

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Estado vitamínico en pacientes afectados de Intolerancia Hereditaria a la Fructosa

Egilea /Autora:
Nerea Etxeberria Echávarri

Zuzendaria / Director:
Dr. Javier de las Heras Montero

© 2021, Nerea Etxeberria Echávarri

Cruces, 20 de abril de 2021

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA (IHF).....	1
1.1.1.	Etiología	1
1.1.2.	Histopatología	1
1.1.3.	Clínica	2
1.1.4.	Diagnóstico	2
1.1.5.	Diagnóstico diferencial	3
1.1.6.	Tratamiento	3
1.2.	VITAMINAS	7
1.2.1.	Vitamina C	7
1.2.2.	Ácido fólico/Vitamina B9	8
1.2.3.	Vitamina D	8
1.2.4.	Vitamina B2	9
1.2.5.	Vitamina B6	9
1.2.6.	Vitamina B12	10
1.2.7.	Vitamina B1	10
1.2.8.	Vitamina E	11
1.3.	IHF Y VITAMINAS	11
2.	OBJETIVOS	12

3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
3.1.	PARTICIPANTES	12
3.2.	DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS	13
3.3.	ENCUESTA DIETÉTICA	14
3.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	14
4.	RESULTADOS.....	15
4.1.	ESTIMACIÓN DE INGESTA DIARIA MEDIANTE ENCUESTA DIETÉTICA.....	18
4.2.	COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINAS.....	19
4.2.1.	Vitamina C	19
4.2.1.1.	Suplementación con vitamina C	19
4.2.1.2.	Encuesta dietética.....	22
4.2.2.	Ácido fólico.....	22
4.2.2.1.	Suplementación con ácido fólico	22
4.2.2.2.	Encuesta dietética.....	24
4.2.3.	Vitamina D	24
4.2.4.	Vitamina B2	25
4.2.4.1.	Encuesta dietética.....	26
4.2.5.	Vitamina B6	26
4.2.6.	Vitamina B12	27
4.2.6.1.	Encuesta dietética.....	27

4.2.7. Vitamina B1	27
4.2.7.1. Encuesta dietética.....	28
4.2.8. Vitamina E	28
5. DISCUSIÓN	28
6. CONCLUSIONES	31
7. BIBLIOGRAFÍA	31

ABREVIATURAS

IHF: Intolerancia Hereditaria a la Fructosa

ATP: adenosín trifosfato

DNA: ácido desoxirribonucleico

GLUT2: transportador de glucosa 2

GLUT5: transportador de glucosa 5

FOS: fructooligosacáridos

FMN: flavín mononucleótido

FAD: flavín adenín dinucleótido

α -TPP: pirofosfato de tiamina

HPLC: cromatografía de alta resolución

PMP: partículas paramagnéticas

EA: éster de acridinio

DTT: ditioneitol

IMC: índice de masa corporal

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA (IHF)

La Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (IHF) es un error congénito del metabolismo poco frecuente, cuya incidencia anual es aproximadamente de 1 caso por cada 20000. Es una enfermedad hereditaria que se transmite de padres a hijos de forma autosómica recesiva y no se ha demostrado preferencia por sexos (1,2).

En 1956, Chambres y Fatt clasificaron la IHF como una “reacción idiosincrásica a la fructosa” en un paciente que desarrolló náuseas, dolor abdominal y desmayo después de consumir sacarosa y fructosa. Algunos años después, se descubrió el defecto enzimático que causa realmente la enfermedad (1).

1.1.1. Etiología

La enfermedad está causada por el déficit de la aldolasa B, que es el segundo enzima en la ruta metabólica encargado de la descomposición de la fructosa, lo cual provoca una acumulación de dicho azúcar en el organismo. Este enzima se encuentra sobre todo en el hígado y, en menor medida, en los riñones y en el intestino delgado (1,3,4).

El déficit de la aldolasa B se produce por una mutación en el gen *ALDOB* que se encuentra en el cromosoma 9q22.3. Dicho gen codifica el enzima. La aldolasa B descompone la fructosa-1-fosfato en compuestos necesarios para la obtención de energía y para la regulación de la glucemia en el organismo (3,5).

Las consecuencias de la acumulación de fructosa-1-fosfato son el daño hepático, por la acumulación tóxica en los hepatocitos; la hipoglucemia, por la inhibición de la gluconeogénesis y la glucólisis; la disminución de la energía por la depleción de ATP; y la estimulación de la glucólisis, con aumento de la producción de lactato, que, al competir con la excreción renal de ácido úrico, produce hiperuricemia (2–6).

1.1.2. Histopatología

La intolerancia hereditaria a la fructosa causa un cambio graso macrovesicular en el hígado. La microscopía muestra una degeneración de hepatocitos, cambios grasos, fibrosis y nódulos regenerativos (1,7).

1.1.3. Clínica

Los lactantes y niños que padecen esta enfermedad se encuentran sanos hasta que ingieren fructosa, sacarosa o sorbitol, así que los lactantes que reciben lactancia materna o fórmulas infantiles sin sacarosa suelen ser asintomáticos. Por eso, generalmente, la presentación de la enfermedad se da con la introducción de los alimentos. Cuanto más pequeños sean los niños y mayor sea la ingesta de fructosa, las consecuencias serán más graves (3,5).

Existen dos formas de presentación, por un lado, la presentación aguda y por otro, la presentación crónica. La presentación aguda suele producirse cuando se introduce la alimentación complementaria o con fórmulas de lactancia que contienen los azúcares anteriormente mencionados. Los signos y síntomas característicos son vómitos, fallo hepático con ictericia y diátesis hemorrágica, hipoglucemia con sudoración o letargia, acidosis metabólica, convulsiones y coma. Todo esto puede ocurrir si la ingesta de fructosa es mayor a 4 o 5 g/kg/día. La presentación crónica, en cambio, se produce cuando la ingesta de fructosa es más pequeña y mantenida, entre 1 y 2 g/kg/día. Pueden aparecer vómitos, disfunción hepática (hepatomegalia, ictericia, ascitis), tubulopatía proximal y fallo de medro; en este caso la hipoglucemia puede quedar enmascarada por la ingesta concomitante de glucosa (1,3,5,8).

1.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Ante la sospecha de IHF lo primero que hay que hacer es retirar la fructosa, la sacarosa y el sorbitol de la dieta; la mejoría clínica que se produce es muy significativa. Es importante realizar una historia nutricional detallada, intentando buscar la relación, si la hubiera, entre el comienzo de la clínica y los alimentos ingeridos. Además, al ser una enfermedad hereditaria, los antecedentes familiares también son un criterio diagnóstico (1,3,5).

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante el análisis molecular del DNA de los leucocitos periféricos. Al tratarse de una técnica no invasiva, es preferible frente a la determinación de la actividad enzimática de la aldolasa B, la cual requiere una biopsia hepática (5).

1.1.5. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se hace con otros trastornos del metabolismo de la fructosa. La malabsorción de fructosa es un cuadro que se produce por la reducción de expresión de los transportadores GLUT2 y GLUT5 en el intestino. La clínica acompañante es digestiva (diarrea, dolor abdominal) y el diagnóstico se realiza mediante la prueba de hidrógeno espirado (9).

Por otro lado, la fructosuria esencial benigna está causada por el déficit de fructoquinasa. Se trata de una enfermedad hereditaria, rara y benigna. No cursa con ninguna clínica por lo que puede pasar desapercibida. En este caso, la fructosa sigue otra vía metabólica en su descomposición y no se acumula, al contrario que en la IHF (10).

Por último, el déficit de fructosa-1,6-bisfosfatasa es otro error congénito del metabolismo. Es un trastorno autosómico recesivo menos frecuente que la IHF, con una incidencia estimada de entre 1 y 9 casos por cada 100000 habitantes. En esta enfermedad está afectada la formación de glucosa a partir de los precursores gluconeogénicos (fructosa, glicerol, alanina, lactato y piruvato), ya que la fructosa-1,6-bisfosfatasa es un enzima clave en la gluconeogénesis. La mayor parte de los casos se dan en las primeras semanas de vida y se diagnostica mediante el análisis molecular del gen *FBP1*. Se caracteriza por hipoglucemia y hepatomegalia, y el objetivo del tratamiento es evitar la hipoglucemia proveyendo al paciente de buenas reservas de glucógeno (3,10).

1.1.6. Tratamiento

No existe ningún tratamiento curativo de la enfermedad, el tratamiento consiste en eliminar todas las fuentes de fructosa de la dieta para evitar los daños (5).

En la intoxicación aguda las medidas de soporte podrían ser necesarias, aunque, como se ha mencionado anteriormente, el escalón terapéutico más importante es la eliminación inmediata de la fructosa, la sacarosa y el sorbitol de la dieta, tanto naturales como añadidos. Además de en alimentos como frutas, verduras y miel, estos azúcares pueden estar presentes en algunos medicamentos y en algunas fórmulas infantiles (5).

En estos casos es importante consultar a dietistas nutricionistas para que la dieta que llevan los pacientes sea adecuada para sus requerimientos nutricionales según la edad. Tras la eliminación de todas las fuentes de fructosa de la dieta, la mayoría de las alteraciones desaparecen, excepto la hepatomegalia, que puede persistir incluso varios meses (5,8,11).

En cuanto al seguimiento de la enfermedad, hay que vigilar las complicaciones que puedan ocurrir. Para ello, hay que realizar analíticas de sangre periódicamente, con perfil hepático, realizar ecografías hepáticas para ver si hay hepatomegalia o esteatosis hepática y, por último, aunque no se haga con tanta frecuencia, realizar determinaciones de vitaminas, para comprobar que no hay carencias (1,3).

El pronóstico de la enfermedad es muy bueno cuando se sigue una dieta estricta (**Tabla 1**). En los casos en los que el cumplimiento de la dieta no es adecuado, pueden asociarse problemas renales y hepáticos (1,5).

Tabla 1. Guía de alimentos permitidos, limitados y desaconsejados en la Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (12,13). [Elaborada a partir de la guía metabólica del Hospital Sant Joan de Déu y la guía de alimentos de la intolerancia hereditaria a la fructosa de Ruiz Pons et al].

ALIMENTOS	PERMITIDOS (<0'5g/100g)	LIMITADOS (0'5-1'5g/100g)	NO RECOMENDADOS (>1'5g/100g)
Frutas	Aguacate, papaya, aceitunas negras	Higo chumbo, melón cantalupo, lima, limón	Resto de frutas y productos de frutas
Verduras y hortalizas	<u>Hasta 2 años: ración de 50-100 g/días</u> Patata vieja, tapioca, espinacas, champiñones, col, lechuga, apio, escarola, acelga, brócoli, endivias	<u>2 a 6 años: una ración de 50gr</u> <u>6 a 10 años: una ración de 100gr</u> Patata nueva, rábano, calabacín, pepino, col lombarda, judías verdes, berenjena, espárragos, puerros, coliflor, pimiento verde, alcachofas, col de Bruselas, col rizada, perejil, cebollino	Zanahorias, calabaza, boniato, cebolla, nabo, grano de maíz, remolacha, chirivía.

ALIMENTOS	PERMITIDOS (<0'5g/100g)	LIMITADOS (0'5-1'5g/100g)	NO RECOMENDADOS (>1'5g/100g)
Legumbres (cocidas y desechar el agua de cocción)	Tofu, seitán	Lentejas	Alubias blancas, guisantes, garbanzos, soja en grano
Carne, pescado y huevos	Ternera, pollo, cordero, cerdo, conejo, pavo, caballo Visceras Pescados y mariscos Jamón serrano, panceta, beicon (revisando la etiqueta) Huevo		Alimentos procesados (embutidos curados, paté...) Charcuterías de composición desconocida Surimi de pescado
Lácteos y derivados	Leche materna, leche de fórmula Leche de vaca Leche en polvo, leches fermentadas sin azúcar añadido Yogur natural Mantequilla, margarina Queso, requesón	Yogur tipo griego sin azúcar Bebida de soja sin azúcar	Leche de fórmula con sacarosa, fructosa o miel Leche condensada Batidos de leche Helados Yogur natural azucarado, de frutas, de vainilla y saborizados Quesos de untar o quesos con ingredientes añadidos
Pan y cereales	Arroz, trigo, avena, centeno, tapioca y sémola (variedades no integrales) Harina de trigo, maíz y arroz Pan blanco no azucarado, pasta blanca Papilla de cereales infantiles sin sacarosa, sin FOS (fructooligosacáridos), ni integrales Cereales y galletas de Frusano®		Cereales, pastas y harinas integrales que contengan germen de trigo o salvado Galletas, bizcochos y bollería Harina de soja

ALIMENTOS	PERMITIDOS (<0'5g/100g)	LIMITADOS (0'5-1'5g/100g)	NO RECOMENDADOS (>1'5g/100g)
Frutos secos y semillas	Semillas de sésamo Semillas de calabaza y girasol (máximo 10g/día)		Frutos secos (avellanas, almendras, castañas, cacahuetes)
Grasas	Aceites vegetales, mayonesa casera		Salsas comerciales y aderezos
Azúcar	Chocolate sin azúcares añadidos con edulcorantes permitidos Chicles y caramelos sin azúcar con edulcorantes permitidos		Miel, mermelada, gelatina, salsas para postres Azúcar blanco o moreno Azúcar de fruta Caramelos, chocolate, tofe, chicles y pastillas de goma
Edulcorantes y aditivos	Glucosa, jarabe de glucosa, dextrosa, polímeros de glucosa Manitol (E-421), Xilitol (E-967), Acesulfamo K (E-490), Aspartamo (E-951), Ciclamato (E-952), Eritriol (E-968), Sacarina (E-954) Maltosa y dextrinomaltosa Estevia o esteviol, sucralosa	Maltitol y jarabe de maltitol (E-965, E-965), Lactitol (E-966) <i>*del sorbitol que contienen sólo se absorbe una pequeña parte; usar con moderación</i>	Fructosa y sorbitol, jarabe de sorbitol (E-420), Licasina, Isomaltitol (E-953) Ésteres azucarados (E-473-474) Ésteres de sorbitano (E-491-495) Azúcar invertido, jarabe de maíz, tagatosa, sacarosa
Aguas y bebidas	Agua mineral natural o con gas Té, café, cacao Infusiones Refrescos edulcorados sólo con sacarina o aspartamo		Refrescos carbonatados, tónica Tés instantáneos Bebidas para diabéticos Zumos de frutas
Otros	Levadura Especias y hiervas aromáticas Vinagre blanco Kétchup sin azúcar añadido Hojas de gelatina, agaragar		Vinagre de Módena (crema balsámica), kétchup Sopas de sobre Saborizante de vainilla

1.2. VITAMINAS

Las vitaminas son compuestos orgánicos necesarios para el correcto funcionamiento celular, el crecimiento y el desarrollo del organismo. Nuestras células no las producen, por lo que es importante consumirlas en la dieta, ya que el déficit vitamínico en la alimentación puede tener diversas consecuencias nocivas en el organismo (3,14,15).

Hay dos tipos de vitaminas: liposolubles e hidrosolubles. Las vitaminas liposolubles son la vitamina A, D, E y K. Éstas se pueden almacenar y acumular en el cuerpo. Las vitaminas hidrosolubles son la vitamina C y B. Éstas no se almacenan y se eliminan por la orina (3,14,15).

1.2.1. Vitamina C

Se trata de un micronutriente esencial que se encuentra principalmente en frutas y hortalizas en forma de ácido ascórbico o de ácido dehidroascórbico. Ambas formas químicas tienen acción biológica similar. La vitamina C participa en diversas reacciones enzimáticas, como el mantenimiento del equilibrio redox (ya que es un agente reductor y antioxidante) y la absorción de hierro (3,14). La vitamina C también contribuye a la defensa inmunológica ya que participa tanto en el sistema inmunológico innato como en el adaptativo. Favorece la función de barrera epitelial contra patógenos y promueve la actividad de eliminación de oxidantes de la piel. La vitamina C se acumula en las células fagocíticas, como los neutrófilos, y puede mejorar la quimiotaxis, la fagocitosis y la destrucción de microbios (16).

La deficiencia de vitamina C puede alterar la inmunidad y puede favorecer una mayor susceptibilidad a las infecciones. A su vez, las infecciones tienen un impacto significativo en los niveles de vitamina C debido al aumento de la inflamación y los requisitos metabólicos. Se ha visto, además, que la suplementación con vitamina C parece poder prevenir y tratar infecciones respiratorias y sistémicas. El déficit prolongado y grave de vitamina C puede provocar escorbuto, que causa debilidad, gingivitis y hemorragias cutáneas, entre otros (16).

Los valores normales plasmáticos de vitamina C se encuentran entre 0'40 - 2 mg/dL. El nivel plasmático de vitamina C inferior a 23 $\mu\text{mol/L}$ (0'40 mg/dL) se considera hipovitaminosis C, que es relativamente común en poblaciones occidentales. El déficit

de vitamina C se considera severo cuando se los niveles plasmáticos son inferiores a 11 $\mu\text{mol/L}$ (0'19 mg/dL), y es específico de escorbuto. La cantidad de vitamina C necesaria para prevenir el escorbuto es baja, de aproximadamente 10 mg al día; y en individuos sanos, entre 100 mg y 200 mg al día de vitamina C proporcionan concentraciones plasmáticas suficientes y deberían cubrir los requisitos generales para la reducción del riesgo de enfermedades crónicas (3,16,17).

En el caso de los pacientes con IHF, tienen que seguir una dieta muy restrictiva que puede ocasionar déficit de vitamina C, ya que la ingesta de las frutas y las hortalizas está muy limitada.

1.2.2. Ácido fólico/Vitamina B9

Esta vitamina se encuentra en legumbres, verduras (las verduras de hoja verde son una fuente muy buena de esta vitamina), frutas y algunas semillas y frutos secos. El folato participa en el crecimiento tisular, ayuda en la producción de DNA, ayuda también en la maduración de eritrocitos y, junto a la vitamina B12 y la vitamina C, participa en el metabolismo proteico (3,14,18).

Los valores normales plasmáticos de ácido fólico se encuentran entre 2'5 - 20 ng/mL. El déficit en el organismo puede ser por una dieta pobre en ácido fólico, por un gasto muy elevado del ácido fólico, por algunas enfermedades gastrointestinales o por la toma de ciertos medicamentos. En estos casos se puede desarrollar anemia y sentirse muy cansado y débil. Además, es muy importante que los aportes de ácido fólico sean adecuados durante el embarazo para ayudar a prevenir defectos en el desarrollo del tubo neural. El ácido fólico ayuda a que la médula espinal del bebé crezca normalmente durante el primer trimestre (17,18).

1.2.3. Vitamina D

La vitamina D aumenta la absorción de calcio en el tubo digestivo y regula el depósito de calcio en el hueso. Pocos alimentos contienen vitamina D y el cuerpo la sintetiza gracias a la luz del sol (3,14).

Los valores óptimos de vitamina D en el organismo (de 25-hidroxivitamina D) se encuentran entre 31 - 60 ng/mL; entre 20 -30 ng/mL se considera insuficiencia, por

debajo de 20 ng/mL se considera deficiencia y, por encima de 100 ng/mL se trata de toxicidad de vitamina D (17).

La deficiencia de vitamina D se ha asociado con muchas enfermedades agudas y crónicas que incluyen preeclampsia, caries dental infantil, periodontitis, trastornos autoinmunes, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, algunos cánceres, diabetes tipo 2 y trastornos neurológicos. La carencia de vitamina D puede provocar raquitismo en niños y osteoporosis en adultos (3,19).

1.2.4. Vitamina B2

La riboflavina o vitamina B2 se encuentra principalmente en alimentos lácteos, y también se encuentra en los huevos, en la carne y pescado, en algunas hortalizas (sobre todo verde oscuras) y en algunos cereales (3,14).

Esta vitamina participa en una diversidad de reacciones redox fundamentales para el metabolismo, a través de los cofactores FMN y FAD, que actúan como portadores de electrones; además, es importante para el crecimiento y ayuda en la producción de glóbulos rojos (3,14,20).

Los niveles normales de vitamina B2 se encuentran entre 125 - 300 µg/L. El déficit de riboflavina afecta al metabolismo del hierro pudiendo producir anemia cuando la ingesta de hierro es baja. Algunos estudios también asocian este déficit con mayor riesgo de desarrollo de algunos cánceres, aunque no se ha establecido aún en humanos (17,20).

1.2.5. Vitamina B6

También llamada piridoxina, se obtiene de algunos alimentos como los cereales, los productos lácteos, los vegetales, las legumbres y la carne. La vitamina B6 está estrechamente relacionada con las funciones de los sistemas nervioso, inmunológico y endocrino. También participa en los procesos metabólicos de proteínas, lípidos y carbohidratos. Entre sus funciones, destacan la producción de anticuerpos, el mantenimiento de la función neurológica normal, la producción de hemoglobina y el metabolismo proteico (cuantas más proteínas se consuman más vitamina B6 se necesita para descomponerlas) (3,14,21).

Los derivados activos de la piridoxina, los vitámeros de vitamina B6 incluyen la piridoxina (piridoxol), el piridoxal fosfato y la piridoxamina. El término vitamina B6 se refiere genéricamente a todos estos compuestos relacionados químicamente. Una gran cantidad de reacciones biológicas son catalizadas por enzimas dependientes de piridoxal-5-fosfato cuyo nivel plasmático normal se encuentra entre 5'7 - 43 µg/L (17,21).

El déficit de vitamina B6 puede provocar trastornos neurológicos que incluyen convulsiones y encefalopatía epiléptica (17,21).

1.2.6. Vitamina B12

La vitamina B12 tiene varias funciones metabólicas y actúa como coenzima aceptora de hidrógeno; sus funciones principales son la estimulación del crecimiento y la estimulación de la síntesis y maduración de los eritrocitos. Además, desempeña un papel importante en la síntesis de DNA. También ayuda al mantenimiento del sistema nervioso central (3,14,22).

Se encuentra en alimentos de origen natural como la carne, el pescado, los huevos y la leche; generalmente no está presente en los vegetales (3,14).

El rango normal de vitamina B12 se encuentra entre 220 - 980 pg/mL. El déficit de vitamina B12 es una causa común de anemia megaloblástica y se ha relacionado también con síntomas neuropsiquiátricos. El déficit de B12 puede tener tres etiologías: autoinmune (como en la anemia perniciosa), malabsorción (en alteraciones gástricas) y por insuficiencia dietética (3,17,22).

1.2.7. Vitamina B1

La tiamina o vitamina B1 participa en la obtención de energía a partir de los carbohidratos, sirve como cofactor de varias enzimas involucradas en el metabolismo energético. Las enzimas dependientes de tiamina son importantes para la biosíntesis de neurotransmisores y para la producción de sustancias reductoras utilizadas en las defensas frente al estrés oxidativo, así como para la síntesis de pentosas utilizadas como precursores de ácidos nucleicos. También juega un papel central en el metabolismo cerebral. Se encuentra de forma natural en productos integrales como el

pan, las pastas y el arroz, en la carne y el pescado y en legumbres, semillas y nueces (3,14,23).

Los niveles normales de tiamina se encuentran entre 20 - 72 $\mu\text{g/L}$. Su déficit puede provocar beriberi seco, que se trata de una neuropatía periférica, beriberi húmedo, una cardiomiopatía con edema y acidosis láctica y Síndrome de Wernicke-Korsakoff, cuyas manifestaciones clínicas son nistagmo, oftalmopatía y ataxia que evoluciona a confusión, amnesia retrógrada, deterioro cognitivo y confabulación. La causa más común de deficiencia de tiamina en los países ricos es el alcoholismo o la desnutrición en pacientes no alcohólicos (3,14,17,23).

1.2.8. Vitamina E

Esta vitamina se encuentra en alimentos ricos en grasa como el aceite, el aguacate y los frutos secos, así como en verduras de hoja verde. Se cree que la vitamina E se relaciona con los ácidos grasos no saturados y cumple un papel protector ya que evita su oxidación (3,14).

Los valores normales de vitamina E en el organismo varían según la edad: hasta los 13 años el rango normal se encuentra entre 3 - 15 mg/L y a partir de los 14 años entre 5 - 20 mg/L. El déficit de vitamina E en humanos es rara y las causas son muy diversas. Puede ocurrir por desnutrición severa, por algunos síndromes de malabsorción de grasas (fibrosis quística, enfermedad hepática colestásica y resección intestinal), por defectos genéticos que afectan la síntesis de α -TTP o lipoproteínas y por algunos trastornos hematológicos (β -talasemia mayor, anemia de células falciformes y deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa) (17,24).

1.3. IHF Y VITAMINAS

Los pacientes afectados de Intolerancia Hereditaria a la Fructosa, como se ha mencionado anteriormente, no deben ingerir fructosa, sacarosa ni sorbitol, por lo que no podrán ingerir los alimentos mencionados en la **Tabla 1**. Teniendo en cuenta que el aporte vitamínico en nuestro organismo es a través de los alimentos y que hay alimentos que no podrán ingerir, pueden aparecer déficits que afecten al estado vitamínico de estos pacientes.

La vitamina C, como se ha mencionado, se encuentra en muchas frutas y verduras y la ingesta de estos dos grupos alimenticios al estar bastante restringida, podrá conllevar déficit de vitamina C. El ácido fólico se encuentra en legumbres, frutas y verduras, por lo que también es de esperar que haya un déficit.

No hay guías de práctica clínica para el tratamiento de la Intolerancia Hereditaria a la Fructosa aunque, como se ha mencionado anteriormente, dado el déficit vitamínico que pueden presentar los pacientes, a algunos se les prescriben suplementos de vitamina C y de ácido fólico (8).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es analizar el estado vitamínico en pacientes afectos de IHF. En cuanto a los objetivos específicos, son los siguientes:

- Determinar el porcentaje de pacientes IHF que reciben suplemento con vitamina C y/o ácido fólico en una cohorte de pacientes IHF.
- Determinar la ingesta dietética de las diferentes vitaminas en una cohorte de pacientes IHF y controles sanos.
- Comparar las concentraciones plasmáticas de las diferentes vitaminas en pacientes IHF y en controles sanos.
- En el caso de la vitamina C y del ácido fólico, comparar los niveles de estas vitaminas entre pacientes IHF suplementados, no suplementados y controles sanos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. PARTICIPANTES

Para esta investigación se han comparado 32 controles sanos con 32 pacientes afectos de IHF de once hospitales españoles: Hospital Universitario de Cruces, Hospital 12 de Octubre, Hospital de Albacete, Hospital Universitario de Álava, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, Hospital Universitario Infantil Niño Jesús, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Hospital Ramón y Cajal, Hospital Regional Universitario de Málaga, Complejo Hospitalario de Navarra y Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil.

En la visita del estudio se han recogido la edad, el sexo, el peso, la talla, así como información sobre toma de suplementos vitamínicos y se ha realizado una analítica sanguínea para valorar los niveles plasmáticos de diferentes vitaminas.

3.2. DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

En cuanto a la metodología para medir las vitaminas del estudio, tanto la vitamina A, como la E, B1, B2 y B6 se determinan mediante HPLC (cromatografía de alta resolución), extrayendo el hexano (25).

La vitamina D se cuantifica mediante inmunoensayo competitivo, que utiliza un anticuerpo monoclonal de ratón anti-fluoresceína unido de forma covalente a partículas paramagnéticas (PMP) y un anticuerpo monoclonal de ratón anti-25-OH vitamina D marcado con éster de acridinio (EA) y un análogo de la vitamina D marcado con fluoresceína en el equipo Atellica IM (Siemens) (26).

Para medir la vitamina B12 se determina mediante un inmunoensayo competitivo que emplea tecnología quimioluminiscente directa, donde la vitamina B12 de la muestra del paciente compite con la vitamina B12 marcada con EA en el reactivo Lite por una cantidad limitada de factor intrínseco purificado, que está unido covalentemente a PMP en la fase sólida. El ensayo emplea un agente liberador (hidróxido de sodio) y DTT para liberar la vitamina B12 de las proteínas de unión endógenas de la muestra y la cobinamida para evitar que vuelvan a unirse una vez se haya añadido la fase sólida a la muestra. Esto se lleva a cabo en el equipo Atellica IM (Siemens) (27).

El ácido fólico se mide también mediante inmunoensayo competitivo que emplea tecnología quimioluminiscente directa. El folato que se encuentra en la muestra del paciente compite con el folato marcado con EA en el reactivo Lite por una cantidad limitada de proteína de fijación de folato marcada con biotina. La proteína de fijación de folato marcada con biotina se enlaza con la avidina, que está acoplada covalentemente a PMP de la fase sólida. Se realiza con el equipo Atellica IM Fol, y la muestra se trata previamente para liberar el folato de las proteínas de fijación endógenas de la muestra (28).

3.3. ENCUESTA DIETÉTICA

Respecto a la estimación de la ingesta diaria, se ha realizado mediante un registro dietético. Previo al relleno, el mismo investigador instruyó a todos los pacientes y cuidadores en cómo completarlo.

Se trata de un registro de tres días en el cual quedan reflejados los alimentos y las cantidades ingeridas durante dichos días, contemplando el desayuno, la media mañana, la comida, la merienda, la cena y la recena, en caso necesario. Este registro estima la ingesta dietética, no tiene en cuenta la suplementación vitamínica.

En él se requieren anotaciones precisas tanto del tipo de preparación (asado, frito, etc.), como del peso (en el caso de la pasta, el arroz y las legumbres especificar si se trata de peso en crudo o en cocido), de la descripción del producto (desnatado, entero, integral, etc.) y en el caso de los alimentos procesados, de las marcas concretas. En los casos en los que el registro no especificara alguna de estas menciones o en caso de no localizar un producto en el caso de los productos procesados, se contactaba con el participante a fin de aclarar las características del producto. Las cantidades no especificadas, en el caso de tratarse de alguna preparación concreta (lentejas, paella, etc.), se contactaba también con el participante para conocer su elaboración.

Los valores de vitaminas y minerales corresponden a los incorporados en la base de datos del Programa de cálculos nutricionales “Programa DIAL”. En aquellos alimentos no integrados en el “Programa DIAL” y obtenidos de alguna otra base de datos empleada en el estudio, se han registrado los valores de aquellos nutrientes disponibles. En caso de que el alimento valorado presentara más de una opción en la base de datos, la selección se ha realizado teniendo en cuenta, primeramente, la opción que mejor se ajustara a las cantidades de macronutrientes y aporte calórico del alimento de referencia, siendo los valores de vitaminas y minerales un aspecto importante a considerar en el momento de llevar a cabo la elección (29).

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha estudiado la diferencia en la media de las variables estudiadas en los pacientes afectos de IHF comparándolos con los controles sanos, y las estudiadas en los suplementados comparándolos con los no suplementados. Para ello, se ha utilizado la

t de student en el análisis de las variables cuantitativas y la X^2 en el análisis de las variables cualitativas.

Se ha tomado como estadísticamente significativo la obtención de un valor $p \leq 0.05$. El análisis de los datos se ha realizado con el programa informático IBM SPSS Statistics (versión 23), mientras que las tablas y las figuras se han creado con el programa informático Microsoft Excel (versión 16.45).

4. RESULTADOS

Se han estudiado 32 pacientes IHF y 32 controles sanos, cuyas características se muestran en la **Tabla 2**. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad, el peso, IMC, el sexo ni la estación del año en que se realizó la analítica entre los pacientes IHF y los controles sanos (**Tabla 2**).

Algunos de los pacientes IHF reciben suplemento vitamínico. 15 sujetos, el 46'88% están suplementados con vitamina C; 10 sujetos, el 31'25% reciben suplemento de ácido fólico; 8 sujetos, el 25'00% están suplementados con vitamina D; y 11 sujetos, el 34'37%, están suplementados con un multivitamínico (**Tabla 3**).

Tabla 2. Características clínicas de controles sanos y de los pacientes afectados de IHF. IMC: índice de masa corporal; IP: invierno/primavera; VO: verano/otoño. Se ha utilizado la t de student en las variables cuantitativas y la X² en las variables cualitativas. En negrita marcados los resultados estadísticamente significativos.

	Control	IHF	p
n	32	32	
Edad (años)	22'49 ± 15'84	21'28 ± 15'15	0'756
Peso (kg)	50'58 ± 15'34	47'21 ± 15'64	0'401
Sexo hombre, mujer (n/%)	13/40'62%, 19/59'38%	12/37'50%, 20/62'50%	0'798
IMC (kg/m ²)	20'24 ± 3'19	19'28 ± 3'18	0'233
Estación IP, VO (n/%)	18/56'25%, 14/43'75%	24/75'00%, 8/25'00%	0'114
Vitamina C (mg/dL)	0'87 ± 0'50	0'90 ± 0'58	0'776
Déficit n / %	3 / 9'38%	7 / 21'88%	0'168
Ácido fólico (ng/mL)	11'09 ± 4'26	11'72 ± 6'55	0'653
Déficit n / %	0 / 0%	0 / 0%	
Vitamina D (ng/mL)	22'9 ± 6'9	20'7 ± 7'7	0'231
Déficit n / %	9 / 28'13%	14 / 43'75%	0'193
Vitamina B2 (µg/L)	145'94 ± 27'19	178'38 ± 36'12	<0'001
Déficit n / %	9 / 29'03%	1 / 3'13%	0'005
Vitamina B6 (µg/L)	12'53 ± 6'39	12'24 ± 7'73	0'871
Déficit n / %	3 / 9'68%	8 / 25'00%	0'109
Vitamina B12 (pg/mL)	458'78 ± 113'72	664'91 ± 196'66	<0'001
Déficit n / %	0 / 0%	0 / 0%	
Vitamina B1 (µg/L)	51'70 ± 8'60	52'80 ± 10'70	0'667
Déficit n / %	0 / 0%	0 / 0%	
Vitamina E (mg/L)	14'66 ± 4'34	15'30 ± 3'74	0'528
Déficit n / %	0 / 0%	0 / 0%	

Tabla 3. Número y porcentaje de pacientes IHF que reciben suplemento vitamínico.

SUPLEMENTO VITAMÍNICO	n	%
Vitamina C	15	46'88%
Ácido fólico	10	31'25%
Vitamina D	8	25'00%
Multivitamínico	11	34'37%

Los pacientes IHF suplementados con el multivitamínico (**Tabla 3**) ingieren al día con cada pastilla diferentes micronutrientes esenciales para el organismo: vitaminas, minerales y Coenzima Q10. En cuanto a las vitaminas que se han estudiado y comparado, con una pastilla se ingieren 80 mg de vitamina C, 200 µg de ácido fólico, 5 µg de vitamina D, 1'4 mg de vitamina B2, 1'4 mg de vitamina B6, 2'5 µg de vitamina B12, 1'1 mg de vitamina B1 y 12 mg de vitamina E (**Tabla 4**).

Tabla 4. Suplemento multivitamínico: composición en cuanto a las vitaminas estudiadas en este trabajo.

Composición del multivitamínico	
Vitamina C	80 mg
Ácido fólico	200 µg
Vitamina D	5 µg
Vitamina B2	1'4 mg
Vitamina B6	1'4 mg
Vitamina B12	2'5 µg
Vitamina B1	1'1 mg
Vitamina E	12 mg

4.1. ESTIMACIÓN DE INGESTA DIARIA MEDIANTE ENCUESTA DIETÉTICA

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la ingesta energética total, ni en la ingesta de hidratos de carbono y de lípidos entre los participantes del grupo IHF y los controles sanos. Sin embargo, los pacientes IHF ingirieron mayor cantidad de proteínas que los controles sanos [$94'57 \pm 20'29$ g/día vs $76'45 \pm 24'42$ g/día; $p=0'003$] (**Tabla 5**).

Por otro lado, se ha observado que los pacientes IHF tuvieron una menor ingesta diaria de vitamina C, ácido fólico y vitamina B1. Por el contrario, los pacientes IHF ingirieron mayor cantidad de vitamina B12 que los controles sanos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el resto de las vitaminas estudiadas (**Tabla 5**).

Tabla 5. Comparación de la ingesta total diaria entre los controles sanos y los pacientes IHF. En negrita marcados los resultados estadísticamente significativos.

	Control	IHF	p
Energía (Kcal/día)	1903'17 ± 468'85	1913'88 ± 447'32	0'929
Proteínas (g/día)	76'45 ± 24'42	94'57 ± 20'29	0'003
Hidratos de carbono (g/día)	197'95 ± 51'02	174'26 ± 56'49	0'100
Lípidos (g/día)	84'63 ± 26'22	90'67 ± 25'15	0'375
Vitamina C (mg/día)	119'39 ± 60'25	31'52 ± 19'77	<0'001
Ácido fólico (µg/día)	236'66 ± 106'19	184'86 ± 56'96	0'023
Vitamina D (µg/día)	2'68 ± 2'11	3'26 ± 2'68	0'368
Vitamina B2 (mg/día)	1'54 ± 0'42	1'67 ± 0'56	0'316
Vitamina B6 (mg/día)	1'86 ± 0'75	1'59 ± 0'68	0'164
Vitamina B12 (µg/día)	4'92 ± 2'61	6'63 ± 3'86	0'055
Vitamina B1 (mg/día)	1'24 ± 0'49	0'98 ± 0'26	0'011
Vitamina E (mg/día)	7'70 ± 4'31	7'57 ± 3'84	0'899

4.2. COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINAS

4.2.1. Vitamina C

No hubo diferencias en los niveles de vitamina C entre el grupo IHF y los controles sanos [$0'90 \pm 0'58$ mg/dL vs $0'87 \pm 0'50$ mg/dL; $p=0'776$] (**Tabla 2**).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de déficit de vitamina C (nivel plasmático inferior a $0'4$ mg/dL) entre el grupo IHF y el grupo control [$21'88\%$ vs $9'38\%$; $p=0'168$] (**Figura 1**).

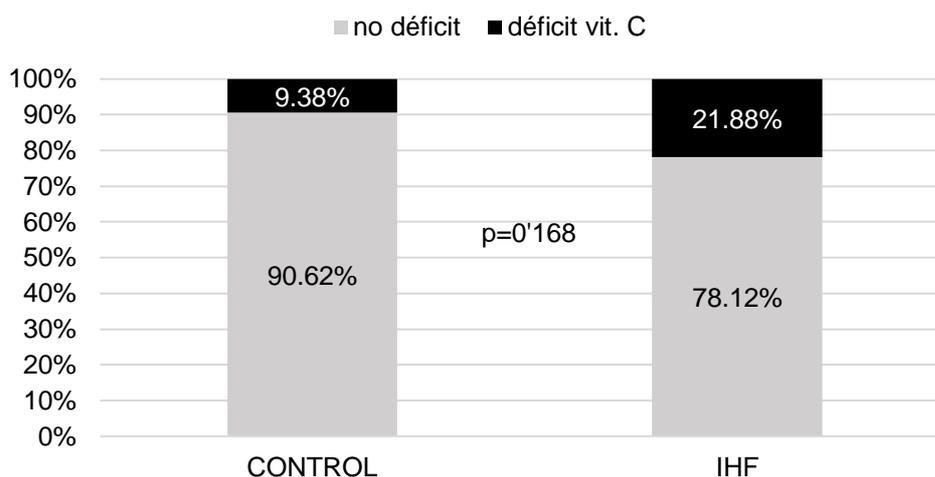


Figura 1. Porcentaje de déficit de vitamina C en el grupo control y en el grupo IHF.

4.2.1.1. Suplementación con vitamina C

Entre los pacientes afectos de IHF, los pacientes no suplementados con vitamina C tienen menor nivel plasmático de vitamina C que los pacientes IHF suplementados [$0'62 \pm 0'50$ mg/dL vs $1'22 \pm 0'50$ mg/dL; $p=0'034$] (**Tabla 6**).

Tabla 6. Diferencias clínicas entre los pacientes IHF que reciben y que no reciben suplementación con vitamina C. En negrita marcados los resultados estadísticamente significativos.

	IHF suplementados	IHF no suplementados	p
n	15	17	
Vitamina C (mg/dL)	1'22 ± 0'50	0'62 ± 0'50	0'034
Déficit n / %	1 / 6'67%	6 / 35'29%	0'051

Además, los pacientes IHF no suplementados con vitamina C tienen una mayor proporción de déficit de vitamina C que los pacientes IHF suplementados [35'29% vs 6'67%; $p=0'051$]. El número de sujetos que presentaba déficit de vitamina C fue significativamente mayor en el grupo no suplementado (**Figura 2**).

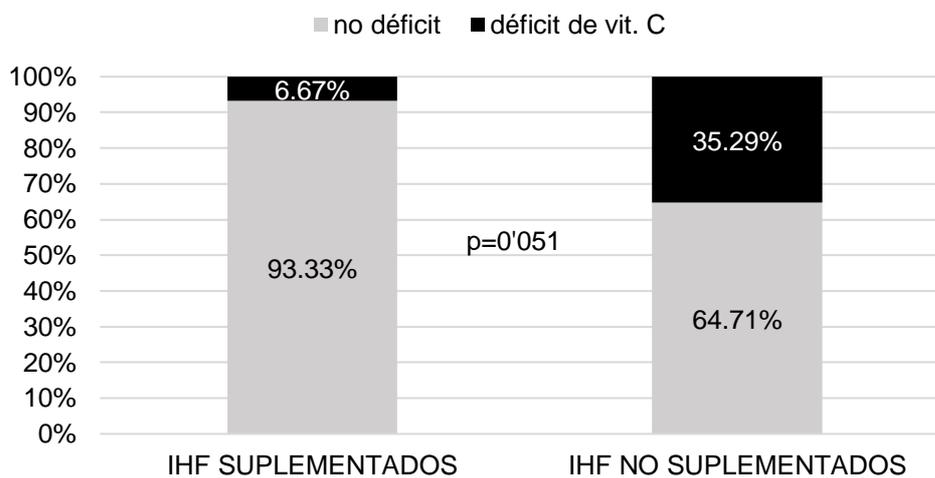


Figura 2. Porcentaje de déficit de vitamina C en pacientes IHF suplementados y no suplementados con vitamina C.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de vitamina C entre los pacientes IHF no suplementados y los controles sanos [$0'62 \pm 0'5$ mg/dL vs $0'87 \pm 0'5$ mg/dL; $p=0'116$] (**Tabla 7**).

Tabla 7. Diferencias clínicas entre los controles sanos y los pacientes IHF que no están suplementados con vitamina C. En negrita marcados los resultados estadísticamente significativos.

	Controles sanos	IHF no suplementados	p
n	32	17	
Vitamina C (mg/dL)	$0'87 \pm 0'50$	$0'62 \pm 0'50$	0'116
Déficit n / %	3 / 9'38%	6 / 35'29%	0'026

Sin embargo, los pacientes IHF no suplementados con vitamina C presentaron una mayor proporción de déficit de vitamina C que los controles sanos [35'29% vs 9'38%; $p=0'026$] (**Figura 3**).

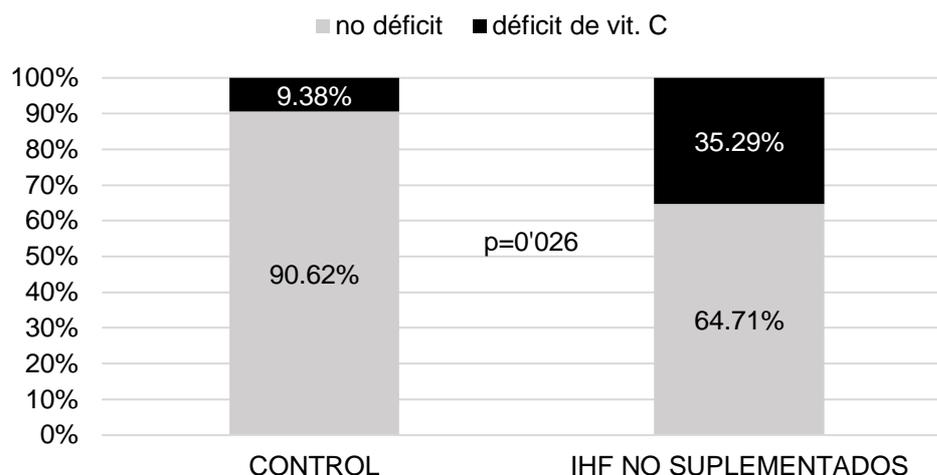


Figura 3. Porcentaje de déficit de vitamina C en controles y en pacientes IHF no suplementados con vitamina C.

4.2.1.2. Encuesta dietética

En cuanto a la ingesta, los pacientes IHF ingirieron al día una cantidad estadísticamente inferior de vitamina C respecto a los controles sanos [31.52 ± 19.77 mg/día vs 119.39 ± 60.25 mg/día; $p < 0.001$] (**Tabla 5**).

4.2.2. Ácido fólico

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el nivel plasmático de ácido fólico entre los pacientes IHF y los controles sanos [11.72 ± 6.55 ng/mL vs 11.09 ± 4.26 ng/mL; $p = 0.653$]. Ningún sujeto presentó déficit de ácido fólico (nivel plasmático inferior a 2.5 ng/mL) en el estudio (**Tabla 2**).

4.2.2.1. Suplementación con ácido fólico

En IHF, los pacientes no suplementados presentaron niveles inferiores de ácido fólico que los pacientes suplementados [8.91 ± 4.58 ng/mL vs 17.90 ± 6.08 ng/mL; $p < 0.001$]. Ningún paciente presentó déficit de ácido fólico (**Tabla 8**).

Tabla 8. Diferencias clínicas entre los pacientes IHF suplementados y los pacientes IHF no suplementados con ácido fólico. En negrita marcados los resultados estadísticamente significativos.

	IHF suplementados	IHF no suplementados	p
n	10	22	
Ácido fólico (ng/mL)	17'90 ± 6'08	8'91 ± 4'58	<0'001
Déficit n / %	0 / 0%	0 / 0%	

Al comparar los niveles de ácido fólico entre los pacientes IHF no suplementados y los controles sanos, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas [8'91 ± 4'58 ng/mL vs 11'09 ± 4'26 ng/mL; p=0'079]. Ningún sujeto tuvo déficit de ácido fólico (**Tabla 9**).

Tabla 9. Diferencias clínicas entre los controles sanos y los pacientes IHF que no están suplementados con ácido fólico.

	Controles sanos	IHF no suplementados	p
n	32	22	
Ácido fólico (ng/mL)	11'09 ± 4'26	8'91 ± 4'58	0'079
Déficit n / %	0 / 0%	0 / 0%	

4.2.2.2. Encuesta dietética

En cuanto a la ingesta, los pacientes IHF ingirieron al día una cantidad estadísticamente inferior de ácido fólico respecto a los controles sanos [$184'86 \pm 56'96$ $\mu\text{g/día}$ vs $236'66 \pm 106'19$ $\mu\text{g/día}$; $p=0'023$] (**Tabla 5**).

4.2.3. Vitamina D

El nivel plasmático óptimo de vitamina D se encuentra entre 31-60 ng/mL, entre 20-30 ng/mL se considera insuficiencia de vitamina D y por debajo de 20 ng/mL déficit de vitamina D. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de sujetos con insuficiencia y déficit de vitamina D entre los pacientes IHF y los controles sanos (**Tabla 10**).

Tabla 10. Niveles plasmáticos de vitamina D en los sujetos del grupo control y del grupo IHF.

	Niveles óptimos (31-60 ng/mL)	Insuficiencia (20-30 ng/mL)	Déficit vit. D (<20 ng/mL)	p
Control (%)	9'37%	62'50%	28'13%	0'215
IHF (%)	15'62%	40'63%	43'75%	

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de vitamina D entre los pacientes IHF y el grupo de controles [$20'7 \pm 7'7$ ng/mL vs $22'9 \pm 6'9$ ng/mL; $p=0'231$]. Tampoco hubo diferencias significativas entre los participantes IHF y controles en la proporción de sujetos que realizaron la analítica en verano/otoño [$25'00\%$ vs $43'75\%$; $p=0'114$] (**Tabla 2**).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de participantes con déficit de vitamina D entre los pacientes IHF y el grupo de controles [43'75% vs 28'13%; $p=0'193$] (**Figura 4**).

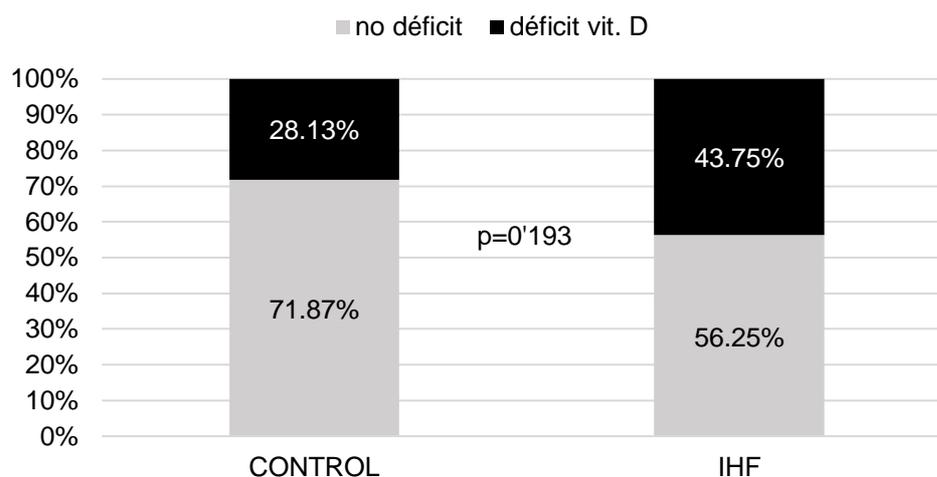


Figura 4. Porcentaje de déficit de vitamina D en el grupo control y en el grupo IHF.

4.2.4. Vitamina B2

Los participantes IHF presentaron niveles de vitamina B2 en plasma superiores a los participantes controles [$178'38 \pm 36'12 \mu\text{g/L}$ vs $145'94 \pm 27'19 \mu\text{g/L}$; $p<0'001$] (**Tabla 2**).

Los pacientes IHF presentaron menor proporción de déficit de vitamina B2 (niveles en plasma inferiores a $125 \mu\text{g/L}$) que los controles sanos [3'13% vs 29'03%; $p=0'005$] (**Figura 5**).

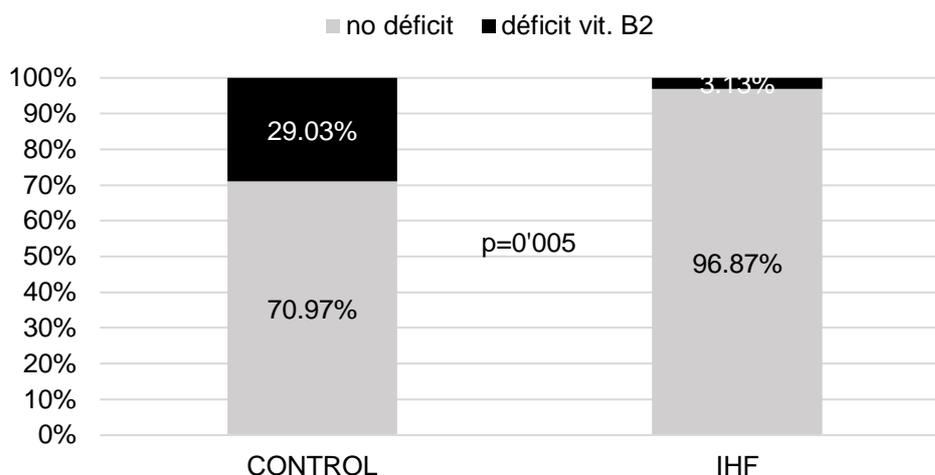


Figura 5. Porcentaje de déficit de vitamina B2 en el grupo control y en el grupo IHF.

4.2.4.1. Encuesta dietética

En cuanto a la ingesta, no hubo diferencias significativas en la ingesta de vitamina B2 entre los participantes del grupo IHF y los controles sanos [$1'67 \pm 0'56$ mg/día vs $1'54 \pm 0'42$ mg/día; $p=0'316$] (**Tabla 5**).

4.2.5. Vitamina B6

No se encontraron diferencias significativas en el nivel plasmático de vitamina B6 entre los pacientes IHF y los controles sanos [$12'24 \pm 7'73$ µg/L vs $12'53 \pm 6'39$ µg/L; $p=0'871$] (**Tabla 2**).

En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de participantes con déficit de vitamina B6 (nivel plasmático inferior a $5'7$ µg/L) entre el grupo IHF y el grupo control [$25'00\%$ vs $9'68\%$; $p=0'109$] (**Figura 6**).

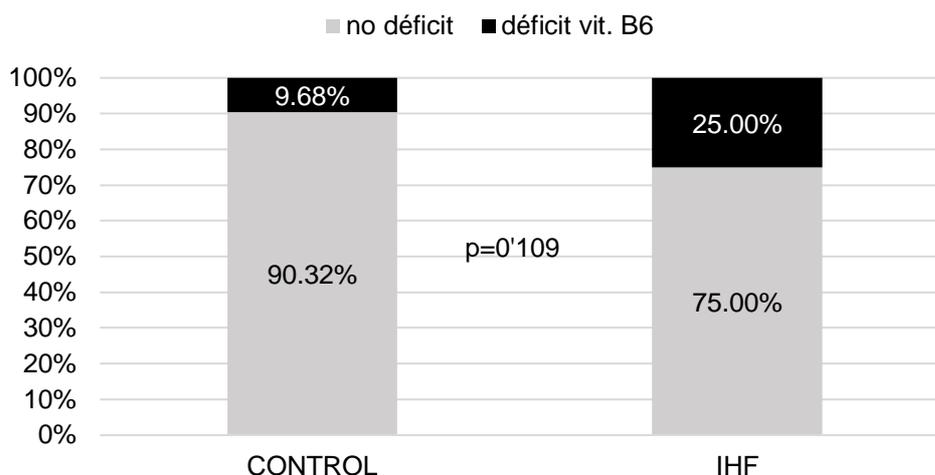


Figura 6. Porcentaje de déficit de vitamina B6 en el grupo control y en el grupo IHF.

4.2.6. Vitamina B12

Los participantes IHF presentaron niveles de vitamina B12 en plasma superiores a los participantes controles [$664'91 \pm 196'66$ pg/mL vs $458'78 \pm 113'72$ pg/mL; $p < 0'001$]. Ningún participante presentó déficit de vitamina B12 (**Tabla 2**).

4.2.6.1. Encuesta dietética

En cuanto a la ingesta, los pacientes IHF ingirieron al día una cantidad estadísticamente superior de vitamina B12 que los controles sanos [$6'63 \pm 3'86$ µg/día vs $4'92 \pm 2'61$ µg/día; $p = 0'055$] (**Tabla 5**).

4.2.7. Vitamina B1

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la media de vitamina B1 entre el grupo IHF y el grupo control [$52'80 \pm 10'70$ µg/L vs $51'70 \pm 8'60$ µg/L; $p = 0'667$]. Hay déficit de vitamina B1 cuando los niveles plasmáticos son inferiores a 20 µg/L y, en este caso, ningún sujeto tuvo déficit de vitamina B1 (**Tabla 2**).

4.2.7.1. Encuesta dietética

En cuanto a la ingesta, los pacientes IHF ingirieron al día una cantidad estadísticamente inferior de vitamina B1 respecto a los controles sanos [$0'98 \pm 0'26$ mg/día vs $1'24 \pm 0'49$ mg/día; $p=0'011$] (**Tabla 5**).

4.2.8. Vitamina E

No hubo diferencias significativas en los niveles de vitamina E entre los participantes del grupo IHF y los controles sanos [$15'30 \pm 3'74$ mg/dL vs $14'66 \pm 4'34$ mg/dL; $p=0'528$]. Ningún sujeto del estudio presentó déficit de vitamina E (**Tabla 2**).

5. DISCUSIÓN

En este estudio se ha realizado una revisión del estado vitamínico de una cohorte de pacientes IHF comparando con controles sanos pareados por sexo y por edad.

Según los datos obtenidos, se ha comprobado que los pacientes IHF no suplementados con vitamina C tienen mayor porcentaje de déficit que los pacientes IHF suplementados y que los sujetos sanos, lo que sugiere la necesidad de suplementar con vitamina C. Por otro lado, aunque ningún sujeto presentó déficit de ácido fólico, se ha comprobado que los pacientes IHF no suplementados con ácido fólico presentan niveles plasmáticos significativamente menores que los pacientes IHF suplementados y que los controles sanos.

Por último, se ha observado que los pacientes IHF presentan niveles superiores de vitamina B2 y, por lo tanto, tienen menor porcentaje de déficit de vitamina B2 que los sujetos sanos.

IHF es una enfermedad causada por el déficit del enzima aldolasa B, lo cual provoca la acumulación de fructosa en el organismo. Este enzima se encuentra, sobre todo, en el hígado y, en menor medida, en los riñones y en el intestino delgado. Dicho acúmulo de fructosa puede producir daño hepático, daño renal y alteraciones en el crecimiento. El tratamiento consiste en una dieta de exclusión de fructosa, sacarosa y sorbitol, que están presentes sobre todo en frutas y verduras; por eso, estos pacientes tienen riesgo de presentar déficits de las vitaminas presentes en estos alimentos (2,3).

En este estudio hemos cuantificado la ingesta diaria de estas vitaminas y demostrado que presentan una ingesta inferior de vitamina C, ácido fólico y vitamina B1.

En cuanto a la vitamina C, los pacientes IHF presentaron una menor ingesta diaria que los controles sanos. Como un porcentaje elevado de pacientes está suplementado con vitamina C no hubo diferencias significativas entre IHF y controles. Sin embargo, si nos centramos en los participantes IHF no suplementados con vitamina C, observamos que presentan niveles inferiores y mayor porcentaje de déficit que los controles sanos, lo que evidencia la necesidad de suplemento con vitamina C en estos pacientes.

Respecto al ácido fólico, los pacientes IHF presentaron menor ingesta diaria. Sin embargo, al haber pacientes suplementados con ácido fólico, no se han observado diferencias significativas en los niveles de ácido fólico entre los pacientes IHF y los controles sanos. Además, ningún participante ha presentado déficit de ácido fólico. Por otro lado, no se han observado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ácido fólico entre los pacientes IHF no suplementados y los controles sanos, aunque se ha observado una tendencia a que los pacientes IHF no suplementados presenten niveles inferiores de ácido fólico ($p=0.079$). Por último, al comparar los niveles de ácido fólico entre los pacientes IHF suplementados y los no suplementados, se ha observado que estos últimos presentan niveles inferiores de ácido fólico. Todo esto evidencia la importancia de suplemento con ácido fólico en los pacientes IHF.

En cuanto a la ingesta de la vitamina B1, los pacientes IHF ingirieron menor cantidad que los participantes sanos, aunque no ha habido diferencias en los niveles plasmáticos entre ambos grupos y ningún participante ha presentado déficit de vitamina B1. Esto podría deberse a que el multivitamínico que toman algunos de los participantes suplementados está compuesto, entre otras, por vitamina B1.

Por otro lado, los pacientes IHF han presentado mayores niveles de vitamina B2 que los controles sanos; sin embargo, no ha habido diferencias significativas en la ingesta total de vitamina B2 entre ambos grupos. En este caso también podría deberse a que algunos de los pacientes IHF están suplementados con el multivitamínico.

Por último, los pacientes IHF presentaron mayor ingesta diaria de vitamina B12 y, también han presentado niveles significativamente mayores de vitamina B12 que los controles sanos. En este caso también podría deberse a la suplementación vitamínica

con el multivitamínico y a la mayor ingesta de alimentos proteicos como la carne y el pescado, ya que se ha observado que los pacientes IHF ingieren una cantidad estadísticamente mayor de proteínas que los controles sanos.

En cuanto a los controles sanos que han participado en nuestro estudio, se ha comprobado que presentan niveles de vitaminas similares a los de la población española general. En un estudio realizado a sujetos sanos mayores de 65 años en Alicante (n=545), se determinó que la ingesta diaria de vitamina C fue de 131 mg/día, en concreto, la ingesta de las mujeres fue de 136 ± 70 mg/día y la de los hombres de 125 ± 64 mg/día (frente a los 119.39 ± 60.25 mg/día que ingirieron los controles de nuestro estudio). Dichos resultados del estudio se calcularon mediante la realización de un cuestionario semicuantitativo de la ingesta (30).

En otro estudio realizado a la población catalana de entre 18 y 75 años (n=378), durante los años 1992 y 1993, se determinó que sólo un 5.1% de los individuos presentaron déficit de vitamina C (< 0.4 mg/dL) y, entre ellos, únicamente un 0.5% presentaron valores suficientemente bajos como para producir sintomatología de escorbuto (< 0.2 mg/dL). En nuestro estudio, el 9.38% de los controles sanos presentaron déficit de vitamina C. En este mismo estudio se estudió también el porcentaje de déficit de ácido fólico (< 4.5 ng/mL), que se objetivó en un 5.6% de los participantes. En nuestro estudio ningún control sano presentó déficit de ácido fólico (< 2.5 ng/mL). El estudio realizado a la población catalana pone de manifiesto un buen estado nutricional en vitamina C y ácido fólico de dicha población, lo cual explica probablemente la menor incidencia de cáncer y cardiopatía isquémica asociada a la dieta mediterránea (31).

En este estudio han participado pacientes con IHF de diferentes hospitales, tratados y seguidos por diferentes profesionales, lo que demuestra la gran heterogeneidad a la hora de suplementar o no con vitaminas. Esto se puede deber a que no hay una guía de práctica clínica para el seguimiento y tratamiento de esta enfermedad. Con este estudio se pretende generar evidencia que pueda ser utilizada en futuras guías de práctica clínica para esta enfermedad. En nuestro conocimiento, es el primer estudio en el que se evalúan los niveles de vitaminas y la ingesta dietética de vitaminas en pacientes con IHF.

Ciertos autores sí han apuntado previamente la conveniencia de suplementar con vitamina C y ácido fólico a los pacientes afectados de IHF basándose en la fisiopatología de la enfermedad; en nuestro conocimiento, este es el primer estudio que aporta datos para apoyar esta recomendación (1,3,5,8).

6. CONCLUSIONES

- En la cohorte de pacientes IHF estudiada, el 46'88% reciben suplemento con vitamina C, y el 31'25% reciben suplemento con ácido fólico.
- Los pacientes IHF presentan un consumo dietético inferior de vitamina C y de ácido fólico que los controles sanos.
- Los pacientes IHF no suplementados con vitamina C presentan mayor porcentaje de déficit de vitamina C que los pacientes IHF suplementados y que los sujetos controles sanos.
- Los pacientes IHF no suplementados con ácido fólico presentan niveles plasmáticos significativamente inferiores de ácido fólico que los pacientes IHF suplementados y que los controles sanos.
- Estos resultados sugieren que puede ser necesaria la suplementación con vitamina C y ácido fólico en los pacientes afectados de IHF.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Hegde VS, Sharman T. Hereditary Fructose Intolerance. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559102/>
- (2) Cornejo V, Raimann E. ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA. Rev chil nutr. 2004;31(2).
- (3) Cruz Hernández M, García García JJ. Manual de pediatría. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2020.
- (4) Cox TM. Aldolase B and fructose intolerance. The FASEB Journal. 1994;8:62-71.
- (5) Steinmann B, Santer R. Disorders of Fructose Metabolism. En: Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH, editores. Inborn Metabolic Diseases [Internet]. Berlin,

Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 157-65. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-15720-2_9

(6) Pérez Arellano JL, Castro del Pozo S de. Manual de patología general [de] Sisinio de Castro. Barcelona: Elsevier/Masson; 2013.

(7) Aldámiz-Echevarría L, de las Heras J, Couce ML, Alcalde C, Vitoria I, Bueno M, et al. Non-alcoholic fatty liver in hereditary fructose intolerance. *Clinical Nutrition*. 2020;39(2):455-9.

(8) Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. *Journal of Medical Genetics*. 1998;35(5):353-65.

(9) Ebert K, Witt H. Fructose malabsorption. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):10.

(10) Tran C. Inborn Errors of Fructose Metabolism. What Can We Learn from Them? *Nutrients*. 2017;9(4):356.

(11) Odièvre M. Hereditary Fructose Intolerance in Childhood: Diagnosis, Management, and Course in 55 Patients. *Am J Dis Child*. 1978;132(6):605.

(12) Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, Hospital Sant Joan de Déu (Unidad de Dietética y Nutrición). Pauta de alimentación para la intolerancia hereditaria a la fructosa. 2015.

(13) Ruiz Pons M. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo [Internet]. Madrid: Drug Farma; 2007. Disponible en: <https://qbbpatologica.files.wordpress.com/2013/12/tratamiento-nutricional-de-los-errores-innatos-del-metabolismo.pdf>

(14) Guyton AC, Hall JE. Guyton & Hall, tratado de fisiología médica. Barcelona: Elsevier España; 2016.

(15) NIH: National Institutes of Health (Office of Dietary Supplements). Vitaminas [Internet]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002399.htm>

(16) Carr A, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211.

(17) Hospital Universitario de Cruces. VALORES DE REFERENCIA VITAMINAS HOSPITAL DE CRUCES. 2020.

(18) Folic Acid. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2016;61(6):797-8.

- (19) Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-65.
- (20) Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;77(6):1352-60.
- (21) Ahmad I, Mirza T, Qadeer K, Nazim U, Vaid FH. Vitamin B6: deficiency diseases and methods of analysis. *Pak J Pharm Sci*. 2013;26(5):1057-69.
- (22) Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384-389.
- (23) Fattal-Valevski A. Thiamine (Vitamin B₁). *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2011;16(1):12-20.
- (24) Dror DK, Allen LH. Vitamin E Deficiency in Developing Countries. *Food Nutr Bull*. 2011;32(2):124-43.
- (25) Johnson-Davis KL, Moore SJ, Owen WE, Cutler JM, Frank EL. A rapid HPLC method used to establish pediatric reference intervals for vitamins A and E. *Clinica Chimica Acta*. 2009;405(1-2):35-8.
- (26) Atellica IM Analyzer. Vitamina D total (VitD). 2017.
- (27) Atellica IM Analyzer. Vitamina B12 (VB12). 2019.
- (28) Atellica IM Analyzer. Folato (Fol). 2019.
- (29) Ortega RM, López-Sobaler AM, Andrés P, Requejo AM, Aparicio A, Molinero LM. 2019 Programa DIAL para valoración de dietas y cálculos de alimentación. Versión 3.10.5.0. Dpto. de Nutrición (UCM) y Alce Ingeniería, S.L. Madrid, España. Disponible en <https://www.alceingenieria.net/nutricion/descarga.htm>
- (30) Rowe S, Carr AC. Global Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Cause for Concern? *Nutrients*. 2020;12(7):2008.
- (31) García Closas R, Serra Majem L, Sabater Sales G, Olmos Castellvell M, Ribas Barba L, Salleras Sanmartí L. Distribución de la concentración sérica de vitamina C, ácido fólico y vitamina B12 en una muestra representativa de la población adulta de Cataluña. *Medicina Clínica*. 2002;118(4):135-41.