos (malabsorción congénita aislada) o por otros factores como el síndrome de colon irritable, pueden hacer que la fructosa no se absorba en el intestino(2).

El grado de malabsorción depende de la cantidad de fructosa en la dieta, pero también de la mezcla de azúcares en el intestino. Por ejemplo, en presencia de glucosa se puede absorber más fructosa, pero la presencia de sorbitol dificulta más la absorción, ya que ambos compiten por el mismo transportador GLUT5 (12).

El tratamiento dietético consistirá en dieta baja en fructosa. Al principio se limitarán los alimentos ricos en fructosa y sorbitol observando evolución de la persona, después se irán haciendo reintroducciones paulatinas valorando tolerancia del paciente hacia ese alimento, con el fin de ampliar al máximo posible alimentos problemáticos (4).

1.3.1 GENÉTICA

En el centro de la genética de la malabsorción de fructosa se encuentra el gen *SLC2A5*, que codifica la proteína GLUT5. GLUT5 es el principal transportador de fructosa en la membrana apical de los enterocitos (células intestinales). Aunque varios estudios han involucrado el papel fisiopatológico de los transportadores de fructosa, en particular el GLUT5, en el desarrollo de síntomas asociados a la fructosa, los resultados son divergentes (12).

Según el estudio de Taneva y cols. (2022), en el que se realizaron pruebas de aliento a 35 participantes para confirmar su malabsorción y después se identificaron variantes genéticas en las regiones no codificantes del gen *SLC2A5*, estas variantes fueron similares a las de la población general por lo que se demostró que el síndrome de malabsorción relacionado con la fructosa, asociado a diferentes patologías, tiene una etiología multifactorial. Diferentes patrones de regulación transcripcional que afectan la expresión del gen *SLC2A5* contribuyen a la patología, mientras que las variantes genéticas de *SLC2A5*, incluida la región promotora, objeto de este estudio, no desempeñan un papel relevante (12).

1.4 METABOLISMO

El metabolismo de la fructosa dietética comienza con su absorción en el intestino delgado, específicamente en la membrana apical del enterocito se produce la absorción de fructosa, donde se encuentra el transportador de glucosa 5 (GLUT5), único y específico para fructosa, que la transporta en forma pasiva desde el lumen a la sangre (Figura 4). La fructosa presente en los alimentos aumentará su concentración en el lumen intestinal, lo que favorece el transporte transmembrana de fructosa y fluctúa alrededor del GLUT5. Otro transportador de fructosa, de baja afinidad, es el GLUT2, que también es capaz de reconocer otros monosacáridos como la glucosa y galactosa (Figura 4). Después del transporte apical mediado por GLUT5 o GLUT2, la fructosa es transportada en la membrana basolateral por GLUT21, donde posteriormente desde la circulación portal es transportada al hígado a través de GLUT2 o GLUT5. La fructosa se absorbe más lentamente que la glucosa, aunque es captada y metabolizada de manera más rápida por el hígado (13,14).

La principal vía de metabolización de la fructosa es en el hígado, donde ocurre la conversión de fructosa en fructosa-1-fosfato por la fructoquinasa (ketoheixoquinasa, KHK), enzima que tiene una acción 10 veces más rápida que la glucoquinasa y hexoquinasa (Figura 3). La fructosa-1-fosfato es convertida por la aldolasa B en triosas fosfato, di-hidroxiacetona fosfato y gliceraldehído 3-fosfato, metabolitos intermediarios de la glicólisis (Figura 2). De esta forma, la fructosa sirve como fuente no regulada de glicerol 3-fosfato y acetil-CoA en las diversas vías metabólicas como glicólisis, gluconeogénesis y lipogénesis. En el caso de la glucosa, el metabolismo se regula por los niveles de citrato y de adenosin-5'-trifosfato (ATP), que inhiben por retroalimentación a la fosfofructoquinasa, con la consecuente reducción de la conversión de la fructosa 6-fosfato en fructosa 1,6-bisfosfato. Después de la ingesta de fructosa, las triosas fosfato son el principal precursor lipogénico, que pueden ser convertidas en piruvato, para posteriormente ser oxidado en el ciclo del ácido tricarbóxico (TCA) en la mitocondria a nivel hepático (8,14).

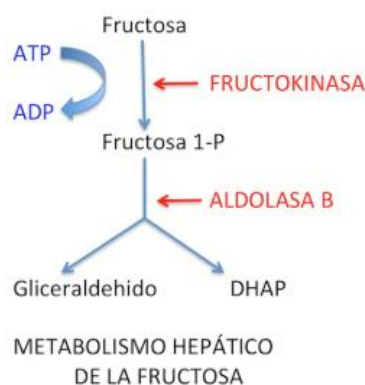


Figura 3: Metabolismo de la fructosa en el hígado (5)

1.4.1 GLUT5

El transportador GLUT5 (codificado por el gen *SLC2A5*) es un transportador específico para fructosa (1,13). Tras su procesamiento y maduración en el aparato de Golgi, el GLUT5 recién sintetizado se transporta a las membranas apical y basolateral de las células epiteliales del intestino delgado con la ayuda de endosomas circulantes. GLUT5 es el transportador para facilitar la difusión de la fructosa hacia las células epiteliales a través del lumen intestinal, pero GLUT2 es responsable de la mayor parte del transporte de fructosa a través de la membrana basolateral intestinal hasta el espacio extracelular (Figura 4) (13).

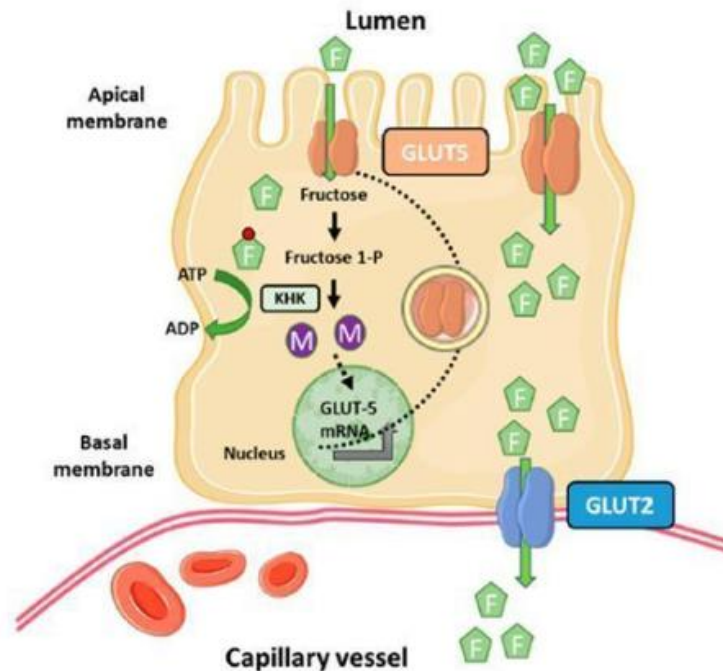


Figura 4: Absorción de fructosa en el enterocito (15)

La distribución del GLUT-5 en el intestino es mayor en la zona proximal (duodeno y yeyuno proximal) en comparación con segmentos distales (yeyuno e íleon distales) y su expresión génica parece estar estrictamente regulada por factores como la nutrición, hormonas y ciclos circadianos. De esta forma, se ha observado que su expresión en ratas recién nacidas es baja y aumenta después de la lactancia (14).

1.4.2 GLUT2

El transportador GLUT2 (codificado por el gen *SLC2A2*) es un transportador de fructosa no específico, que es compartido con la glucosa y galactosa (1). Es también un transportador de glucosa de baja afinidad ($K_m = 15\text{--}20\text{ mM}$) que se expresa en el hígado humano adulto, riñón, células beta de los islotes de Langerhans y en la membrana basolateral de las células epiteliales del intestino delgado. El GLUT2 es un transportador de tipo bidireccional que puede transportar glucosa, desde la sangre al tejido o desde el tejido hacia la sangre a nivel hepático y renal. Funciona como un sensor de la concentración plasmática de glucosa y permite su intercambio

entre la sangre y el hepatocito dependiendo de la condición alimentaria predominante en el momento (16) (Figura 4).

1.5 CLÍNICA EN PACIENTES CON IHF

Los pacientes con IHF desarrollan síntomas solo cuando se exponen a la fructosa dietética directa o indirectamente a través de la sacarosa o el sorbitol. Los niños suelen presentar síntomas gastrointestinales, problemas de alimentación, aversión a los dulces e hipoglucemia. Las manifestaciones hepáticas incluyen un aumento asintomático de las transaminasas, esteatohepatitis y, en raras ocasiones, insuficiencia hepática. La afectación renal suele presentarse en forma de acidosis tubular renal proximal y puede derivar en insuficiencia renal crónica (8).

También se encuentra acidosis láctica, hipofosfatemia, hiperuricemia, hipermagnesemia e hiperalaninemia debido a la desregulación de la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la disminución del fosfato inorgánico (8).

Los síntomas frecuentes son diarrea, náuseas, vómitos, distensión, dolor abdominal, flatulencia, ganancia o pérdida de peso (18).

En un paciente con IHF, una sobrecarga de fructosa provoca la rápida acumulación de F-1P, lo que resulta en una depleción del fosfato inorgánico intracelular (Pi) y del trifosfato de adenosina (ATP). Como resultado, aumenta la degradación del 5'-monofosfato de adenosina (AMP) y, por consiguiente, del monofosfato de inosina (IMP) y del urato (8).

1.5.1 ACUMULACIÓN DE FRUCTOSA-1-FOSFATO

Una acumulación de fructosa-1-fosfato conlleva la inhibición subsiguiente de las vías glucolítica y gluconeogénica, causando así hipoglucemia. La fructosa se convierte rápidamente en fructosa-1-fosfato por la fructoquinasa, lo que provoca la pérdida de fosfato inorgánico y ATP. Esta cascada letal provoca un aumento de la producción de ácido úrico y la liberación de magnesio, junto con una síntesis proteica deficiente y alteraciones metabólicas, que se cree que son responsables de la disfunción hepática y renal. Las alteraciones metabólicas frecuentes son: hipoglucemia, acidosis láctica, hipofosfatemia, hiperuricemia, hipermagnesemia e hiperalaninemia (19).

1.5.2 HIPERURICEMIA

La hiperuricemia resulta de la degradación de nucleótidos de adenina. La enzima AMP deaminasa es el paso limitante en el catabolismo de los nucleótidos de adenina hepáticos, controlando así su ruptura. Se sabe que la depleción de Pi genera una activación de la AMP deaminasa, aumentando la producción de IMP que luego se desfosforila a inosina por la 5' nucleotidasa. Desde la inosina, la acción sucesiva de nucleósido fosforilasa y la xantina oxidasa provoca la formación de ácido úrico el producto final de la degradación del metabolismo de las purinas. La activación de la AMP deaminasa y la posterior degradación del AMP hacia ácido úrico explican el aumento agudo de los niveles de ácido úrico (Figura 5) (20).

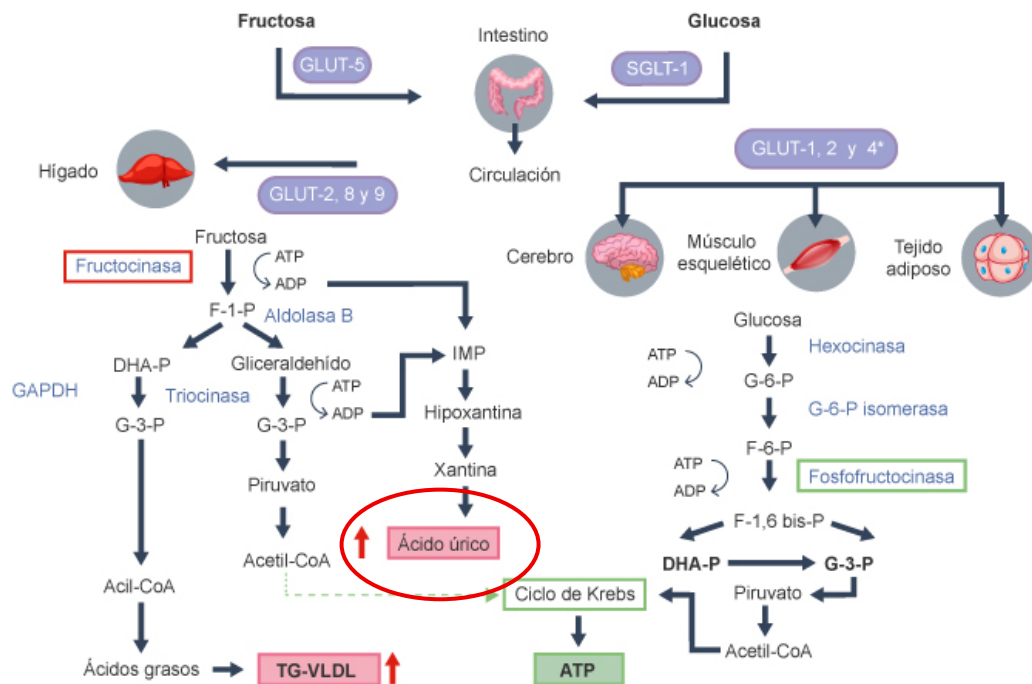


Figura 5: Mecanismo de hiperuricemia inducida por fructosa (Modificado de (21))

1.6 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico comienza con una sospecha debido a los síntomas que presenta el paciente: dolor de tipo cólico entre 30 minutos y 3-4 horas tras las comidas, distensión e hinchazón abdominal, flatulencias, movimientos y ruidos intestinales, diarrea con abundante gas (diarrea explosiva) o los descritos anteriormente (18).

Tras estas sospechas se procede a realizar un diagnóstico diferencial según la enfermedad.

1.6.1 INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA

Tras la sospecha de IHF se debe eliminar de la dieta toda fuente de fructosa, sacarosa y sorbitol. Para confirmar el diagnóstico se realizarán otras pruebas complementarias como la sobrecarga de fructosa (no recomendado por su peligrosidad), estudios de actividad de la enzima (a través de biopsias de tejidos donde se encuentre dicha enzima como el hígado o intestino delgado) o estudios genéticos donde se estudien las mutaciones del gen de la Aldolasa B (2).

La presentación en forma de hipoglucemia, acidosis y hepatomegalia simula deficiencia de fructosa 1,6 bifosfato, deficiencia de beta-cetotiolasa, deficiencia de piruvato carboxilasa, trastorno congénito de la glicosilación, defectos de la oxidación de ácidos grasos y variantes más leves de defectos de la cadena respiratoria. Los síntomas gastrointestinales predominantes y la aversión a los dulces distinguen la IHF del resto de los diagnósticos diferenciales. Para su confirmación, se prefiere una prueba genética a la medición de la actividad de la aldolasa B en la muestra de biopsia hepática (8).

1.6.2 MALABSORCIÓN DE FRUCTOSA

Para el diagnóstico de la malabsorción de fructosa se utiliza la prueba de hidrógeno espirado (Figura 6). Es una técnica sencilla y barata. Se basa en medir los gases de metano e hidrogeno que se producen por parte de las bacterias intestinales al degradar los hidratos de carbono. El paciente debe ingerir una cantidad controlada de fructosa (puede variar entre los 15 g hasta los 50 g) y después soplar cada 20 o 25 minutos durante unas tres horas (4).



Figura 6: Test de hidrógeno espirado (5)

1.7 TRATAMIENTO

1.7.1 TRATAMIENTO EN DEFECTOS ENZIMÁTICOS

Intolerancia hereditaria a la fructosa: el manejo de la IHF recién diagnosticada reside en la eliminación absoluta de alimentos que contienen fructosa, sacarosa y sorbitol, de forma que no se consuma más de 1-2gr de fructosa al día. Los pacientes con una crisis metabólica aguda deben ser ingresados en cuidados intensivos e iniciar la administración intravenosa de glucosa (dextrosa), el tratamiento de la acidosis metabólica (si la hay) y el tratamiento de soporte. La eliminación estricta de fructosa, sacarosa y sorbitol (FSS) en la dieta, junto con la suplementación con otras fuentes de carbohidratos (glucosa, almidón de maíz), produce una rápida reversión de los síntomas. Los pacientes con HFI que siguen una dieta estricta de eliminación de FSS (Tabla 2) pueden desarrollar diversas deficiencias nutricionales, especialmente de vitaminas, principalmente vitamina C, del complejo vitamínico B y de ácido fólico (4,8).

Deficiencia de fructosa 1-6-difosfatasa: en este tipo de intolerancia debemos de valorar tolerancia del paciente hacia cantidad y tipo de alimentos tolerados y si es necesaria suplementación (4).

Fructosuria por defecto de fructoquinasa: no tiene tratamiento específico ya que no suele presentar síntomas.

1.7.2 TRATAMIENTO EN DEFECTOS DE MALABSORCIÓN DE FRUCTOSA

La estrategia nutricional se basa en una dieta libre, o al menos reducida, de las fuentes de fructosa durante al menos 4 a 6 semanas (Fase de Eliminación). Posteriormente se debe valorar hacer una reintroducción lenta y gradual (Fase de Reintroducción), pudiendo tolerar, una vez completado el tratamiento, 10 a 15 gramos de fructosa al día.

La terapia nutricional en la primera fase del tratamiento se basa fundamentalmente en:

1. Evitar una carga de fructosa de más de 3 g por comida y/o bebida
2. Restringir alimentos que contienen fructosa libre en exceso de glucosa (>0.5 g/100 g) (Tabla 1)
3. Evitar alimentos con aporte sustancial de fructanos (>0.5 g/ración): Los fructanos son un polímero de fructosa (suma de muchas unidades de fructosa) generalmente en forma de oligosacárido presente en algunos vegetales y trigo. El cuerpo humano tiene una capacidad limitada para descomponer estos oligosacáridos o polisacáridos en el intestino delgado, pudiendo absorber entre el 5 al 15%. En personas con malabsorción de fructosa, los fructanos suelen ser los menos tolerados, pudiendo generar síntomas relacionados con hinchazón y diarrea. Las principales fuentes de fructanos en los alimentos son: trigo que incluye pan, pasta, cuscús, etc., cebada, cebollas, puerro, ajo, coles de bruselas, col, brócoli, alcachofa, inulina o achicoria (22) (Tabla 2).

Alimento (100g)	Fructosa (g)	Glucosa (g)
Melocotón	1,5	1,5
Fresas	2,5	2,6
Plátano	3,8	4,5
Ciruela	4,0	5,5
Uvas	10,5	8,2
Zumo de naranja	5,3	2,4
Cerezas	7,2	4,7
Manzana	6,0	1,7
Pera	8,9	2,5
Dátiles	31	24,9
Miel	35	29

Tabla 1: Contenido de fructosa libre y glucosa en frutas (Modificado de (22))

ALIMENTOS FAVORABLES		ALIMENTOS DESFAVORABLES	
Alimentos con alto contenido de fructanos	Exceso de fructosa (fructosa>glucosa)	Glucosa en balance con fructosa	Alimentos libres en fructosa
Peores tolerados: - Cereales integrales. - Cereales blancos en abundante cantidad (>100 gramos por porción). - Cebolla - Puerro - Espárragos - Achicoria - Alcachofas - Dientes de león Tolerados en cantidades moderadas: - Ajo, lechuga, banana	Frutas: manzana, pera, guayaba, melón dulce, mango, membrillo, sandía, caqui, chirimoya, cerezas, uvas, zumo de naranja, dátiles	Frutas de hueso: albaricoque, nectarina, melocotón (estas frutas contienen sorbitol) Frutas de baya: arándano, mora, frambuesa Frutas cítricas: pomelo, limón, lima, mandarina Frutas en balance pero con alta carga de fructosa (>3.0 g/100 g): Banana, fresas, ciruelas	- Cereales basados en trigo refinado como pan blanco, pastas, harinas refinadas, copos, cereales de desayuno y crackers. Pueden consumirse durante todo el día, pero en raciones pequeñas. - Arroz, avena, quinoa.
	Verduras, hortalizas y legumbres: Calabacín, calabaza, col, coliflor, espárragos, garbanzos, judías (blancas, negras, rojas), nabos, patata nueva, pepino, puerro, rábanos	Verduras, hortalizas y legumbres (< 0,5 g/100 g): acelgas, apio, berros, brócoli (fresco), endibias, escarola, espinacas, lentejas, patata vieja y setas-champiñones	Leche y derivados lácteos sin adición de azúcares, miel, sorbitol o fructosa.
	Endulzantes: miel, Jarabe de maíz con alta fructosa, sólidos de jarabe de maíz, fructosa, zumo de frutas concentrado	Sacarosa (azúcar de mesa consumida con moderación)	Carnes, aves y derivados. Todas en su presentación en fresco. Pescados, mariscos y huevos. Todos en su presentación en fresco.
	Otros alimentos en balance, pero con alta carga de fructosa - Refrescos: 375 ml (promedio 40g de sacarosa) - Confitería: promedio 40 g de sacarosa por 50 g		Grasas y aceites: aceites vegetales, mantequilla y margarina. Bebidas: agua, agua mineral, infusiones (manzanilla, menta, tila: en estado puro), cacao puro, café.

Tabla 2: Alimentos favorables y desfavorables, considerando el contenido de fructosa en todas sus formas, frente a un diagnóstico de intolerancia a la fructosa (Modificado de (22))

2 JUSTIFICACIÓN

La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es una enfermedad considerada rara, ya que tiene una baja incidencia en la población: se estima que afecta a 1 de cada 20.000 personas (2).

A pesar de los avances científicos, es una enfermedad infradiagnosticada. Según el estudio de la revista *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* “Necesidades de atención sociosanitaria en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa en España” en el que se encuestó a pacientes con IHF, se observó que un 19,56% de los sujetos con IHF eran diagnosticados de la enfermedad menos de 6 meses después del inicio de los síntomas, 23,9% de los sujetos entre 1 y 3 años después, un 23,9% entre 6 meses y un año, un 15,2% entre 4 y 9 años después, y un 17,4% más de 10 años después. Entre los métodos de diagnóstico, el más usado fue el análisis genético, en segundo lugar, la sobrecarga de fructosa, en tercer lugar, la biopsia de hígado, en cuarto lugar, a través de los síntomas, y por último mediante biopsia intestinal u otros métodos (23).

Si no se diagnostica y trata a tiempo, puede tener consecuencias graves para la salud. El tratamiento nutricional es clave para paliar los síntomas y prevenir las complicaciones que pueda generar esta enfermedad.

Es por todo lo anterior que el presente Trabajo de Fin de Grado pretende revisar la literatura científica en busca de la etiopatogenia de esta enfermedad, así como del diagnóstico y del tratamiento dietético actualizados, además de hacer una propuesta de intervención nutricional. Se trata de un campo de trabajo que ha sido escasamente revisado anteriormente, por lo que se realizará una revisión bibliográfica con el objetivo de sintetizar las conclusiones globales sobre las áreas de conocimiento mencionadas anteriormente que contribuyan a mejorar el diagnóstico precoz, el tratamiento nutricional y la calidad de vida de las personas con esta enfermedad. Al mismo tiempo, este trabajo pretende poner de relieve la importancia de incrementar los trabajos de investigación científica en este campo.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica de la literatura científica sobre la etiopatogenia de la intolerancia hereditaria a la fructosa centrándose en el diagnóstico y el tratamiento nutricional con el fin de elaborar un plan dietético.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar los tratamientos disponibles para personas con IHF.
- Identificar los métodos de diagnóstico más actualizados para la detección de la IHF y diferenciarla de otras malabsorciones o intolerancias.
- Evaluar los posibles riesgos nutricionales a largo plazo en personas con IHF.
- Comparar con otras formas de intolerancia o malabsorción a la fructosa en cuanto a diagnóstico, tratamiento y clínica.
- Demostrar la importancia y eficacia del tratamiento dietético en pacientes que presentan IHF.
- Proponer una intervención nutricional para pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa de entre 20 y 50 años.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo trata de una revisión bibliográfica donde se ha analizado y sintetizado toda la información disponible en respuesta a la pregunta “Revisión del estado actual del tratamiento nutricional, etiopatogenia y diagnóstico en Intolerancia hereditaria a la fructosa”.

4.1 CITAS

Las referencias bibliográficas de todos los artículos empleados en esta revisión fueron gestionadas mediante el programa Mendeley, especializado en la gestión, organización y citación bibliográfica, utilizando la norma Vancouver para citar los artículos del texto y redactar las referencias bibliográficas.

4.2 BÚSQUEDA

- La identificación y búsqueda de los estudios se realizó en PubMed, Dialnet, Scielo, Medline, Scopus, ScienceDirect y Google Scholar. Además, se recopiló información en páginas web oficiales de asociaciones de pacientes e instituciones médicas como la Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (AAIHF) y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).
- La estrategia de búsqueda se llevó a cabo mediante uso de palabras clave entrecomilladas como "hereditary fructose intolerance", "fructose metabolism", "ALDOB gene", "fructose malabsorption", "GLUT5", "fructose-free diet", "fructosemia", "intolerancia hereditaria a la fructosa", "malabsorción de fructosa", "SLC2A5", "fructosuria", "fructose transporter" utilizadas juntas o por separado y acompañadas del operador AND, el cual permite establecer relaciones entre conceptos.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Los límites de tiempo: artículos publicados en los últimos 10 años (con alguna excepción debido a la relevancia del artículo en el tema)
- Idioma de las publicaciones: inglés y español
- Tipos de artículos seleccionados: revisiones sistemáticas o narrativas, capítulos de libros con información relevante, guías clínicas, estudios clínicos, estudios observacionales transversales, estudios de casos y controles.

4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron aquellos que:

- No trataran específicamente de la IHF o la malabsorción de fructosa
- Fuesen publicados hace más de 10 años (salvo que el artículo tenga especial relevancia)

5 DESARROLLO DEL TEMA

5.1 DIAGNÓSTICO DE LA IHF

Las palabras clave para llevar a cabo la búsqueda de información fueron: "Fructose Intolerance/diagnosis", "Fructosemia" AND "diagnóstico", "Intolerancia hereditaria a la fructosa" (IHF), "ALDOB gene mutation", "Inborn errors of metabolism".

Se seleccionaron 11 estudios: 4 estudios de casos clínicos, 1 revisión sistemática, 1 estudio observacional transversal, 5 revisiones narrativas (Ver tabla 1 del Anexo 1).

El diagnóstico diferencial en la intolerancia hereditaria a la fructosa es muy importante ya que es lo que permite diferenciar la enfermedad de otras patologías similares y realizar un correcto abordaje clínico y nutricional en los pacientes que la padecen (24). Existe un consenso sobre las mejores herramientas diagnósticas disponibles y sobre las que están obsoletas.

Tradicionalmente, cuando se sospechaba que había IHF, se realizaba la prueba de provocación con fructosa, esta era potencialmente mortal en casos de hipoglucemia repentina por lo que ha quedado obsoleta (25).

La prueba de confirmación preferida actualmente para realizar el diagnóstico es la prueba genética molecular ALDOB, debido a la alta sensibilidad de la prueba (25).

Si es necesario, se puede utilizar el análisis de la actividad de la aldolasa B en una biopsia de hígado para establecer el diagnóstico en sujetos con características clínicas y bioquímicas de IHF en quienes las pruebas genéticas moleculares no han logrado identificar variantes patogénicas ALDOB bialélicas (es una prueba más invasiva y menos precisa ya que la actividad enzimática hepática puede reducirse en un hígado dañado por la enfermedad) (24).

5.1.1 ESTUDIOS SELECCIONADOS

5.1.1.1 ESTUDIOS CLÍNICOS

En un informe de caso clínico publicado por Pacurar D y cols., en 2017, se describe un caso de un paciente con enfermedad celíaca del que se sospechó otra intolerancia debido a las manifestaciones neurológicas que presentaba (poco probables en enfermedad celíaca), y a su evolución desfavorable (como la insuficiencia de recuperación del crecimiento, la hepatomegalia o el síndrome de citólisis persistente), todo ello a pesar de estar siguiendo una dieta libre de gluten.

La anamnesis fue crucial para alcanzar el completo diagnóstico, ya que en esta se puede ver la historia dietética y si hay rechazo a algunos alimentos o aversión a los dulces. Se realizó una biopsia hepática donde se observaron lesiones específicas de la IHF (áreas de daño citoplasmático, "agujeros de fructosa", formaciones membranosas concéntricas, abundante glucógeno, gotitas lipídicas prominentes, figuras de mielina...). Además, se realizó un análisis genético utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar tanto los exones del gen de la aldolasa B humana como los intrones. Finalmente se estableció que el paciente era homocigoto para la mutación p.Ala174Asp, propia de la IHF. En el estudio se sugiere que

también puede servir como herramienta diagnóstica la eliminación de fructosa de la dieta en pacientes sintomáticos, ya que todos los síntomas deberían desaparecer por completo si se trata de un caso de IHF (26).

En una serie de casos clínicos publicada por Kim A y cols., en 2020, sobre los errores detectados en el diagnóstico de la intolerancia hereditaria a la fructosa, se observó que 5 pacientes que solicitaron pruebas genéticas para diagnosticar IHF no presentaron insuficiencia hepática aguda en su etapa infantil, lo que sugiere que los casos de IHF con otras manifestaciones podrían seguir pasando desapercibidos y ser diagnosticados erróneamente. Conviene resaltar que 3 de los 5 pacientes eran asintomáticos de IHF, y que los dos restantes, que sí tenían síntomas evidentes, presentaron signos y síntomas inespecíficos. Solo uno de estos últimos desarrolló disfunción hepática sintética. Todos fueron diagnosticados finalmente mediante pruebas genéticas moleculares inespecíficas a ellos mismos o a sus familiares; todos mostraron fuerte aversión a los dulces. Esto sugiere que el diagnóstico puede implicar más pruebas genéticas moleculares y preguntas rutinarias sobre la aversión a los dulces o sobre una condición específica (27).

En el informe de caso clínico publicado por Kim M y cols., en 2021 se describe el caso de una mujer de 41 años diagnosticada de IHF debido a un largo historial clínico, donde se recogía una aversión a las frutas muy dulces y episodios de náuseas después de pequeñas cantidades de dulces. Este estudio explica que las muestras de biopsia hepática tienen riesgos de dolor, sangrado o complicaciones de sedación; las pruebas de tolerancia a la fructosa inducen síntomas agudos de hipoglucemia, náuseas y vómitos; por lo que se determina que las pruebas mencionadas son innecesarias ya que las pruebas genéticas para IHF son más seguras (25).

En 2021, Cano A y cols. publicaron un estudio clínico en el que los autores analizaron el perfil completo de sialotransferrina en 37 pacientes con IHF con diagnóstico genético y en tratamiento dietético restrictivo de FSS, comparándolos con 32 controles sanos. Utilizando electroforesis capilar, observaron que los pacientes con IHF presentaban un aumento significativo de transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) (asialotransferrina + disialotransferrina) y una disminución de tetrasialotransferrina, incluso bajo dieta restrictiva.

Se determinó que la ratio de tetrasialotransferrina a disialotransferrina podría ser un marcador preciso y exacto para distinguir entre pacientes con IHF tratados y sujetos sin IHF. El estudio afirma que sería relevante el uso de esta ratio para la detección de IHF en pacientes no diagnosticados, ya que muchos de estos pacientes siguen una dieta intuitiva parecida a la de los pacientes diagnosticados y esto dificulta otras herramientas de diagnóstico, además, se encontraron correlaciones entre algunas isoformas de transferrina y la ingesta dietética de FSS, de esto puede concluirse que esta ratio también puede ser útil para el seguimiento de los pacientes y su adherencia a la dieta (28).

5.1.1.2 REVISIONES NARRATIVAS

Celi y cols., publicaron en 2023 una revisión en la que explica los beneficios del uso de un algoritmo de pruebas para el diagnóstico y manejo dietético-nutricional de pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos. Para facilitar el correcto diagnóstico y no confundir una patología con otra, se creó un algoritmo (Figura 4). Es por ello que, aplicando dicho algoritmo en el caso concreto de la IHF en un paciente con sintomatología gastrointestinal, en primer lugar, habría que realizarle una prueba de aliento para descartar el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO), después una prueba de aliento para descartar la malabsorción, y por último una prueba genética para llegar al diagnóstico de IHF (29).

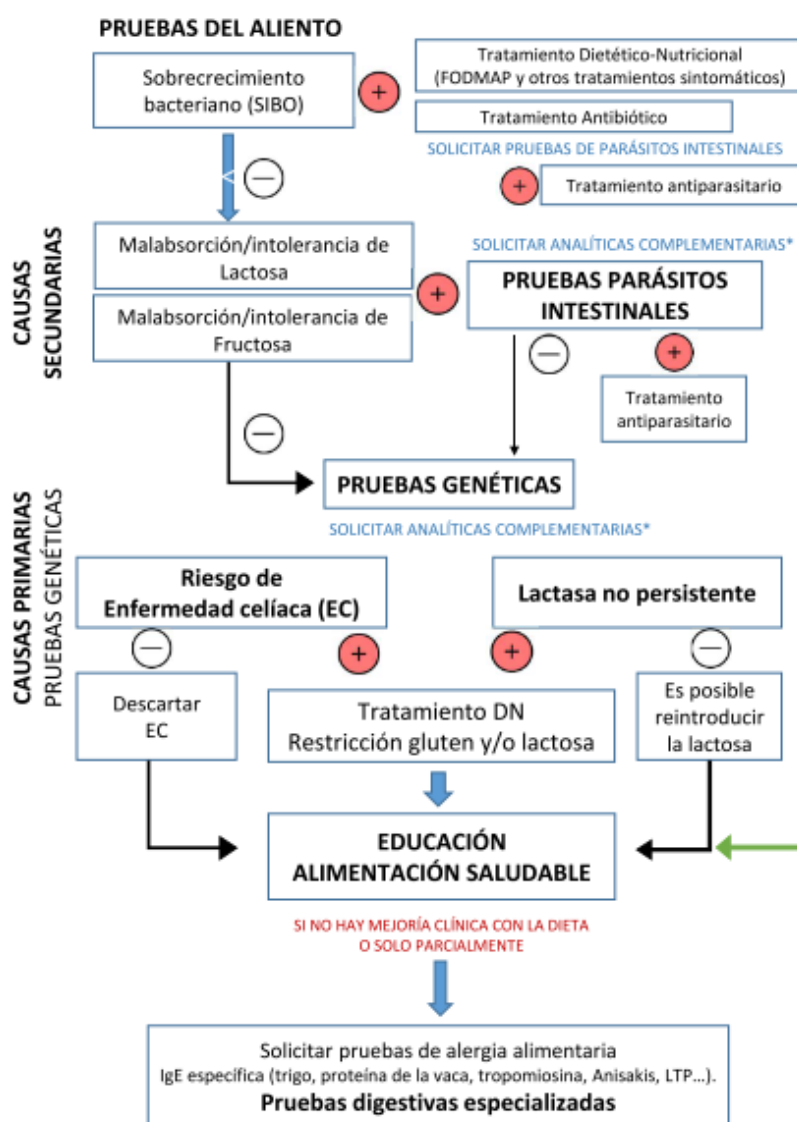


Figura 7: Algoritmo de pruebas diagnósticas para el manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos (29)

En el estudio de Gaughan y cols., publicado en 2015 y actualizado en 2021, se realizó una revisión exhaustiva sobre las características clínicas, el diagnóstico o pruebas disponibles, y la gestión y tratamiento de las manifestaciones en los pacientes con IHF. Centrándose en la parte del diagnóstico, se describe que se debe sospechar de IHF ante los siguientes hallazgos clínicos: náuseas, vómitos, malestar abdominal, retraso en el crecimiento, reacción adversa grave

inmediatamente después de la administración de las dos vacunas que contienen sacarosa (Rotarix y RotaTeq), ante trastornos metabólicos (como hipoglucemia, acidemia láctica, hipofosfatemia, hiperuricemia, hipermagnesemia o hiperalaninemia), cambios en los electrolitos y/o aminoácidos de la orina consistentes con un defecto del túbulo renal proximal, aumento del enfoque isoelectrico de transferrina anormal o elevaciones de enzimas lisosomales plasmáticas. Además, se afirma que la ausencia de antecedentes familiares conocidos no descarta el diagnóstico.

El diagnóstico se establece encontrando en una biopsia hepática actividad deficiente de fructosa 1-fosfato aldolasa hepática o encontrando variantes bialélicas patogénicas (o probablemente patogénicas) en ALDOB en pruebas genéticas moleculares, estas pruebas pueden ser dirigidas a un gen concreto en personas con hallazgos distintivos descritos, o pruebas genómicas integrales en personas que no han presentado hallazgos sugestivos.

Los ensayos de enzimas de fosfato aldolasa B y los paneles de enzimas de ensayo de fructosa en tejido hepático congelado pueden ser opciones para establecer el diagnóstico en individuos con características clínicas y bioquímicas de IHF en quienes las pruebas genéticas moleculares no han logrado identificar variantes patogénicas de ALDOB bialélicas.

También se describe en el estudio que, los trastornos congénitos de la glicosilación tipo 1 deben considerarse en el diagnóstico diferencial debido a la superposición de manifestaciones y debido a que la IHF causa un trastorno secundario de la glicosilación. Además, debe considerarse la malabsorción de fructosa ya que en esta se pueden presentar síntomas similares a los presentados en la IHF, ambos trastornos se distinguen clínicamente por la presencia de fructosa en orina en la IHF y en las heces en la malabsorción, la prueba del aliento con hidrógeno puede ser positiva en la malabsorción de fructosa, pero la prueba requiere una carga oral con fructosa lo cual es potencialmente peligroso en caso de tratarse de una IHF. Por último, explica que hay que tener en cuenta también la deficiencia de sacarasa-isomaltasa debido a las manifestaciones similares a la IHF, aunque en este trastorno se tolera bien la fructosa simple; y con el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias ya que se ha informado de sensibilidad autoinmune a la fructosa (24).

En el estudio de Corps Fernández y cols. publicado en 2016, se realiza una revisión sobre las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de varias enfermedades por almacenamiento de glucógeno y de trastornos hereditarios del metabolismo de los hidratos de carbono, entre ellas, la intolerancia hereditaria a la fructosa. En la parte del diagnóstico de la IHF se afirma que la enfermedad se sospecha al encontrar fructosa en la orina y se confirma midiendo la actividad enzimática en el hígado, pero detalla que en nuestro medio el diagnóstico se realiza mediante estudios moleculares ya que existen mutaciones más prevalentes y con ello se podría evitar la biopsia hepática (30).

Zingone y cols. publicaron una revisión en 2023 sobre varios aspectos de diferentes intolerancias alimentarias, entre ellas, la IHF, en cuanto al diagnóstico se especifica que las pruebas diagnósticas para la IHF incluyen una prueba de cribado que combina la prueba Benedict y la prueba de glucosa con tira reactiva para detectar fructosa en orina y niveles elevados de transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) en suero en pacientes con sospecha de IHF por alteraciones metabólicas o hallazgos clínicos. Si se han identificado variantes patogénicas de ALDOB en un miembro de la familia afectado, se pueden realizar pruebas para identificar

portadores en familiares a riesgo. Las pruebas genéticas no requieren confirmación adicional ya que son altamente específicas, sensibles y menos invasivas que la biopsia hepática. En cuanto a las pruebas moleculares, buscan encontrar variantes patógenas bialélicas en el gen ALDOB, mientras que el hallazgo de una variante de ALDOB de significado incierto no permite realizar el diagnóstico.

Por último, explica que, como alternativa, los ensayos de la enzima fructosa-1-fosfato aldolasa B y los paneles de enzimas de ensayo de fructosa en tejido hepático congelado pueden ser opciones para establecer el diagnóstico en individuos con características clínicas y bioquímicas de IHF en quienes las pruebas genéticas moleculares o hayan logrado identificar variantes patogénicas de ALDOB bialélicas (31).

En la revisión de Lieu y cols. publicada en 2021 sobre la fructosa y la manosa en errores innatos del metabolismo y su relación con el cáncer, se explica que, en el diagnóstico de la IHF, las pruebas orales de tolerancia a la fructosa se han interrumpido debido a los efectos neurológicos adversos que generaba y a la aparición de nuevos métodos. También explica que actualmente el método usado para sugerir un diagnóstico son los análisis moleculares, sin embargo, si no se identifica una mutación, los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden sugerir un diagnóstico (como la biopsia hepática o el análisis de la actividad enzimática). En los casos en los que no se pueda sugerir diagnósticos de múltiples enfermedades basándose en las presentaciones clínicas, se deben realizar más análisis de laboratorio para reducir las posibilidades, por ejemplo, los pacientes con deficiencia de fructosa 1-6-difosfatasa presentan niveles normales de actividad de la aldolasa hepática, lo que descartaría la IHF, estas distinciones previenen diagnósticos erróneos frecuentes en el ámbito clínico (32).

5.1.1.3 ESTUDIO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL

Aldámiz-Echevarría y cols. publicaron en 2020 un estudio observacional de 16 pacientes diagnosticados con IHF genéticamente en tratamiento dietético con exclusión de fructosa, sacarosa y sorbitol (FSS). Se observó que la mutación específica c.448G>C (p.Ala150Pro) era una de las más frecuentes en población europea, esto se identificó gracias a la secuenciación por Sanger que permite identificar mutaciones específicas. También se afirma que las pruebas de provocación con fructosa están contraindicadas en estos pacientes debido a su potencial gravedad. Además, complementariamente al análisis genético, se pueden realizar evaluaciones bioquímicas para observar la hipoglucemia, la acidosis metabólica, la hiperuricemia o la elevación de transaminasas, aunque no sean marcadores específicos. Para llevar un seguimiento de los pacientes sería conveniente realizar técnicas de imagen hepáticas para valorar la afectación hepática como el hígado graso no alcohólico que se ha observado en pacientes con IHF incluso bajo dieta sin FSS estricta. El estudio concluye que el diagnóstico de la IHF debe incluir una combinación de historia clínica detallada, sospechas con manifestaciones clínicas tempranas, marcadores bioquímicos y confirmación genética (clave para realizar el diagnóstico seguro y claro) (33).

5.1.1.4 REVISIÓN SISTEMÁTICA

Úbeda y cols. publicaron en 2024 una revisión sobre la IHF para realizar una guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. En cuanto al diagnóstico se observó que, en adultos, se debe considerar la IHF en caso de enfermedad hepática inexplicable, síndrome del intestino irritable o hipoglucemia inducida por fructosa. Además, un historial nutricional sugestivo o aspectos indicativos justifican la confirmación del diagnóstico molecular en el ADN leucocitario periférico. El análisis genético mediante técnicas de PCR del gen de la aldolasa B en el cromosoma 9q31 facilita la identificación de mutaciones (se trata de un enfoque no invasivo y presenta ventajas sobre los principales métodos de diagnóstico que permiten medir la actividad enzimática de la aldolasa B, como la sobrecarga de fructosa oral e intravenosa y la biopsia hepática), afirma que una ventaja de este método diagnóstico frente a la medición enzimática en el tejido hepático es que el análisis genético elimina la complicación de una disminución de la actividad secundaria de la aldolasa en un hígado dañado ya que las biopsias hepáticas de pacientes con IHF muestran niveles más bajos de actividad de la fructosa-1-fosfato aldolasa (0-15%) en comparación con la actividad de la fructosa 1,6-P2 aldolasa (5-30%), esto se utilizaba para el diagnóstico antes de la introducción de las pruebas genéticas. Afirma que la biopsia hepática sigue siendo la única prueba diagnóstica determinante, ya que se desconocen muchas mutaciones que causan IHF, además de las variantes detectadas mediante pruebas de ADN, con consecuencias desconocidas. A pesar de ello, se prefiere la prueba de ADN por ser una prueba no invasiva; y, aunque la medición de la actividad de la aldolasa B en una biopsia hepática permite confirmar el diagnóstico, no es necesaria si se han identificado dos alelos mutados.

El análisis de transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) suele ser anormal en la IHF no tratada debido a un defecto secundario de glicosilación por la acumulación de F-1-P, que provoca la inhibición de la fosfomano isomerasa. A pesar de encontrar este defecto, se requiere la secuenciación genética para un diagnóstico definitivo. En muchos casos, el método diagnóstico no es único y se necesitan varias pruebas para definirlo (34).

5.2 TRATAMIENTO DIETÉTICO

Las palabras clave para llevar a cabo la búsqueda de información fueron: "Fructose Intolerance/treatment", "Fructosemia" AND "tratamiento", "Intolerancia hereditaria a la fructosa" (IHF), "fructose-free diet", "management of hereditary fructose intolerance", "hereditary fructose intolerance AND diet".

Se seleccionaron 7 estudios: 1 ensayo clínico, 2 estudios de casos y controles, 1 estudio observacional retrospectivo de cohorte, 1 estudio clínico observacional prospectivo no controlado, 2 revisiones narrativas (Ver tabla 2 del Anexo 1).

5.2.1 ESTUDIOS SELECCIONADOS

5.2.1.1 ENSAYO CLÍNICO

En un ensayo clínico publicado en 2022 por Portincasa y cols. donde se evaluó la prevalencia de intolerancia a la fructosa en una cohorte de pacientes con trastornos gastrointestinales funcionales y la efectividad del tratamiento con la formulación probiótica EQBIOTA (formada por *Lactiplantibacillus plantarum* y *Pediococcus acidilactici*). Tras un tratamiento de 30 días con EQBIOTA en los pacientes con intolerancia a la fructosa, se observó una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas gastrointestinales en estos pacientes que puede explicarse con el aumento de sustratos antiinflamatorios y protectores que generó el tratamiento. Como conclusión el estudio sugiere que una investigación más profunda en una cohorte más amplia de pacientes permitiría una evaluación más completa de los efectos del tratamiento con estos probióticos (35).

5.2.1.2 CASOS Y CONTROLES

Cano y cols. publicaron en 2022 un estudio en el que se evaluó la ingesta dietética, la suplementación y los niveles circulantes de vitamina C y ácido fólico en 32 pacientes con IHF y 32 controles sanos emparejados por edad y sexo, todos los pacientes con IHF siguieron una dieta restringida en FSS durante al menos dos años. El estudio reveló que los pacientes con IHF que no consumían suplementos de vitamina C presentaron un mayor porcentaje de deficiencia de vitamina C que los sujetos sanos, aportando evidencia para la indicación de suplementación con vitamina C en pacientes con IHF bajo una dieta restringida en FSS, también se reveló que los pacientes con una sola suplementación de vitamina C recibieron una mayor cantidad de este micronutriente que aquellos con multivitamínicos. En cuanto al folato, los pacientes que no recibieron suplementos de ácido fólico presentaron niveles circulantes más bajos que los controles sanos y los pacientes con IHF que sí los recibieron, sin embargo, solo un paciente con IHF presentó deficiencia de folato tras la suplementación. Todo esto se debe a que la vitamina C se encuentra únicamente en frutas y verduras frescas, las cuales son muy escasas en la dieta de los pacientes con IHF; mientras que el folato también se encuentra en otras fuentes de alimentos permitidas en su dieta como la carne, la leche o los huevos. La conclusión de este estudio es que se debe prescribir la suplementación de vitamina C en pacientes con IHF para alcanzar al menos los valores de referencia dietéticos recomendados y se debe monitorear regularmente el estado vitamínico, además de sugerir que se requieren más estudios para establecer la necesidad de suplementación con ácido fólico en estos pacientes (36).

En 2020, Simons y cols. publicaron un estudio de casos y controles en el que se evaluó las consecuencias a largo plazo de 15 pacientes con IHF que llevan una dieta sin FSS, comparados con 15 sujetos sanos. El estudio afirma que, a parte de lo que han revelado estudios previos sobre la elevación de triglicéridos intrahepáticos en pacientes tratados, los pacientes con IHF presentaron mayor presión arterial sistólica que los sujetos sanos, mayor E-selectina soluble (marcador de función endotelial) y mayor tasa de filtrado glomerular, esto último puede explicarse por la mayor intolerancia a la glucosa de los pacientes con IHF que provoca hiperfiltración glomerular. El estudio concluye que se necesitan más estudios a largo plazo para encontrar una causa exacta a estos hallazgos, y que estos resultados enfatizan la necesidad de

un seguimiento a largo plazo en pacientes con IHF (en particular en lo que respecta a la presión arterial y la función renal) aunque ya estén en tratamiento con una dieta libre de FSS (37).

5.2.1.3 ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO DE COHORTE

En 2019 Di Dato y cols. publicaron un estudio en el que se evaluó la ingesta diaria de fructosa y su impacto clínico en pacientes con IHF que seguían una dieta sin FSS. Todos los pacientes incluidos asumieron menos de 1,5g al día de FSS y mostraron buenas condiciones clínicas tras un seguimiento de 10 años. En particular, el 37,5% de los pacientes mostró valores elevados de alanina aminotransferasa (ALT) y no se encontró correlación entre la ingesta residual de fructosa y estos valores. El 93,8% presentó signos ecográficos de esteatosis hepática al final del seguimiento. Además, se sugiere que la enfermedad del hígado graso no alcohólico tiene una alta prevalencia en pacientes con IHF. La esteatosis se consideró un efecto secundario de la eliminación estricta de fructosa a largo plazo debido a una dieta desequilibrada con exceso de grasa, además de la producción endógena de fructosa que los pacientes pueden tener, de esto se dedujo que la esteatosis es un marcador no relacionado con la dieta. Ninguno de los pacientes presentó signos de enfermedad hepática progresiva en términos de cirrosis o hipertensión portal después de un largo período de observación. Es importante destacar que, en el estudio, los homocigotos p.Ala175Asp presentaron mayor frecuencia de hepatopatía leve que los homocigotos p.Ala150Pro.

No se pudo identificar un valor umbral seguro de la ingesta diaria de fructosa, pero se consideró la determinación sérica de CDT como una buena herramienta para monitorizar la ingesta de FSS y se plantea que el objetivo terapéutico deseado en pacientes con IHF puede ser un perfil normal de CDT. Además, el perfil de CDT podría ser útil para sugerir la tolerancia máxima de fructosa diaria de cada paciente con IHF para un tratamiento dietético personalizado.

La conclusión de este estudio es que los pacientes con IHF que siguen una dieta a largo plazo sin FSS son asintomáticos, presentan buen estado clínico y no presentan progresión del daño hepático (38).

5.2.1.4 ESTUDIO CLÍNICO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO NO CONTROLADO

Klare y cols. publicaron en 2024 un estudio clínico no controlado cuyo objetivo fue investigar si pacientes diagnosticados de intolerancia a la lactosa o intolerancia a la fructosa mediante una medición validada de síntomas mostraban beneficios con una dieta específica. Los pacientes con el cuestionario de síntomas de intolerancia a la fructosa positivo recibieron instrucciones sobre dietas y suplementos específicos. Los resultados observados fueron que un 46% de los pacientes presentaron una recuperación total y un 32% presentaron una mejoría superior al 50%. El estudio sugiere que se requieren estudios controlados para confirmar estos resultados en grupos más amplios de pacientes (39).

5.2.1.5 REVISIONES NARRATIVAS

En 2014 Izquierdo-García y cols. publicaron una revisión cuyo objetivo era examinar las características de los edulcorantes y establecer unas recomendaciones para su consumo en pacientes con IHF.

Se observó que hay edulcorantes que, debido a su estructura, no suponen una fuente de fructosa y son tolerados por los pacientes con IHF como la glucosa, la dextrinomaltoza y los polímeros de glucosa, los edulcorantes artificiales (como acesulfamo, alitamo, aspartamo, ciclamato, noetamo o sacarina), los peptídicos (como la taumatina), los glucoflavonoides (como la neohesperidina-dihidrochalcona) o los glucósidos diterpénicos (como los glucósidos de esteviol). Otros tampoco suponen un aporte de fructosa porque no se metabolizan en el cuerpo humano (como el eritritol) o porque se metabolizan por vías diferentes (como el xilitol).

También se observó que la inulina, los fructanos o la sucralosa, aunque no son metabolizados, pueden tener pequeñas cantidades de fructosa o sacarosa libre, lo que hay que tener en cuenta en la dieta del paciente si la cantidad de estos endulzantes es elevada, igualmente ocurre con los que se absorben en poca cantidad. De todas formas, siempre hay que tener en cuenta la pureza del endulzante, la tolerancia particular del paciente y la cantidad de este en el alimento o medicamento.

El resto de los edulcorantes existentes deberían evitarse en estos pacientes debido a la alta cantidad de fructosa que pueden aportar según su absorción, estructura y metabolismo (por ejemplo, la tagatosa o el jarabe de maltitol).

El estudio concluye que deberían llevarse a cabo más estudios en humanos para determinar la cantidad de sorbitol o fructosa que liberan en el cuerpo algunos de los edulcorantes, especialmente los del grupo de los polioles que presentan más discrepancias (40).

En una revisión exhaustiva publicada por Singh y cols. en 2022, se explica que la clave del manejo de la IHF es la eliminación absoluta de alimentos que contienen FSS, además de tratar las repercusiones que pueden tener antes de tratarse como crisis metabólicas agudas (deben ser ingresados en cuidados intensivos e iniciar la administración intravenosa de dextrosa), o la acidosis metabólica. La eliminación estricta de FSS requiere suplementación con multivitamínicos (en especial la vitamina C que es la que mayor déficit puede presentar) y con otras fuentes de carbohidratos (como glucosa o almidón de maíz). Además, se requiere un asesoramiento continuo para mantener el cumplimiento dietético a largo plazo (para monitorear la adherencia a la dieta y la ingesta de FSS se puede usar como indicador el perfil sérico de CDT).

El estudio afirma que los pacientes con IHF que siguen una dieta estricta sin FSS pueden tener un buen pronóstico y una esperanza de vida normal, pero que se necesitan más datos sobre el pronóstico a largo plazo de pacientes con IHF que siguen este tratamiento para poder comprender mejor las consecuencias del hígado graso no alcohólico (8).

6 PROPUESTA DE INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

El objetivo de este apartado es hacer una propuesta de intervención en pacientes adultos diagnosticados de IHF para garantizar que lleven una alimentación segura, individualizada y adaptada a sus necesidades.

Se espera conseguir una eliminación casi completa de FSS, prevenir las deficiencias nutricionales que esta dieta estricta puede conllevar, prevenir las complicaciones que la enfermedad puede generar manteniendo un buen estado nutricional, llevar a cabo educación nutricional para mejorar la adherencia al tratamiento.

A continuación, se detalla la metodología a seguir para llevar a cabo la intervención nutricional.

6.1 EVALUACIÓN INICIAL

En primer lugar, en un paciente recién diagnosticado de IHF es imprescindible realizar un recuento de tres días para evaluar qué cantidad de fructosa está ingiriendo el paciente, así como observar qué tipo de alimentos forman parte de su menú diario. Además, sería conveniente realizar un cuestionario de frecuencia de consumo para poder analizar cuáles son los alimentos que el paciente consume más habitualmente.

A continuación, es necesario realizar al paciente una evaluación del estado nutricional:

1. Observar su historia clínica para ver si presenta otro tipo de patologías a parte de la IHF y para ver qué complicaciones le ha generado la enfermedad antes de ser diagnosticado.
2. Registrar el peso, el índice de masa corporal, el porcentaje de grasa, el porcentaje de masa muscular y la altura para poder catalogar si el paciente se encuentra en un estado de infrapeso o riesgo de malnutrición, normopeso, sobrepeso u obesidad.
3. Evaluar los parámetros bioquímicos importantes en la enfermedad como el estado de la vitamina C, nivel de ácido fólico, parámetros hepáticos, parámetros renales u otra deficiencia que se pueda observar en una analítica de sangre.

6.2 PLAN DIETÉTICO INDIVIDUALIZADO

El plan parte de la eliminación total de FSS, por tanto, es necesario realizar una lista de alimentos permitidos (sin fructosa o en muy baja cantidad) y alimentos no recomendados (con alta cantidad de fructosa) (Tabla 3).

A continuación, debemos calcular los requerimientos energéticos del paciente basándose en sus necesidades (podemos calcularlo mediante la fórmula de Harris-Benedict).

Poniendo como ejemplo a una paciente con IHF mujer con 35 años, gestante (de 5 semanas) y sedentaria, de peso 65 Kg y de estatura 165 cm, los requerimientos se calcularían de la siguiente forma:

El factor de actividad sería 1,3 ya que es sedentaria y solo realiza las actividades domésticas mínimas como hacer la colada o barrer el suelo.

Según Harris-Benedict el gasto energético basal (GEB) = $655.1 + (9.563 \times \text{peso en kg}) + (1.850 \times \text{altura en cm}) - (4.676 \times \text{edad}) = 655.1 + (9.563 \times 65) + (1.850 \times 165) - (4.676 \times 35) = 1418,29$ Kcal/día

Para calcular el gasto energético total (GET) multiplicamos el GEB por el factor de actividad = $1418,29 \times 1,3 = 1843,77$ Kcal/día

Debido al embarazo, si la paciente sobrepasase el tercer trimestre, sí que habría que aumentar los requerimientos, pero como está de 5 semanas no sería necesario aumentar el GET.

Tras establecer un objetivo de macronutrientes (proteínas, grasas e hidratos) acorde con la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) (por ejemplo, un 50% de hidratos, un 15% de proteínas y un 35% de grasas) (41), podemos planificar los menús semanales que vamos a entregar al paciente basándonos en los alimentos más seguros para este (alimentos sin fructosa o con muy baja cantidad de fructosa).

Grupo de alimentos	Permitidos	No recomendados
Leche y derivados	- Leche entera, semi y desnatada - Leche evaporada no azucarada - Leche en polvo - Leches fermentadas sin azúcar añadido - Mantequilla, margarina - Yogur natural - Quesos, requesón - Disolventes instantáneos para café, té	- Leche condensada - Batidos de leche - Helados - Yogures de fruta, vainilla y saborizados - Leche de soja líquida - Algunos quesos de untar o quesos con ingredientes añadidos (por ej. Frutos secos)
Carnes y pescados	- Ternera, pollo, cordero, cerdo, conejo, pavo, caballo - Vísceras - Pescados y mariscos - Jamón serrano, bacon, panceta (sin FSS o edulcorantes no permitidos)	- Carnes procesadas con azúcar, fructosa o miel añadida: salchichas, pastas de carne, embutidos crudos curados (salami, morcilla...), pastas de hígado, patés, jamón cocido
Huevos	- Todos	- Ninguno
Frutas	- Zumo de lima - Limón o zumo de limón	- Resto de las frutas y productos de frutas
Verduras y legumbres (cocidas y desechar el agua de cocción)	- Grupo 1 (< 0,5g fructosa/100g): brócoli, apio, alcachofas, champiñones, espinacas, berros, acelgas, escarola, endivias, lentejas - Grupo 2 (0,5-1g fructosa/100g): espárragos, col, coliflor, calabacín, pepino, puerro, calabaza, rábanos, nabos, judías blancas, judías rojas, garbanzos	- Remolacha, coles de Bruselas, zanahoria, cebolla, cebolleta, boniato, tomate, maíz dulce, judías verdes, verduras enlatadas o envasadas con azúcar añadido, mayonesa o aderezos de ensalada - Guisantes, soja
Pan y cereales	- Arroz, trigo, centeno, avena, tapioca, sémola (variedades no integrales) - Harina de maíz, trigo, arroz - Pasta (blanca preferiblemente) - Pan blanco no azucarado - Patatas (las viejas tienen menos cantidad de fructosa que las nuevas)	- Salvado, germen de trigo - Todos los panes, cereales y galletas que contengan azúcar, germen de trigo o salvado (variedades integrales) - Bizcochos, postres, bollería - Pasta con salsa de tomate - Harina de soja
Grasas y aceites	- Aguacate - Aceites vegetales	- Aderezos de ensalada comerciales - Mayonesa comercial con azúcar

	- Manteca, sebo	
Azúcares y edulcorantes	- Glucosa, polímeros de glucosa, jarabe de glucosa, dextrosa, sirope de arroz - Lactosa - Almidón, maltosa, maltodextrinas, extracto de malta - Sacarina, aspartamo, ciclamato, acesulfamo K - Xilitol, eritritol	- Azúcar (de caña, remolacha): blanca, morena, glaseé - Azúcar de fruta, azúcar de coco - Fructosa, levulosa, sorbitol - Maltitol (jarabe de glucosa hidrogenado), licasina, isomaltitol - Sucromalt - Tagatosa - Miel, mermelada, gelatina, salsas para postres - Jarabe de caramelo, jarabe de arce, sirope de ágave, jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, melazas - Caramelos, chocolates, chicles, gominolas
Bebidas	- Té, café, cacao - Agua mineral, agua con gas - Refrescos edulcorados solo con sacarina o aspartamo (sin azúcar ni saborizantes de frutas)	- Tés instantáneos - Chocolate para beber, bebidas de leche malteadas - Zumos de frutas o verduras - Refrescos - Bebidas para diabéticos que contengan fructosa, sorbitol u otros edulcorantes no permitidos
Otros	- Hierbas y especias - Vinagre - Sal, pimienta - Semillas de sésamo - Semillas de girasol y calabaza (máximo 10g/día)	- Saborizante de vainilla - Kétchup, salsas comerciales, sopas de sobre - El resto de los frutos secos (avellanas, almendras, castañas, cacahuets...), cremas de cacahuete u otro fruto seco
*Leer siempre las etiquetas de los productos procesados para comprobar que no lleven FSS **Comprobar con el farmacéutico que los medicamentos prescritos no contienen FSS, maltitol, lactitol o isomaltitol		

Tabla 3: Lista de alimentos permitidos y no recomendados en paciente adulto con IHF (Modificado de (42))

6.2.1 EJEMPLO DE MENÚ DIARIO PARA UN ADULTO CON IHF

Tras realizar el menú tipo (Tabla 4) y para complementarlo, es necesario evaluar en analítica sanguínea si es necesario suplementar con folato (puede haber riesgo de déficit en estos pacientes) u otro micronutriente del que se observe un déficit.

En cuanto a la vitamina C, hay evidencia científica de que los pacientes con IHF presentan déficit ya que no la ingieren a través de ningún alimento, por tanto, es prácticamente imprescindible suplementarla de forma individual y no en forma de multivitamínico para que se absorba mejor (36).

Además, sería correcto adaptar la dieta del paciente a sus preferencias personales, contexto social y situación emocional (Ejemplo en Tabla 1 del Anexo 2).

DESAYUNO	Vaso de leche entera con café + tostada de pan blanco de barra (sin azúcar) con atún al natural y aceite de oliva virgen extra
ALMUERZO	Tortitas de arroz con queso cottage por encima
COMIDA	Ensalada de pasta: pasta blanca, berberechos al natural, aguacate en trozos, escarola, queso fresco (aliñada con zumo de lima, sal, pimienta y aceite de oliva virgen extra)
MERIENDA	Yogur natural
CENA	Arroz blanco con champiñones y pechuga de pollo en trozos
RECENA	Infusión (por ejemplo, manzanilla)
*Este menú es un menú tipo para un paciente adulto con IHF, en caso de que el paciente tenga alguna otra comorbilidad (como puede ser enfermedad renal, enfermedad hepática u otras) habría que hacer un menú teniendo en cuenta las patologías que tenga además de la IHF	

Tabla 4 : Ejemplo de menú diario para un paciente adulto con IHF (Elaboración propia)

6.3 EDUCACIÓN NUTRICIONAL

Para asegurar una adherencia correcta a la dieta por parte del paciente, es imprescindible realizar talleres de educación nutricional. En estos talleres se tratarían los siguientes temas: lectura de etiquetas (sobre todo en alimentos procesados, para evitar que el paciente ingiera pequeñas cantidades de fructosa sin darse cuenta) (Figura 1, anexo 3), revisión de los medicamentos ya que muchos pueden contener FSS o edulcorantes no recomendados, trabajar con la lista de alimentos permitidos (baja cantidad de fructosa) para que el paciente pueda realizar recetas y organizarse las comidas de forma segura (Figuras 2 y 3, anexo 3), asentar los conocimientos sobre alimentos no recomendados (alta cantidad de fructosa) para evitar la ingesta de FSS, y educar también nutricionalmente en base a las deficiencias o patologías concomitantes que presente. Además, sería correcto dar al paciente recomendaciones para evitar la enfermedad de hígado graso no alcohólico siguiendo una dieta baja en grasas y saludable, ya que los pacientes con IHF tienen probabilidades de padecerla incluso con una dieta sin FSS (8).

6.4 SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

Sería recomendable para el paciente, aparte de todo lo anterior, realizar un seguimiento con consultas periódicas donde se observe la adherencia a la dieta (mediante recuerdos de tres días, cuestionarios de frecuencia de consumo, o perfil de CDT para comprobar si el paciente está ingiriendo alguna cantidad de FSS) (38). Además de monitorizar la función renal y hepática, realizar una valoración nutricional, y observar en analítica de sangre si existen deficiencias de vitaminas u otros nutrientes (sobre todo la vitamina C y el folato) (36). Por último, sería necesario evaluar con periodicidad el estado psicológico del paciente frente a las restricciones dietéticas estrictas que tiene que llevar en sus hábitos diarios.

7 DISCUSIÓN

En cuanto al diagnóstico, lo que todos los estudios tienen en común es afirmar que el método menos invasivo para el paciente y más exacto para diagnosticar la IHF es el análisis genético para identificar mutaciones en el gen ALDOB (25,30,31). Además, muchos mencionan que no hay que cometer el error de confundirlo con malabsorción de fructosa, la cual se diagnostica mediante un test de sobrecarga de fructosa, lo que es muy peligroso para un paciente con IHF, ya que puede causar hipoglucemia grave u otras complicaciones (25). Es importante distinguir la IHF de otras enfermedades a través de las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad como puede ser la aversión a los dulces desde una edad temprana, las náuseas o las afectaciones hepáticas o renales (27). Hay alguna discrepancia en relación al diagnóstico mediante la biopsia de hígado, ya que unos estudios mencionan que no se debe hacer, mientras que otros valoran la opción cuando en el análisis genético no se han encontrado mutaciones patogénicas (24,25).

En uno de los estudios, se sugiere diagnosticar la enfermedad a través de la ratio de tetrasialotransferrina a disialotransferrina ya que podría ser un marcador preciso y exacto para distinguir entre pacientes con IHF tratados y sujetos sin IHF (28).

En lo que respecta al tratamiento, todos los estudios concluyen que la base es una dieta estricta sin FSS (8,39). Varios sugieren que sería necesario evaluar los niveles de algunas vitaminas como puede ser el folato o la vitamina C debido a las restricciones de la dieta (8,36). Algunos demuestran la eficacia de medir el perfil sérico de CDT para monitorear la ingesta de FSS y la adherencia a la dieta, ya que este perfil está relacionado con la cantidad ingerida de FSS (8,38).

En la revisión de estudios de tratamiento también se recoge un artículo sobre los edulcorantes que las personas con IHF pueden tolerar de forma segura ya que no suponen una fuente de fructosa como la glucosa, la dextrinomaltosa y los polímeros de glucosa, los edulcorantes artificiales, los peptídicos, los glucoflavonoides o los glucósidos diterpénicos. Otros tampoco suponen un aporte de fructosa porque no se metabolizan en el cuerpo humano (como el eritritol) o porque se metabolizan por vías diferentes (como el xilitol) (40).

En cuanto al tratamiento con una dieta sin FSS no se encontraron discrepancias en ninguno de los estudios encontrados ya que hay suficiente evidencia de que este tratamiento mejora potencialmente los síntomas de la enfermedad (8).

La principal limitación que hay en esta revisión es que la mayoría de los estudios sugieren más investigación en el tema, por tanto, la IHF y sus manifestaciones a largo plazo están escasamente estudiadas e investigadas principalmente en lo que respecta al tratamiento.

Otras limitaciones de este trabajo son la falta de una valoración de calidad explícita de los artículos utilizados, área geográfica muy centralizada (casi todos son de Europa) por lo que es difícil generalizar los resultados a otras poblaciones, escasa investigación en la mayoría de los estudios de las consecuencias psicológicas de llevar la dieta estricta sin FSS o del impacto económico que esta puede provocar en el paciente.

Como línea futura de investigación en este tema se propone evaluar la cantidad necesaria a suplementar de vitamina C en estos pacientes, la adherencia a la dieta estricta sin FSS a largo

plazo, así como las consecuencias psicológicas y económicas de esta, y la evolución clínica a largo plazo de los pacientes en tratamiento con esta dieta.

8 CONCLUSIONES

De esta revisión se extraen las siguientes conclusiones:

1. La IHF es una enfermedad infradiagnosticada debido a que presenta síntomas y signos clínicos muy parecidos a los de otras enfermedades.
2. Reconocer los síntomas diferenciales para realizar un diagnóstico precoz y evitar las complicaciones que puede generar la ingesta de fructosa en pacientes sin diagnosticar es fundamental.
3. El tratamiento se basa en una dieta estricta sin FSS, junto con suplementos específicos de nutrientes deficitarios como la vitamina C.
4. Es importante tener en cuenta la situación social del paciente, el estado emocional, las preferencias personales y las demás comorbilidades que este puede presentar para mejorar la adherencia al tratamiento ya que este conlleva una dieta restrictiva.
5. Es necesario realizar un seguimiento a los pacientes con IHF de por vida para observar si presentan complicaciones y para educarles nutricionalmente.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Hinojosa-Guadix J, Puya-Gamarro M, Méndez-Sánchez IM, Mc L-V. Malabsorción e intolerancia a la fructosa/fructosa-sorbitol en patología digestiva. Revista Andaluza de Patología Digestiva. 2017
2. ¿Qué es la IHF? [Internet]. Aaihf.com. [citado el 16 de junio de 2025]. Disponible en: <https://aaihf.com/que-es-la-ihf/>
3. Tamara D, Cerda O. INTOLERANCIA A LA FRUCTOSA ¿QUÉ ES LA FRUCTOSA?. Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD). Available from: <http://www.saludigestivo.es>
4. Blanco Veiras S. Intolerancia a la fructosa: revisión bibliográfica. Revista Electrónica de PortalesMedicos.com. Vol. XIX; nº 8; 243 (Abril), 2024
5. Intolerancia a la fructosa y sorbitol - Exploraciones Digestivas Funcionales [Internet]. [cited 2025 May 27]. Available from: <https://funcionales.es/monografias/intolerancia-a-la-fructosa-y-sorbitol/>
6. Maines E, Gugelmo G, Maiorana A, Martinelli D, Vitturi N, Lenzini L, et al. El papel del análisis de las isoformas de sialotransferrina en el tratamiento de la intolerancia hereditaria a la fructosa: una revisión sistemática. J Diabetes Metab Disord [Internet]. 2025; 24(1):27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40200-024-01527-y>
7. Intolerancia-fructosa. Diccionario médico. Clínica Universitaria de Navarra [Internet]. [cited 2025 Apr 29]. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/intolerancia-fructosa>
8. Singh SK, Sarma MS. Intolerancia hereditaria a la fructosa: una revisión exhaustiva. Mundo J Clin Pediatr [Internet]. 2022; 11(4):321–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5409/wjcp.v11.i4.321>
9. Pruebas genéticas - Intolerancia a la fructosa (Fructosemia) (Hereditary fructose Intolerance) – Gen ALDOB. - IVAMI [Internet]. [cited 2025 May 5]. Available from: <https://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/1297-pruebas-geneticas-intolerancia-a-la-fructosa-fructosemia-hereditary-fructose-intolerance-gen-i-aldob>
10. ClinVar – NCBI “KHK” [GENE] [Internet]. [cited 2025 Jun 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=%22KHK%22%5BGENE%5D>
11. Kishnani PS, Chen YT. Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono. En: Principios y práctica de la genética médica y genómica de Emery y Rimoin: trastornos metabólicos. Elsevier; 2020
12. Taneva I, Grumann D, Schmidt D, Taneva E, von Arnim U, Ansorge T, et al. Las variantes genéticas del gen SLC2A5 que codifica para GLUT5, el principal transportador de fructosa, no contribuyen a la presentación clínica de la malabsorción de fructosa adquirida. BMC Gastroenterol [Internet]. 2022; 22(1):167. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-022-02244-7>

13. Song A, Mao Y, Wei H. GLUT5: estructura, funciones, enfermedades y posibles aplicaciones. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghái)* [Internet]. 2023; 55(10):1519–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3724/abbs.2023158>
14. Riveros MJ, Parada A, Pettinelli P. Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud; Malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico. 2014; 29:491–9
15. Merino B, Fernández-Díaz CM, Cózar-Castellano I, Perdomo G. Metabolismo intestinal de la fructosa y la glucosa en la salud y la enfermedad. *Nutrientes* [Internet]. 2019; 12(1):94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12010094>
16. Sharari S, Kabeer B, Mohammed I, Haris B, Pavlovski I, Hawari I, et al. Comprender el papel de GLUT2 en la disglucemia asociada al síndrome de Fanconi-Bickel. *Biomedicinas* [Internet]. 2022; 10(9):2114. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10092114>
17. Cubero C. M^{un} Ángeles Casaus Margeli et al. La intolerancia y malabsorción a la fructosa. *Revista Sanitaria de Investigación*. Vol. 2, Nº. 12 (Diciembre), 2021
18. Ahmad U, Sharma J. Fructose-1-Phosphate Aldolase Deficiency. 2023 Apr 17. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32491693.
19. Kogut MD, Roe TF, Ng W, Nonnel GN. Hiperuricemia inducida por fructosa: observaciones en niños normales y en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa y galactosemia. *Pediatr Res* [Internet]. 1975; 9(10):774–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-197510000-00005>
20. Loza-Medrano SS, Baiza-Gutman LA, Ibáñez-Hernández MÁ, Cruz-López M, Díaz-Flores M. Alteraciones moleculares inducidas por fructosa y su impacto en las enfermedades metabólicas. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2018; 56(5):491–504
21. *Saludigestivo.es*. [citado el 16 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.saludigestivo.es/wp-content/uploads/2019/07/MANEJO-NUTRICIONAL-EN-INTOLERANCIA-A-LA-FRUCTOSA-min.pdf>
22. Izquierdo-García E, Escobar-Rodríguez I, Moreno-Villares JM, Iglesias-Peinado I. Necesidades sociosanitarias en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa en España. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* (ed. en inglés). 2020; 67:253–62.
23. Gaughan S, Ayres L, Baker PR. Intolerancia hereditaria a la fructosa. En: *GeneReviews*(®). Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle; 1993
24. Kim MS, Moon JS, Kim MJ, Seong M-W, Park SS, Ko JS. Intolerancia hereditaria a la fructosa diagnosticada en la edad adulta. *Hígado intestinal* [Internet]. 2021; 15(1):142–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5009/gnl20189>
25. Păcurar D, Leșanu G, Dijmărescu I, Țincu IF, Gherghiceanu M, Orășeanu D. Trastorno genético en el metabolismo de los carbohidratos: intolerancia hereditaria a la fructosa asociada con la enfermedad celíaca. *Rom J Morphol embrionario*. 2017; 58(3):1109–13
26. Kim AY, Hughes JJ, Pipitone Dempsey A, Sondergaard Schatz K, Wang T, Gunay-Aygun M. Trampas en el diagnóstico de la intolerancia hereditaria a la fructosa. *Pediatría* [Internet]. 2020; 146(2):e20193324. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2019-3324>

27. Cano A, Alcalde C, Belanger-Quintana A, Cañedo-Villarroya E, Ceberio L, Chumillas-Calzada S, et al. Isoformas de transferrina, biomarcadores antiguos pero nuevos en la intolerancia hereditaria a la fructosa. *J Clin Med* [Internet]. 2021; 10(13):2932. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10132932>
28. Celi A, Trelis Villanueva M, Tena B, Taroncher S, Soriano JM, Merino Torres JF. Beneficios de utilizar un algoritmo de pruebas recomendado para el diagnóstico y manejo dietético-nutricional de pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos. *Nutr Hosp* [Internet]. 2023; 40(5):1017–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04518>
29. Fernández C, Parra D, Latorre M, Díaz G. Enfermedades por almacenamiento de glucógeno y otros trastornos hereditarios del metabolismo de los hidratos de carbono. *Medicina*. 2016;12.
30. Zingone F, Bertin L, Maniero D, Palo M, Lorenzon G, Barberio B, et al. Mitos y realidades sobre la intolerancia alimentaria: una revisión narrativa. *Nutrientes* [Internet]. 2023; 15(23):4969. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15234969>
31. Lieu EL, Kelekar N, Bhalla P, Kim J. Fructosa y manosa en errores congénitos del metabolismo y el cáncer. *Metabolitos* [Internet]. 2021; 11(8):479. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/metabo11080479>
32. Aldámiz-Echevarría L, de Las Heras J, Couce ML, Alcalde C, Vitoria I, Bueno M, et al. Hígado graso no alcohólico en la intolerancia hereditaria a la fructosa. *Clin Nutr* [Internet]. 2020; 39(2):455–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.019>
33. Úbeda F, Santander S, Luesma MJ. Guías de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la intolerancia hereditaria a la fructosa. *Enfermedades* [Internet]. 2024; 12(3):44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/diseases12030044>
34. Portincasa P, Celano G, Serale N, Vitellio P, Calabrese FM, Chira A, et al. Efectos clínicos y metabolómicos de *Lactiplantibacillus plantarum* y *Pediococcus acidilactici* en pacientes intolerantes a la fructosa. *Nutrientes* [Internet]. 2022; 14(12):2488. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu14122488>
35. Cano A, Alcalde C, Belanger-Quintana A, Cañedo-Villarroya E, Ceberio L, Chumillas-Calzada S, et al. Estado de la vitamina C y el folato en la intolerancia hereditaria a la fructosa. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2022; 76(12):1733–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-022-01178-3>
36. Simons N, Debray F-G, Schaper NC, Feskens EJM, Hollak CEM, Bons JAP, et al. Función renal y vascular en pacientes adultos con intolerancia hereditaria a la fructosa. *Mol Genet Metab Rep* [Internet]. 2020; 23(100600):100600. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100600>
37. Dato D, Spadarella F, Puoti S, Caprio MG, Pagliardini MG, Zuppaldi S. Rastros diarios de ingesta de fructosa y lesión hepática en niños con intolerancia hereditaria a la fructosa. *Nutrientes*. 2019; 11(10)
38. Klare C, Hammer J, Hammer HF. El Cuestionario de Percepción de Carbohidratos en adultos identifica a los pacientes con intolerancia a la lactosa o a la fructosa que responden a la dieta. *Dig Dis* [Internet]. 2024; 42(3):276–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000538419>

39. Izquierdo-García E, Moreno-Villares JM. NUTRICIÓN INFANTIL Edulcorantes en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. Acta Pediatr Esp. 2014;72.
40. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria [Internet]. Nutricioncomunitaria.org. [citado el 16 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia/piramide-de-la-alimentacion-saludable-senc-2015>
41. Alimentos [Internet]. Aaihf.com. [citado el 16 de junio de 2025]. Disponible en: <https://aaihf.com/alimentos/>

ANEXO 1: ESTUDIOS SELECCIONADOS PARA LA NARRATIVA DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	LIMITACIONES	CONCLUSIONES
Pacurar D y cols., 2017 (Ref 25)	Informe de caso clínico	Se diagnosticó a un paciente con enfermedad celiaca e IHF mediante pruebas genéticas y biopsia de hígado, se sospechó gracias a que presentaba enfermedad neurológica a pesar de eliminar el gluten de la dieta	Se trata del estudio de un solo caso, por lo que el resultado no se puede generalizar, falta evidencia del efecto del tratamiento a mayor largo plazo	Se sugiere que también puede servir como herramienta diagnóstica la eliminación de fructosa de la dieta en pacientes sintomáticos, ya que todos los síntomas deberían desaparecer por completo si se trata de un caso de IHF
Kim A y cols., 2020 (Ref 26)	Serie de casos clínicos	5 pacientes fueron diagnosticados erróneamente antes de ser diagnosticados de IHF mediante secuenciación del gen ALDOB, ninguno presentó fallo hepático agudo infantil que se cree que es por evitación de los dulces desde la niñez	Número escaso de evaluados, sin grupo control, no se evaluaron los síntomas para el diagnóstico, en alguno de los casos el diagnóstico fue retrospectivo presentando sesgos de recuerdo	La IHF puede pasar desapercibida cuando se presentan síntomas poco comunes, un signo clave que presentó la mayoría de los pacientes es la aversión a los dulces, las pruebas genéticas inespecíficas pueden diagnosticar casos que no se sospechaban por los síntomas
Kim M y cols., 2021 (Ref 24)	Informe de caso clínico	Una mujer fue diagnosticada de IHF con 41 años, presentó durante toda la vida aversión a los dulces, tras una dieta sin FSS presentó una buena evolución clínica	Es un caso único, por tanto, no se pueden generalizar los resultados, no se hizo un estudio genético de los familiares, no se evaluaron marcadores como el CDT para el diagnóstico	La IHF sigue siendo infradiagnosticada ya que los pacientes evitan la fructosa instintivamente, el análisis genético es la herramienta más segura y efectiva para diagnosticar la enfermedad
Cano A y cols., 2021 (Ref 27)	Estudio clínico	Se observó que los pacientes con IHF presentaban un perfil alterado de sialotransferrina, por lo que puede ser un buen marcador para el diagnóstico de la enfermedad, además se encontró que el CDT también fue útil para ello	El tamaño de muestra es pequeño, puede haber sesgos en los diarios dietéticos recogidos, no se evaluó el biomarcador de sialotransferrina en pacientes que no están en tratamiento dietético	La ratio tetrasialotransferrina/disialotransferrina puede ser un buen marcador para diagnosticar la IHF y llevar un seguimiento de la adherencia a la dieta, además se propone también medir el CDT para llevar este seguimiento
Celi y cols., 2023 (Ref 28)	Revisión narrativa	Se propone un algoritmo para diagnosticar correctamente a personas con trastornos gastrointestinales crónicos y así poder tratar correctamente la enfermedad	Falta de estudios que validen la eficacia del uso de este algoritmo, la observación de síntomas puede ser subjetiva y confundirse	El uso de un algoritmo para diagnosticar las enfermedades digestivas puede ser útil para tratar correctamente a cada paciente, además se sugiere que la educación alimentaria es clave para el tratamiento de cualquiera de las patologías digestivas mencionadas en el estudio
Gaughan y cols., 2021 (Ref 23)	Revisión narrativa	El diagnóstico se debe realizar mediante pruebas genéticas moleculares o raramente evaluando la actividad enzimática en biopsia de hígado, la IHF se trata con una dieta sin FSS pero se han encontrado complicaciones incluso en pacientes en tratamiento, como el hígado graso	Es una enfermedad difícil de diagnosticar por la presentación clínica inespecífica, la adherencia a la dieta no es segura ya que puede haber presencia de fructosa que pasa desapercibida en medicamentos, además no existen guías clínicas para el tratamiento de la IHF, se requiere más investigación sobre las complicaciones a largo plazo	La IHF es una enfermedad grave, pero con muy buen pronóstico si se diagnostica y trata a tiempo, se sugiere un seguimiento para observar las complicaciones renales o hepáticas que puedan surgir
Corps Fernández y cols.,	Revisión narrativa	Hay tres errores innatos del metabolismo de la fructosa: deficiencia de fructoquinasa,	No hay evidencia sobre los efectos del tratamiento a largo plazo o de la suplementación	Para tratar la IHF es necesario hacerlo desde un enfoque individualizado, esta debe diagnosticarse

2016 (Ref 29)		deficiencia de aldolasa B, o deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa. La IHF requiere tratamiento con una dieta estricta sin FSS		precozmente y diferenciar los síntomas con otras enfermedades
Zingone y cols., 2023 (Ref 30)	Revisión narrativa	Hay muchas intolerancias donde el paciente se auto diagnostica sin base científica	Falta evidencia sólida sobre algunas de las intolerancias mencionadas	El auto diagnóstico puede conllevar deficiencias nutricionales y empeoramiento de la enfermedad
Lieu y cols., 2021 (Ref 31)	Revisión narrativa	Pacientes con IHF pueden presentar hígado dañado o problemas renales incluso estando en tratamiento con dieta sin FSS, se genera la propuesta de establecer un algoritmo de diagnóstico según los síntomas presentados y las pruebas genéticas	Escasez de estudios funcionales, dificultad de diagnóstico por la similitud de los síntomas con otras enfermedades	Es esencial en pacientes con IHF establecer un tratamiento con dieta sin FSS, además de llevar un seguimiento del paciente y educar nutricionalmente
Aldámiz-Echevarría y cols., 2020 (Ref 32)	Estudio observacional transversal	En 16 pacientes con IHF, se encontró que, a pesar de llevar una dieta estricta sin FSS, más de la mitad presentaron hígado graso, además se encontró relación entre la mayor prevalencia de hígado graso y la mutación del gen ALDOB c.448G>C	La muestra es demasiado pequeña, los pacientes presentaban diferentes etapas en la IHF ya que tenían diferente edad, no todos fueron evaluados con la misma técnica de imagen para detectar el hígado graso, se sugieren más estudios para confirmar los resultados y encontrar otras opciones de tratamiento	Hay una alta prevalencia de enfermedad de hígado graso en pacientes con IHF incluso llevando una dieta estricta sin FSS, se sugiere que el motivo puede ser una alteración en el metabolismo energético o trastornos en el ciclo de la metilación
Úbeda y cols., 2024 (Ref 33)	Revisión sistemática	Propuesta de un algoritmo para diagnosticar la IHF, además se encontró una alta prevalencia de hígado graso en estos pacientes incluso estando en tratamiento con dieta sin FSS	Se sugieren más estudios para confirmar los resultados, dificultad de diagnóstico debido a síntomas que no son habituales en la enfermedad	La clave para tratar la enfermedad es un diagnóstico precoz y la eliminación de FSS de la dieta

Tabla 1: Resumen artículos seleccionados sobre el diagnóstico de la IHF (Elaboración propia)

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	LIMITACIONES	CONCLUSIONES
Portincasa y cols., 2022 (Ref 34)	Ensayo clínico	Tras un tratamiento de 30 días con EQBIOTA (probióticos) en los pacientes con intolerancia a la fructosa, se observó una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas gastrointestinales en estos pacientes que puede explicarse con el aumento de sustratos antiinflamatorios y protectores que generó el tratamiento	Falta de seguimiento a largo plazo, cohorte de pacientes escasa, duración corta del tratamiento, posible efecto placebo al no haber ciego ni grupo placebo, no se evaluó la adherencia al tratamiento, escaso control de factores dietéticos que podrían afectar	El estudio sugiere que una investigación más profunda en una cohorte más amplia de pacientes permitiría una evaluación más completa de los efectos del tratamiento con estos probióticos
Cano y cols., 2022 (Ref 35)	Casos y controles	Los pacientes con IHF que no consumían suplementos de vitamina C presentaron un mayor porcentaje de deficiencia de vitamina C que los sujetos sanos, aportando evidencia para la indicación de suplementación con vitamina C en pacientes con IHF bajo una dieta restringida en FSS, también se reveló que los pacientes con	Selección de pacientes demasiado escasa (tamaño muestral pequeño), se requieren más estudios para comprobar si estos pacientes necesitan ácido fólico y para saber qué cantidad de vitamina C debe suplementarse, puede haber sesgos en la recogida de las historias dietéticas de los pacientes, no se evaluaron	Se debe prescribir la suplementación de vitamina C en pacientes con IHF para alcanzar al menos los valores de referencia dietéticos recomendados y se debe monitorear regularmente el estado vitamínico

		una sola suplementación de vitamina C recibieron una mayor cantidad de este micronutriente que aquellos con multivitamínicos. En cuanto al folato, los pacientes que no recibieron suplementos de ácido fólico presentaron niveles circulantes más bajos que los controles sanos y los pacientes con IHF que sí los recibieron, sin embargo, solo un paciente con IHF presentó deficiencia de folato tras la suplementación	manifestaciones clínicas asociadas al déficit de estas vitaminas, no se evaluaron otros déficits nutricionales, heterogeneidad en la dosis suplementada y el tipo de suplemento, no se evaluó la adherencia a la dieta de los pacientes	
Simons y cols., 2020 (Ref 36)	Casos y controles	Los pacientes con IHF presentaron mayor presión arterial sistólica que los sujetos sanos, mayor E-selectina soluble (marcador de función endotelial) y mayor tasa de filtrado glomerular	Tamaño muestral pequeño, dificultad para establecer relación causal entre la IHF y las alteraciones observadas, los controles no son representativos de la población general, posible influencia de otros factores en la dieta, algunas diferencias no tienen significación estadística, algunas afirmaciones son especulativas ya que no están respaldadas científicamente	Se necesitan más estudios a largo plazo para encontrar una causa exacta a estos hallazgos, y que estos resultados enfatizan la necesidad de un seguimiento a largo plazo en pacientes con IHF (en particular en lo que respecta a la presión arterial y la función renal) aunque ya estén en tratamiento con una dieta libre de FSS
Di Dato y cols., 2019 (Ref 37)	Observacional retrospectivo de cohorte	Todos los pacientes incluidos asumieron menos de 1,5g al día de FSS y mostraron buenas condiciones clínicas tras un seguimiento de 10 años. En particular, el 37,5% de los pacientes mostró valores elevados de ALT y no se encontró correlación entre la ingesta residual de fructosa y estos valores. El 93,8% presentó signos ecográficos de esteatosis hepática al final del seguimiento. Además, se sugiere que la enfermedad del hígado graso no alcohólico tiene una alta prevalencia en pacientes con IHF. En el estudio, los homocigotos p.Ala175Asp presentaron mayor frecuencia de hepatopatía leve que los homocigotos p.Ala150Pro.	Posibles sesgos de recuerdo y en la precisión de los datos, evaluación dietética poco precisa, tamaño muestral reducido, no hay grupo control, falta de un umbral seguro de ingesta de fructosa, no se evalúa la adherencia a la dieta objetivamente ni la progresión hepática	Se consideró la determinación sérica de CDT como una buena herramienta para monitorizar la ingesta de FSS y se plantea que el objetivo terapéutico deseado en pacientes con IHF puede ser un perfil normal de CDT. Además, el perfil de CDT podría ser útil para sugerir la tolerancia máxima de fructosa diaria de cada paciente con IHF para un tratamiento dietético personalizado. Los pacientes con IHF que siguen una dieta a largo plazo sin FSS son asintomáticos, presentan buen estado clínico y no presentan progresión del daño hepático
Klare y cols., 2024 (Ref 38)	Estudio clínico observacional prospectivo no controlado	Un 46% de los pacientes presentaron una recuperación total tras una dieta específica para la IHF y un 32% presentaron una mejoría superior al 50%.	Es un estudio no controlado y sin doble ciego, posible efecto placebo, no se evaluó la correcta adherencia a la dieta de los pacientes, alta tasa de abandono, con un tamaño muestral pequeño por lo que se necesitan más estudios para confirmar estos resultados, no se exploraron otras comorbilidades, posible conflicto de interés ya que dos de los autores forman parte de la empresa que desarrolló la aplicación	Pacientes diagnosticados de intolerancia a la fructosa mediante una medición validada de síntomas mostraron beneficios con una dieta específica para su enfermedad
Izquierdo-García y cols.,	Revisión narrativa	Se observó que hay edulcorantes que, debido a su estructura, no suponen una fuente de fructosa y	Falta de estudios clínicos en humanos para determinar la cantidad de fructosa que pueden	El estudio concluye que deberían llevarse a cabo más estudios en humanos para determinar la

2014 (Ref 39)		son tolerados por los pacientes con IHF como la glucosa, la dextrin maltosa y los polímeros de glucosa, los edulcorantes artificiales, los peptídicos, los glucoflavonoides o los glucósidos diterpénicos. Otros tampoco suponen un aporte de fructosa porque no se metabolizan en el cuerpo humano (como el eritritol) o porque se metabolizan por vías diferentes (como el xilitol). También se observó que la inulina, los fructanos o la sucralosa, aunque no son metabolizados, pueden tener pequeñas cantidades de fructosa o sacarosa libre.	liberar algunos edulcorantes, variabilidad individual de la absorción de los edulcorantes, discrepancias entre los listados de los edulcorantes que se toleran en IHF, se desconocen los límites seguros de ingesta de cada edulcorante, dificultad de identificación de edulcorantes en los productos	cantidad de sorbitol o fructosa que liberan en el cuerpo algunos de los edulcorantes, especialmente los del grupo de los polioles que presentan más discrepancias.
Singh y cols., 2022 (Ref 8)	Revisión narrativa	La clave del manejo de la IHF es la eliminación absoluta de alimentos que contienen FSS, además de tratar las repercusiones que pueden tener antes de tratarse como crisis metabólicas agudas (deben ser ingresados en cuidados intensivos e iniciar la administración intravenosa de dextrosa), o la acidosis metabólica. La eliminación estricta de FSS requiere suplementación con multivitamínicos (en especial la vitamina C que es la que mayor déficit puede presentar) y con otras fuentes de carbohidratos (como glucosa o almidón de maíz).	Falta de datos a largo plazo de la dieta sin FSS, falta de datos sobre el impacto de la producción endógena de fructosa, poca evidencia de las terapias complementarias mencionadas, controversia sobre la cantidad de fructosa máxima que pueden tolerar	Se requiere un asesoramiento continuo para mantener el cumplimiento dietético a largo plazo (para monitorear la adherencia a la dieta y la ingesta de FSS se puede usar como indicador el perfil sérico de CDT).

Tabla 2: Resumen artículos seleccionados sobre el tratamiento de la IHF (Elaboración propia)

ANEXO 2: MENÚ SEMANAL PARA UN CASO DE MUJER GESTANTE CON IHF

	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SÁBADO	DOMINGO
DESAYUNO	- Opción 1: Leche entera con cacao puro + tostada de pan blanco de barra con queso fresco - Opción 2: Leche entera con café + cereales de arroz inflado - Opción 3: Leche entera con té verde + tostada de pan blanco de barra con jamón serrano (crujiente hecho al horno) y aceite de oliva virgen extra (AOVE)						
ALMUERZO	- Opción 1: Yogur natural - Opción 2: Tortitas de arroz con aguacate						
COMIDA	Alcachofas con jamón serrano a la sartén, patata vieja cocida y queso de cabra	Arroz blanco con champiñones y pechuga de pollo	Ensalada campera: patata vieja cocida, espárragos, pepino, melva en aceite de oliva y queso fresco (aliñada con yogur natural, limón y aceite de oliva virgen extra)	Pasta blanca con brócoli, ternera en trozos y requesón	Arroz cuatro delicias: arroz blanco, gambas, calabaza, berenjena y huevo cocido (todo en trocitos)	Bacalao al horno con patata vieja, berenjena en rodajas y champiñones	Ensalada de garbanzos: garbanzos cocidos, arroz blanco, escarola, pepino y pechuga de pollo en trozos (aliñada con yogur natural, limón y AOVE)
MERIENDA	- Opción 1: Tostada de pan blanco de barra con requesón - Opción 3: Tostada de pan blanco de barra con atún al natural y aceite de oliva virgen extra						
CENA	Endivias rellenas de merluza y queso de cabra + guarnición de arroz con calabacín y calabaza	Tortilla de espinacas (2 huevos y espinacas) + patatas al horno con especias	Filete de ternera con brócoli cocido y arroz blanco con especias	Rollitos de espárragos con jamón serrano a la sartén + palitos de patata vieja al horno	Sándwich vegetal: pan blanco de barra, espárragos, lechuga, huevo cocido y queso fresco	Ensalada de pasta: pasta blanca, endivias, pepino, melva en aceite de oliva, queso fresco, champiñones cocidos (aliñada con yogur natural, limón y AOVE)	Sopa de acelgas con huevo cocido: pasta blanca, acelgas, huevo
*Todos los quesos y leches deben ser pasteurizados **Las verduras antes de consumirse hay que lavarlas muy bien, además, si es posible, sería conveniente cocerlas y retirar el agua de cocción para reducir aún más la cantidad de fructosa ***En gestantes siempre hay que tener en cuenta los nutrientes de riesgo como puede ser el yodo, vitamina D, hierro, vitamina B12 o ácido fólico, o los nutrientes con necesidades aumentadas para suplementar si no se llega a los requerimientos con la dieta							

Tabla 5: Menú semanal cualitativo de ejemplo para paciente gestante con IHF (Elaboración propia)

TALLER LECTURA DE ETIQUETAS
Sin azúcar, no significa sin fructosa



A evitar/fructosa escondida:

Fructosa y derivados
Fructosa, jarabe de maíz, jarabe de glucosa-fructosa, sirope de agave, azúcar invertido, miel, frutas y zumos de fruta

Combinados
Sacarosa, melaza, panela, maltodextrina

Polialcoholes
Isomaltitol, lactitol, maltitol, sorbitol

Jarabes de polioles
Jarabe de maltitol, jarabe de poliglicitol, jarabe de sorbitol

Otros edulcorantes
Sucromalt, tagatosa

Figura 4: Cartel de taller de lectura de etiquetas en alimentos para pacientes con IHF (Elaboración propia)



Figura 5: Portada de folleto en taller de alimentación segura en IHF (Elaboración propia)



Figura 6: Contraportada de folleto en taller de alimentación segura en IHF (Elaboración propia)