



Universidad de Zaragoza

Máster en Iniciación a la Investigación en Medicina Trabajo Fin de Máster

ANÁLISIS DESCRIPTIVO SOBRE LA CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ESTUDIO TRANSVERSAL

DESCRIPTIVE ANALYSIS OF THE CLINICAL PRESENTATION IN
PATIENTS WITH HEREDITARY FRUCTOSE INTOLERANCE:
SYSTEMATIC REVIEW AND CROSS-SECTIONAL STUDY

Curso académico 2024-2025

Autor: Félix Úbeda Azuara

Médico Interno Residente de 2º año en la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria del Sector II. Zaragoza.

Tutora: María José Luesma Bartolomé

Departamento de Anatomía e Histología Humanas. Universidad de Zaragoza.

Cotutora: Sonia Santander Ballestín

Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense. Universidad de Zaragoza.

ÍNDICE

| | | |
|-------|---|----|
| 1. | RESUMEN..... | 4 |
| 2. | INTRODUCCIÓN..... | 6 |
| 2.1 | INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA | 6 |
| 2.2 | EPIDEMIOLOGÍA..... | 6 |
| 2.3 | FISIOPATOLOGÍA..... | 7 |
| 2.4 | CLÍNICA..... | 8 |
| 2.5 | DIAGNÓSTICO | 8 |
| 2.6 | TRATAMIENTO | 9 |
| 4. | MATERIAL Y MÉTODOS | 11 |
| 4.1 | MATERIAL Y MÉTODOS REVISIÓN SISTEMÁTICA | 11 |
| 4.1.1 | PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 11 |
| 4.1.2 | CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN..... | 13 |
| 4.1.3 | BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA..... | 14 |
| 4.1.4 | DIAGRAMA DE FLUJO..... | 16 |
| 4.1.5 | EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA..... | 17 |
| 4.2 | MATERIAL Y MÉTODOS ESTUDIO TRANSVERSAL | 17 |
| 4.2.1 | TIPO DE ESTUDIO. DISEÑO Y POBLACIÓN | 17 |
| 4.2.2 | ASPECTOS ÉTICOS | 18 |
| 4.2.3 | ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 18 |
| 4.3 | CRONOGRAMA | 18 |
| 5. | RESULTADOS..... | 19 |
| 5.1.1 | ARTÍCULO 'NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER IN HEREDITARY FRUCTOSE INTOLERANCE' | 19 |
| 5.1.2 | ARTÍCULO 'ESTIMATION OF HEREDITARY FRUCTOSE INTOLERANCE PREVALENCE IN THE CHINESE POPULATION' | 20 |
| 5.1.3 | ARTÍCULO 'DAILY FRUCTOSE TRACES INTAKE AND LIVER INJURY IN CHILDREN WITH HEREDITARY FRUCTOSE INTOLERANCE' | 21 |
| 5.1.4 | TABLA COMPARATIVA..... | 22 |
| 5.2 | RESULTADOS ESTUDIO TRANSVERSAL | 23 |
| 5.2.1 | ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA CLÍNICA | 23 |
| 5.2.2 | ANÁLISIS DE CLUSTERING | 29 |
| 5.2.3 | ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES | 30 |
| 6. | DISCUSIÓN..... | 34 |

| | |
|---|----|
| 7. FORTALEZAS Y LIMITACIONES..... | 40 |
| 7.1 FORTALEZAS | 40 |
| 7.2 LIMITACIONES | 41 |
| 8. CONCLUSIONES | 41 |
| 9. AGRADECIMIENTOS..... | 42 |
| 10. BIBLIOGRAFÍA | 43 |
| ANEXOS..... | 46 |
| ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA | 46 |
| ANEXO 2. LISTAS DE VERIFICACIÓN JBI..... | 47 |
| ANEXO 3. TABLAS DE CONTINGENCIA..... | 53 |

1. RESUMEN

Título: 'Análisis descriptivo sobre la clínica de los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa: revisión sistemática y estudio transversal'.

Introducción: la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es un error congénito del metabolismo. El diagnóstico genético muestra que la causa son mutaciones en el gen aldolasa B. La clínica comienza con la introducción en la dieta de los alimentos que contienen fructosa, sacarosa y sorbitol, produciendo hipoglucemia, alteraciones hepáticas, renales, gastrointestinales y fallo de medro, por lo que su caracterización clínica es fundamental para sospechar la enfermedad lo antes posible y poder poner en marcha una dieta exenta en azúcares tóxicos.

Metodología: se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en PubMed, Embase y Cochrane, seleccionando estudios que describieran de forma cuantitativa los signos y síntomas de la IHF. Paralelamente, se analizaron las manifestaciones clínicas que presentaba una cohorte de 32 pacientes con diagnóstico genético de IHF.

Resultados: la revisión sistemática identificó únicamente tres estudios descriptivos, centrados casi exclusivamente en las alteraciones hepáticas. No se encontraron trabajos que analizaran de manera íntegra la clínica de la enfermedad. En la cohorte estudiada, los síntomas más frecuentes al debut fueron el rechazo a frutas y verduras (53,3%), la hipoglucemia postprandial (53,3%). La clínica digestiva también predominó, destacan los vómitos (43,3%), la hepatomegalia (43,3%), la hipertransaminasemia (23,3%) y la insuficiencia hepática aguda (10%). Tras la instauración de la dieta, más del 60% de los pacientes se encontraban asintomáticos, con marcada reducción de la frecuencia de hipoglucemias y los que presentaban clínica mostraban dolor abdominal. El análisis de componentes principales y el clustering identificaron cuatro subgrupos clínicos: hipoglucemia, fenotipo polisintomático clásico, rechazo de alimentos ricos en fructosa y asintomáticos.

Conclusiones: este trabajo demuestra la escasa caracterización clínica de los pacientes con IHF y muestra cuales son las manifestaciones clínicas fundamentales de estos pacientes. El análisis multivariante permitió identificar distintos fenotipos clínicos, lo que abre la puerta a una futura estratificación diagnóstica y pronóstica.

Palabras clave: intolerancia hereditaria a la fructosa, deficiencia de aldolasa B, deficiencia de fructosa 1 fosfato aldolasa, rechazo a los alimentos, hipoglucemia postprandial, hígado graso.

Listado de abreviaturas: ALDOB (aldolasa B), ALT (transaminasas), AMP (adenosín monofosfato), ATP (adenosín trifosfato), IHF (intolerancia hereditaria a la fructosa), IMC (índice de masa corporal), Fru 1P (fructosa 1 fosfato), FSS (fructosa, sacarosa y sorbitol), PCR (reacción en cadena de la polimerasa), PCA (análisis de componentes principales), RM (resonancia magnética),

ABSTRACT

Title: ‘Descriptive analysis of the clinical presentation in patients with hereditary fructose intolerance: systematic review and cross-sectional study’.

Introduction: hereditary fructose intolerance (HFI) is an inborn error of metabolism caused by mutations in the aldolase B gene. Clinical manifestations usually begin after the introduction of fructose-sucrose-sorbitol-containing foods in the diet, leading to hypoglycemia, hepatic, renal and gastrointestinal dysfunction, and failure to thrive. Clinical characterization is essential to raise early suspicion and to initiate a fructose-free diet.

Methods: a systematic literature review was conducted in PubMed, Embase, and Cochrane, including studies quantitatively describing the clinical signs and symptoms of HFI. At the same time, the clinical manifestations of a cohort of 32 genetically confirmed HFI patients were analyzed.

Results: the systematic review identified only three descriptive studies, mostly focused on hepatic dysfunction, with no comprehensive analyses of the full clinical spectrum. In our cohort, the most frequent presenting symptoms were aversion to fruits and vegetables (53.3%), postprandial hypoglycemia (53.3%), and vomiting (43.3%). Hepatomegaly (43.3%), hypertransaminasemia (23.3%), and acute liver failure (10%) were also reported. Following dietary intervention, more than 60% of patients became asymptomatic, with a marked reduction in hypoglycemic episodes; those who remained symptomatic mainly reported abdominal pain. Principal component analysis and clustering identified four clinical subgroups: hypoglycemia, classical polysymptomatic phenotype, Aversion of fructose-rich foods, and asymptomatic.

Conclusions: this study highlights the limited clinical characterization of patients with HFI and identifies the key clinical features of the disease. Multivariate analysis allowed the identification of distinct clinical phenotypes; this discovery invites for future diagnostic and prognostic stratification.

Keywords: hereditary fructose intolerance, aldolase B deficiency, fructose 1 phosphate aldolase deficiency, aversion to sweets, postprandial hypoglycemia, fatty liver disease.

Abbreviations: ALDOB (Aldolase B), ALT (Alanine Aminotransferase), AMP (Adenosine Monophosphate), ATP (Adenosine Triphosphate), BMI (Body Mass Index), HFI (Hereditary Fructose Intolerance), Fru 1P (Fructose-1-Phosphate), FSS (Fructose, Sucrose and Sorbitol), MRI (Magnetic Resonance Imaging), PCA (Principal Component Analysis), PCR (Polymerase Chain Reaction).

2. INTRODUCCIÓN

2.1 INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA

La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es una enfermedad metabólica autosómica recesiva, un error congénito del metabolismo de la fructosa causado por una pérdida de la función en el gen de la aldolasa B (ALDOB) que provoca un déficit en la actividad de la enzima (1). Fue descrita por primera vez en 1956 por Chambers y Pratt (2).

La IHF es un trastorno metabólico que aparece clínicamente cuando se introduce la fructosa en la dieta. Este hecho suele comenzar de forma habitual alrededor de los 6 meses de vida con la incorporación de la alimentación complementaria (3). Sospechar esta enfermedad lo antes posible es el gran reto para pediatras, médicos de atención primaria y gastroenterólogos con el fin de evitar las complicaciones derivadas de la misma y que los pacientes puedan llevar a cabo una dieta exenta en fructosa, sacarosa y sorbitol (FSS) (4).

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Los IHF tiene una prevalencia estimada de 1-2:20.000. Por tanto nos encontramos ante una enfermedad rara y por consiguiente poco estudiada (5).

El gen humano ALDOB se ha mapeado en el cromosoma 9q22.3. En la actualidad se han documentado más de 40 mutaciones causantes del gen ALDOB, de las cuales las variantes p.(Ala150Pro) y p.(Ala175Asp) son las más prevalentes a nivel mundial (Figura 1) (6). En nuestro país (España) las variantes p.(Ala175Asp) y p.(Asn120LysTer52) son las más frecuentes. Estos datos podrían orientar los enfoques de diagnóstico dirigidos específicamente a diferentes poblaciones (7).

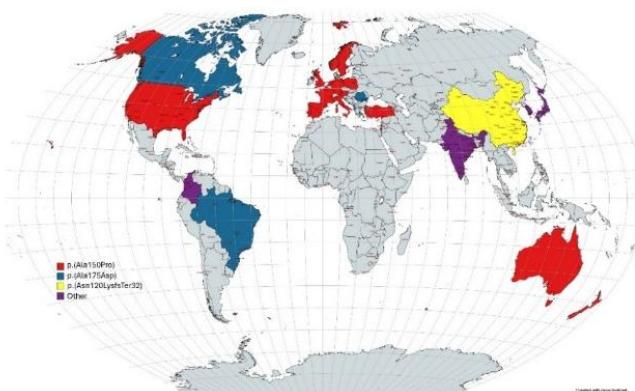


Figura 1. Mapa de las principales variantes genéticas del gen ALDOB a nivel mundial (6).

2.3 FISIOPATOLOGÍA

La intolerancia hereditaria a la fructosa es causada por la deficiencia de aldolasa B, que se expresa en el hígado, el intestino delgado y el riñón, lo que provoca la acumulación de fructosa 1 fosfato (Fru 1P), la cual también se puede acumular debido a su producción endógena a partir del sorbitol (a través de la ruta de los polioles) (2).

La vía de metabolización de la fructosa comienza con la acción de la fructoquinasa (KHK) para convertirla en Fru 1P, que luego es catalizada por la aldolasa B para formar las triosas D-gliceraldehído y fosfato de dihidroxiacetona, intermediarios de la vía glucolítica, vía lipogénica y gluconeogénica, cuya función es servir como fuente de energía o de producción de glucosa (Figura 2) (8).

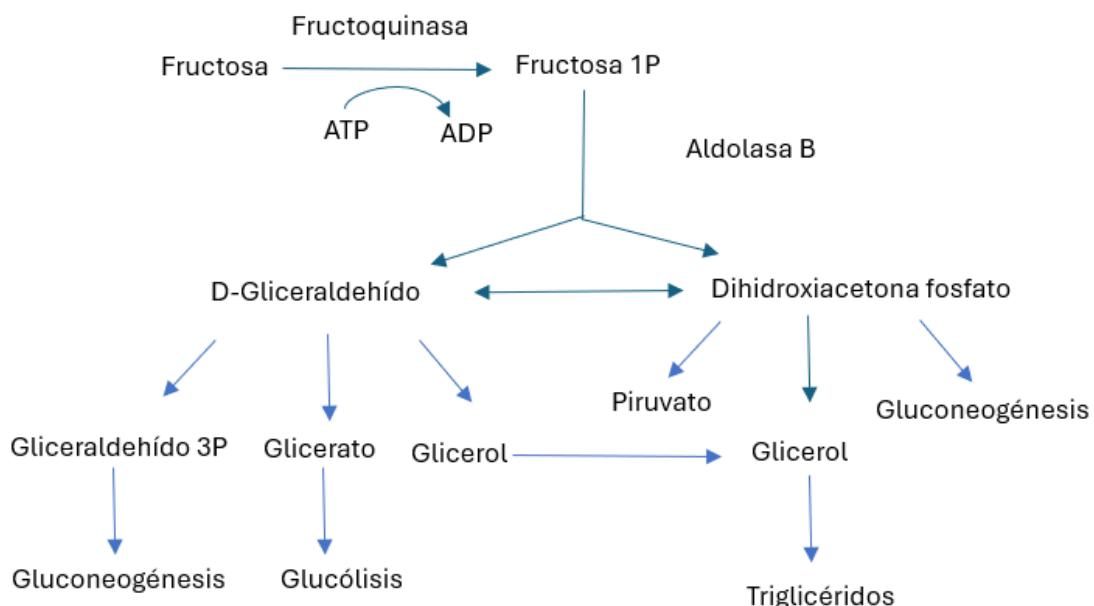


Figura 2. Vía de metabolización de la fructosa (6)

.En la IHF se producen dos efectos complementarios: el déficit de aldolasa B hace que la metabolización de la Fru 1P sea deficiente, por lo que no se metabolizará en triosas, afectando a la glucólisis y la gluconeogénesis. Además, esta acumulación de Fru 1P que no se puede degradar, hace que el fosfato quede atrapado en esta molécula, por lo que el adenosin trifosfato (ATP) no se puede regenerar, de esta forma se ven afectadas la glucogenólisis y la gluconeogénesis las cuales requieren ATP; esto conlleva una incapacidad del hígado de poder aportar glucosa a la sangre tras la ingesta. El resultado de todos estos déficits deriva en la hipoglucemia tras la ingesta de fructosa, la hiperuricemia

por la degradación del exceso de adenosín monofosfato (AMP) derivado de la falta de fosfato para obtener ATP; y el daño hepático, renal e intestinal derivado de la acumulación de Fru 1P y la depleción de ATP (9).

2.4 CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas incluyen síntomas digestivos como las náuseas, vómitos y dolor abdominal, además de la hepatomegalia y el desarrollo de esteatosis hepática; incluso pudiendo presentar una insuficiencia hepática aguda que requiera ingreso hospitalario (10). El riñón es otro de los órganos involucrados, puede verse afectado el túbulo renal proximal y producirse un síndrome de Fanconi secundario, lo que añadido a una dieta pobre en frutas y verduras, puede conllevar un retraso en el crecimiento (11).

A menudo, se desarrolla una aversión protectora a los alimentos que contienen fructosa. Por ello, los niños con IHF son mucho menos propensos a la caries dental (12,13).

La exclusión total de azúcares tóxicos, es decir, fructosa, sacarosa y sorbitol (FSS), no es fácilmente factible debido a sus pequeñas cantidades ocultas contenidas en muchos alimentos (14). A pesar de ello, el pronóstico suele ser bueno, tras el desalojo de la fructosa los niños recuperan rápidamente el peso y en la mayoría desaparecen las manifestaciones clínicas. La hepatomegalia suele persistir durante varios meses o incluso años, y la esteatosis puede permanecer de manera indefinida (4).

Cualquier sospecha de intolerancia a la fructosa debe conducir a la retirada inmediata de FSS de la dieta, es por ello que es de vital importancia detectar aquella clínica que podría ser indicativa de la enfermedad para poder hacer un diagnóstico lo más temprano posible y evitar que se desarrolle la clínica (15).

2.5 DIAGNÓSTICO

El caso más típico de un paciente con IHF sería el de un niño de 6 meses de edad aproximadamente cuando los alimentos que contienen fructosa, como la fruta y las verduras, se introducen por primera vez en la dieta. En adultos, la sospecha diagnóstica se disipa y la dificultad se incrementa (3).

Si la historia nutricional es sugestiva, o si otros aspectos son indicativos de IHF (por ejemplo, antecedentes familiares), el trastorno debe confirmarse mediante análisis genético, mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del gen que codifica a la aldolasa B en el cromosoma 9q31. El diagnóstico genético, se ha convertido en el 'gold standard' por su inocuidad respecto a otros métodos que se empleaban con anterioridad, como la sobrecarga de fructosa o la biopsia hepática (4).

2.6 TRATAMIENTO

El único tratamiento eficaz para la IHF es que los pacientes sigan una dieta exenta en fructosa, sacarosa y sorbitol (FSS) durante toda su vida; y eviten aquellos medicamentos que la contengan (16).

Las tablas de composición de alimentos que tradicionalmente se han utilizado para diseñar dietas para personas con IHF, contienen discrepancias significativas (16). En general, debemos suprimir de forma radical la fruta, la miel y la mayor parte de verduras. Hay que tener cuidado con medicamentos como los jarabes, fórmulas infantiles, dulces y productos de la industria agroalimentaria ya que los FSS pueden emplearse como edulcorante (3). No se han establecido los niveles óptimos de restricción en personas con IHF. Algunas personas pueden lograr una ingesta suficientemente baja para normalizar la función hepática y renal, mientras que otros experimentan síntomas crónicos e inespecíficos a pesar del tratamiento. El reemplazo sería la glucosa, la maltosa y el almidón (17).

Por el momento no existen otras opciones de tratamiento. Se investigan moléculas que puedan inhibir la KHK para evitar la acumulación de Fru 1P, ya que el déficit de KHK da como resultado fructosuria esencial, trastorno metabólico benigno y, por lo tanto, enfatiza el potencial terapéutico de la inhibición de la KHK. Se han llevado a cabo algunos avances, aunque por el momento nos encontramos en una fase de estudio experimental (18,19).

3.JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es una enfermedad rara que aunque bien caracterizada genéticamente, precisa de un diagnóstico temprano para evitar las complicaciones derivadas de la misma.

La única forma de diagnosticar esta enfermedad es la sospecha clínica, y aunque se han establecido cuales son las manifestaciones clínicas de la enfermedad, los signos y síntomas son variados y pueden corresponder a múltiples patologías.

Existe escasa bibliografía que analice la clínica en muestras bien definidas de pacientes con IHF, la mayoría de los estudios disponibles son reportes de casos o revisiones sin datos epidemiológicos precisos. Establecer cuáles son los síntomas que deben ponernos en alerta sobre el debut de la enfermedad y qué complicaciones debemos atender durante el desarrollo de la misma, pueden conducirnos a la mejora del manejo clínico de los pacientes con IHF.

El objetivo de este estudio es identificar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre el análisis cuantitativo de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la IHF, tanto al inicio como en fases posteriores de la enfermedad, en pacientes diagnosticados por métodos genéticos u otros métodos validados por la literatura médica. Con ello se pretende identificar patrones clínicos, estimar su frecuencia y, en caso de existir una ausencia de estudios adecuados, evidenciar esta laguna para fomentar investigaciones futuras.

Una vez cumplido con nuestra primera propuesta, el siguiente objetivo será realizar una intervención real con una muestra de pacientes diagnosticados de IHF; analizaremos la prevalencia y el perfil clínico de los síntomas en una muestra de 32 pacientes procedentes de diferentes centros hospitalarios a nivel nacional. Compararemos los resultados con lo reportado en la literatura y evaluaremos si alguno de estos síntomas tiene un valor clínico potencial para sospechar la enfermedad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 MATERIAL Y MÉTODOS REVISIÓN SISTEMÁTICA

Debemos destacar que esta revisión sistemática se ha elaborado siguiendo las directrices PRISMA con el objetivo de asegurar la realización de una revisión estandarizada, transparente y que pueda ser reproducible por otros investigadores (20).

4.1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Todo estudio comienza con una idea que queremos investigar, en este caso queremos saber si existe literatura científica que lleve a cabo algún análisis descriptivo que resuma y caracterice la clínica de la IHF de forma cuantitativa.

Previo a formular nuestra pregunta de investigación, debemos garantizar que esta idea sea sólida y pertinente. Se ha evaluado su idoneidad aplicando los **criterios FINER**, herramienta metodológica para formular y evaluar preguntas de investigación (21,22).

- **F (factible):** existen bases de datos biomédicas (PubMed, Cochrane, Embase) donde se puede buscar evidencia sobre las manifestaciones clínicas de la enfermedad.
- **I (interesante):** la IHF es una enfermedad rara con manifestaciones clínicas variables tanto al diagnóstico como durante el desarrollo de la enfermedad; conocer su presentación es importante para poder realizar un diagnóstico precoz. El tema es relevante para profesionales de muchos campos del área de la salud: médicos de atención primaria, pediatras, digestivos, genetistas y nutricionistas.
- **N (novedosa):** no parecen existir revisiones sistemáticas que analicen las manifestaciones clínicas de la IHF en distintas fases de la enfermedad. Para ver si existen revisiones sistemáticas sobre este tema, en proceso o planificadas, buscamos en la base de datos **PROSPERO**, registro internacional de revisiones sistemáticas en salud y áreas relacionadas, gestionado por la Universidad de York (Reino Unido), con el objetivo de evitar duplicidades innecesarias de revisiones y promover la transparencia en la investigación. Incluyendo en el buscador 'Hereditary fructose intolerance', únicamente nos aparece una revisión sistemática completada en 2024 que habla sobre la monitorización de la glucosa en pacientes con diferentes

trastornos metabólicos, entre los que se incluye la IHF. El otro estudio, en proceso desde 2023, analiza los efectos sobre el ácido úrico de las bebidas azucaradas en una muestra de adultos mayores de 18 años y como criterio de exclusión incluyen la IHF. Por tanto, no existe ninguna revisión sistemática en proceso de realización sobre el tema que queremos estudiar.

- **E (ética):** no se interviene directamente en pacientes ni se manipulan datos sensibles individuales; se trabaja con estudios publicados.
- **R (relevante):** conocer la frecuencia y tipo de manifestaciones clínicas permitirá mejorar el diagnóstico temprano, orientar la solicitud de pruebas genéticas y optimizar el manejo dietético, reduciendo complicaciones.

Una vez confirmada la viabilidad de la propuesta, debemos redactar formalmente la pregunta de investigación con el objetivo de delimitar los criterios de búsqueda. Para ello empleamos la **estrategia PECOS** para formular nuestra pregunta de investigación, una variante de la estrategia PICO que es empleada en revisiones sistemáticas, ya que debemos aclarar qué tipo de estudios se incluirán en nuestra búsqueda (21,22).

- **P (población):** pacientes con diagnóstico genético de IHF u otro método diagnóstico validado.
- **E (exposición):** no se está evaluando un tratamiento, prueba o acción específica que se haya aplicado sobre los pacientes, no se analiza intervención, la condición de estos pacientes es que estén diagnosticados de IHF.
- **C (comparación):** no hay distintos grupos ni condiciones diferentes que se vayan a comparar, todos ellos tienen la enfermedad.
- **O (resultados):** frecuencia y tipos de manifestaciones clínicas en cualquier fase de la enfermedad.
- **S (diseño del estudio):** buscaremos en estudios de cohortes, casos y controles, series de casos y estudios transversales. Es decir, estudios observacionales que analicen de forma cuantitativa las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

En conclusión, este estudio se trata de una revisión sistemática que pretende analizar la frecuencia de cada manifestación clínica en pacientes con diagnóstico confirmado de IHF, tanto al inicio como durante la evolución de la enfermedad.

4.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para llevar a cabo nuestro objetivo, debemos realizar una búsqueda bibliográfica correcta que nos permita incluir toda la literatura sobre el tema a tratar.

Para definir y afinar nuestra búsqueda bibliográfica debemos establecer los criterios de inclusión y exclusión en función de nuestro objetivo, con el fin de encontrar alguna evidencia acerca de las manifestaciones clínicas iniciales de los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF).

Criterios de inclusión: se revisarán estudios observacionales (cohorte, casos y controles, series de casos, estudios transversales) que describan pacientes con diagnóstico de IHF confirmado por pruebas genéticas o cualquier criterio diagnóstico aceptado por la literatura médica, que analicen de forma cuantitativa las manifestaciones clínicas de la enfermedad en cualquier periodo de tiempo, en cualquier idioma y en pacientes de cualquier edad, sexo o grupo étnico.

Criterios de exclusión: se descartarán artículos que no describan de forma cuantitativa las manifestaciones clínicas de la IHF. Los casos con sospecha de diagnóstico de la enfermedad, pero no confirmados, tampoco se incluirán. Se excluirán los estudios no realizados en humanos, incluyendo investigaciones en animales o modelos *in vitro*. También se desecharán aquellos artículos en los que no se pueda acceder al texto completo. En caso de duplicación de casos en diferentes publicaciones, se incluirá solo el estudio con mayor nivel de detalle clínico.

Consideramos que los criterios de inclusión y exclusión aplicados minimizan posibles sesgos. Aunque se excluyen los casos en los que la clínica se describe únicamente de forma cualitativa, la mayoría de los estudios observacionales con un número suficiente de pacientes ya presentan la información de manera cuantitativa, lo que permite un análisis más riguroso y fiable. Por tanto, la exclusión de casos únicamente descriptivos probablemente tiene un impacto limitado en los resultados, lo que justifica que no haya un sesgo de selección de los mismos.

4.1.3 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para este estudio se incluyen tres bases de datos, ‘PubMed’ (**MEDLINE**), ‘Embase’ (**Elsevier**) y ‘Cochrane’. La base de datos bibliográfica ‘PubMed’ fue elegida ya que además de su alta calidad metodológica tiene acceso a millones de artículos biomédicos, y al poder buscar con su tesauro propio (‘MeSH’), podemos precisar la búsqueda por síntomas y epidemiología al igual que con la base de datos ‘Embase’ (**Elsevier**), la cual también tiene tesauro propio (‘Emtree’), e incluye miles de revistas en temas de salud, algunas de las cuales no están indexadas en ‘PubMed’. Por último, incluimos la base de datos ‘Cochrane’ por su relevancia clínica, ya que es fuente de revisiones sistemáticas de alta calidad y se recomienda su uso si se precisa encontrar estudios de tipo epidemiológico.

Se establecen tres bloques de búsqueda. El primero incluye la condición que deben tener todos los pacientes, en este caso la enfermedad, se busca de varias formas para capturar todos los estudios relacionados. El segundo bloque incluye todas las manifestaciones clínicas de la IHF. El tercer bloque incluye términos epidemiológicos que cubren cualquier tipo de estudio que reporte medidas de frecuencia o distribución. La estrategia de búsqueda bibliográfica puede consultarse en el Anexo 1.

Con esta estrategia de búsqueda hallamos 10 artículos indexados en ‘PubMed’. Con las variaciones correspondientes para poder incorporar la misma búsqueda en las bases de datos ‘Cochrane’ y ‘Embase’, encontramos 12 y 108 artículos respectivamente. Esta búsqueda refleja la escasa disponibilidad de estudios que analizan la clínica de los pacientes con IHF en la literatura existente.

Tomamos de referencia la base de datos ‘Embase’ por ser la que más artículos contiene al realizar nuestra estrategia de búsqueda, a partir de ella iremos descartando artículos por duplicidades en otras bases de datos.

Primero analizamos los artículos resultantes de la búsqueda en la base de datos ‘Cochrane’. De los 12 artículos, 5 de ellos se descartan por duplicidad con la base de datos Embase. Tras ello, por título se descartaron 6 artículos que no describían ningún dato acerca de la IHF. El artículo que escogimos por el título fue descartado al leer el ‘abstract’, ya que no analizaba pacientes con IHF. Por tanto, no es necesario revisar ninguno de los artículos encontrados en ‘Cochrane’.

De los 10 artículos resultantes en ‘PubMed’, 8 de ellos se encuentran en la base de datos ‘Embase’, por lo que los descartamos por duplicidad. Los otros dos artículos se descartan por el título.

Revisamos los artículos obtenidos en la base de datos ‘Embase’, en la que se encontró un total de 108 artículos. Se excluyen 4 artículos por duplicidad de casos en diferentes publicaciones, quedándonos con los estudios con una aproximación clínica más detallada, además se excluye otro artículo al haber dos publicaciones idénticas. De los 103 artículos restantes, por título se excluyen 63, ya que mencionan otras entidades diferentes a la enfermedad o no refieren a la clínica. Procedemos a leer el ‘abstract’ de 40 artículos, tras este trabajo, acabamos descartando 35 artículos por no cumplir los criterios de inclusión y de exclusión, no analizaban pacientes, y los que lo hacían, describían de forma cualitativa la clínica de pequeñas series de casos en las que no se cuantificaban los datos.

Entre los artículos cuyo ‘abstract’ se revisó y describían series de casos, el número de pacientes por estudio fue siempre muy limitado (≤ 6), lo que muestra la escasa evidencia cuantitativa disponible. Que no haya un análisis cuantitativo de los mismos está justificado por el hecho de que estudios con cohortes pequeñas de pacientes pueden extrapolar datos engañosos, ya que un solo cambio puede alterar completamente las conclusiones del estudio. A partir de 10 pacientes, ya se puede analizar de forma descriptiva la clínica con un mínimo de fiabilidad, aunque con cautela. Para realizar análisis comparativos o inferenciales necesitaríamos muestras más grandes, de más de 30 pacientes como mínimo según el Teorema Central del Límite, para que los datos se comporten con normalidad y puedan ser algo más extrapolables (23).

Finalmente, nos quedamos con 5 artículos procedentes de la base de datos ‘Embase’ para leer el texto completo, ya que describen las manifestaciones clínicas de cohortes grandes de pacientes con IHF y parece que llevan a cabo un análisis descriptivo que cuantifica la clínica de la enfermedad. Obtenemos tres estudios observacionales (Figura 3); dos estudios analizan series casos de manera retrospectiva, uno recoge datos de 68 pacientes y otro de 48. El tercer estudio observacional es de tipo transversal, recoge datos de 16 pacientes. Los dos estudios restantes, presentados en congresos, se descartaron al no poder acceder al texto completo. Se intentó contactar con los autores de correspondencia, pero no obtuvimos respuesta.

Tras una búsqueda exhaustiva en ‘PubMed’, ‘Embase’ y ‘Cochrane’, realizada hasta el 14/05/2025, podemos comprobar la escasa cantidad de artículos que analizan de forma cuantitativa las manifestaciones clínicas de pacientes con IHF. Esta ausencia documentada de literatura indica una brecha significativa en el conocimiento científico.

4.1.4 DIAGRAMA DE FLUJO

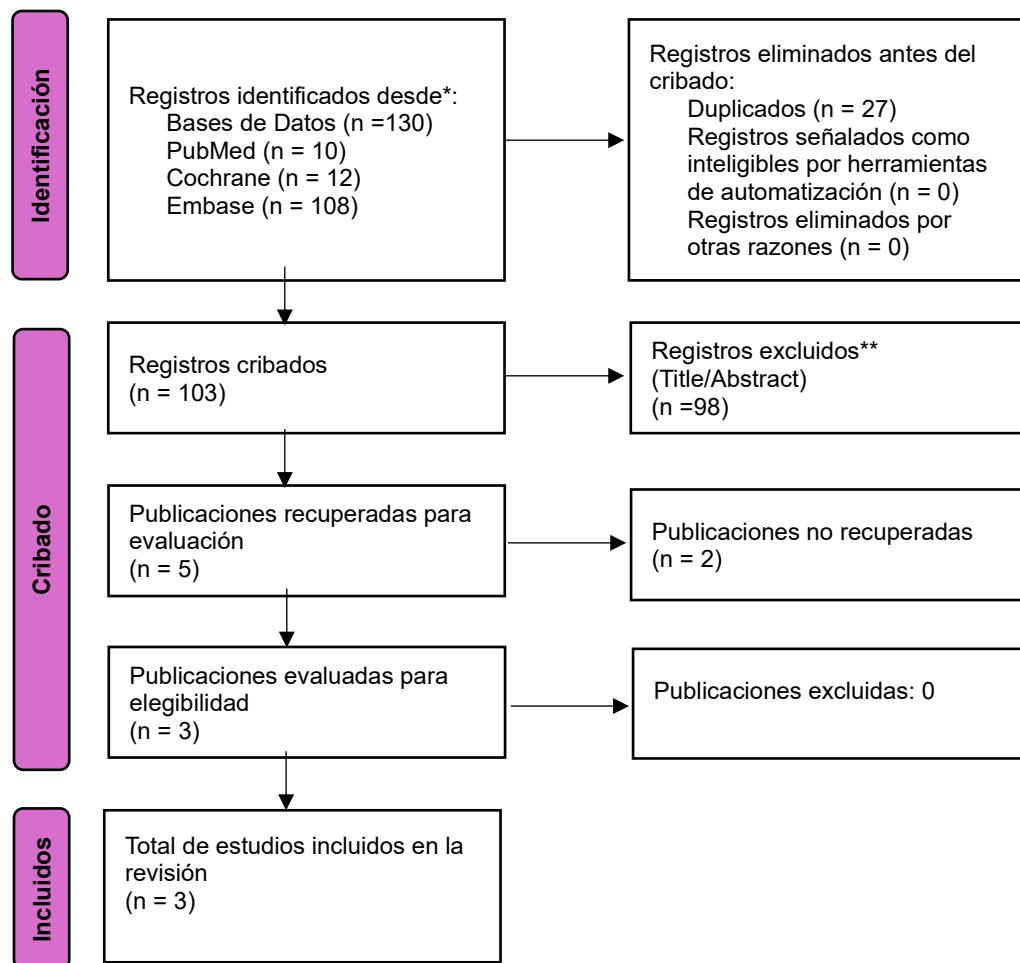


Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA (20).

Se nombraron dos revisores para llevar a cabo la selección de estudios y la revisión de la calidad metodológica, garantizando una revisión exhaustiva, lo que minimizó los posibles sesgos en la identificación y selección de los estudios incluidos. Un tercer revisor se designó para desempeñar el papel de mediador por si había discrepancias.

4.1.5 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión, hemos empleado las herramientas JBI (Instituto Joanna Briggs), guías estandarizadas de evaluación metodológica reconocidas internacionalmente y específicas para cada tipo de estudio, aunque ninguna herramienta metodológica para evaluar este tipo de estudios está validada psicométricamente. Para analizar el estudio transversal ‘Non-alcoholic fatty liver in hereditary fructose intolerance’, se ha empleado la herramienta ‘**JBI Checklist for Prevalence Studies**’ (24). Con la herramienta ‘**JBI Checklist for Case Series**’ se han analizado las dos series de casos (25) (Anexo 2).

No empleamos el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para evaluar la calidad metodológica del conjunto de estudios ya que esta revisión está diseñada para demostrar la falta de evidencia en la literatura, no para facilitar recomendaciones clínicas, asimismo, la evidencia es heterogénea en cada estudio ya que no todos evalúan los mismos aspectos clínicos.

4.2 MATERIAL Y MÉTODOS ESTUDIO TRANSVERSAL

4.2.1 TIPO DE ESTUDIO. DISEÑO Y POBLACIÓN

Se llevó a cabo un estudio transversal en el que se plasmó la clínica, datos antropométricos y demográficos de pacientes con diagnóstico genético de intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF). Las visitas de los pacientes incluidos en el estudio se realizaron en el Hospital Universitario de Cruces, España, entre octubre de 2019 y noviembre de 2020. En esta visita se confirmaron antecedentes personales, datos demográficos y se analizó la antropometría de cada uno de los pacientes. Se recogió peso, talla, perímetro abdominal y tensión arterial (tres mediciones). Se realizó una exploración física para ver si tenían hepatomegalia y se preguntó por enuresis e ingesta hídrica.

Asimismo, mediante una encuesta, se recogieron datos sobre la historia de la enfermedad: las alteraciones genéticas, la edad de debut clínico, la fecha y edad de diagnóstico de fructosemia, si tomaba algún fármaco o suplemento vitamínico, la edad de inicio de la clínica y la clínica al diagnóstico. Se firmó el consentimiento informado, y se realizó una prueba complementaria, ecografía o RM para valoración de hígado graso. También se envió un mail con otra encuesta que valoraba la dieta y la frecuencia de consumo de alimentos.

La población del estudio estaba compuesta por 32 pacientes con diagnóstico genético de IHF, todos seguían una dieta restringida en FSS desde hacía al menos dos años. También se obtuvieron 28 controles sanos emparejados por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC), por si en algún momento pudiéramos llevar a cabo un estudio de casos y controles.

Doce hospitales españoles participaron en el estudio: Hospital Universitario de Cruces (País Vasco) [centro coordinador]; Hospital Universitario de Álava (País Vasco); Hospital Universitario de Navarra (Navarra); Hospital Universitario 12 de Octubre, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, y Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid); Hospital Universitario La Fe (Comunidad Valenciana); Hospital Regional Universitario de Málaga (Andalucía); Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (Galicia); Hospital Universitario Río Hortega (Castilla y León); y el Complejo Hospitalario Universitario Materno-Infantil Insular (Islas Canarias).

4.2.2 ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo del estudio se llevó a cabo conforme a las directrices éticas de la Declaración de Helsinki revisada en 1975 (26), y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del País Vasco (CEIm-E), con el código de aprobación ética: PI2019072. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores legales de los menores de 18 años y de los participantes adultos del estudio.

4.2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron recogidos y analizados empleando IBM SPSS Statistics versión 31. Se realizaron análisis estadísticos sobre las manifestaciones clínicas que incluyeron: análisis gráfico, tablas de contingencia, análisis de componentes principales (PCA), análisis de clustering, y una tabla de prevalencia de síntomas por clúster.

4.3 CRONOGRAMA

- **2019-2020:** comité de Ética de Investigación del País Vasco, visita y realización de encuestas a los pacientes del estudio.
- **2024-2025:** realización de revisión sistemática de la literatura.
- **2025:** estudio descriptivo y análisis estadístico de los datos clínicos de las encuestas de los pacientes del estudio.

5. RESULTADOS

5.1 RESULTADOS REVISIÓN SISTEMÁTICA

Dado que la evidencia disponible es heterogénea en términos de tamaño de muestra, métodos de evaluación clínica y reporte de resultados, y que la mayoría de los estudios incluyen datos descriptivos sin análisis estadístico, se optó por realizar una síntesis narrativa de la evidencia. Esto permite resumir y comparar los hallazgos, identificar patrones de presentación clínica y señalar áreas que requieren investigación adicional.

Tras poner en contexto sobre los principales hallazgos encontrados en cada artículo, recogeremos toda la información en una tabla comparativa como resumen visual y se describirán los resultados que muestra la misma, señalando los hallazgos principales antes de proceder a su análisis en la discusión.

5.1.1 ARTÍCULO ‘NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER IN HEREDITARY FRUCTOSE INTOLERANCE’

Este artículo estudia la prevalencia de hígado graso en los pacientes con IHF tras el diagnóstico y la puesta en marcha de una dieta libre en FSS.

Aldámiz-Echevarría et al. (27) analiza una muestra de 16 pacientes (5 mujeres y 11 hombres) con diagnóstico genético confirmado de IHF. Todos llevaban al menos dos años en tratamiento dietético de exclusión de FSS. La edad media de diagnóstico no se analiza estadísticamente, pero el 81% de los pacientes de la muestra eran menores de edad. En concreto, diez pacientes estaban entre los 0-2 años, tres entre los 2-14 años y tres eran mayores de 14 años. Todos los pacientes procedían de centros hospitalarios españoles aunque no se especifica cuáles.

Para evaluar el perfil metabólico de los pacientes incluidos en el estudio, se empleó el IMC basándose en los criterios de la OMS para su clasificación, el perfil lipídico y el índice HOMA (Homeostasis Model Assessment), que evalúa la resistencia a la insulina. Ningún paciente presentaba obesidad, solo uno de ellos tenía IMC en rango de sobrepeso; el rango estuvo entre 17 ± 2.9 , el índice HOMA y el perfil lipídico se encontraron dentro de rangos de normalidad.

Una vez descartado el síndrome metabólico y controlados factores de confusión, se procede a evaluar el hígado de estos pacientes mediante técnicas de imagen. En el artículo

se comenta que la mayoría de los pacientes se han evaluado mediante resonancia magnética (RM) hepática, pero no se concreta un número total, otros pacientes fueron evaluados mediante ecografía hepática. La esteatosis hepática se evaluó según los criterios AGA (asociación gastroenterológica americana) (28). Del total de los 16 pacientes incluidos en este estudio, un 56% (9/16) presentaron un aumento difuso de la ecogenicidad hepática, lo que corresponde con un grado 1 de esteatosis hepática. En concreto 7 de ellos diagnosticados con RM hepática y 2 mediante ecografía. De los 16 pacientes, un 19% presentaba hepatomegalia. Se intentó comprobar mediante análisis estadístico, test de Chi cuadrado ($p<0.05$), si ambos signos se asociaban significativamente, se vio que no existía asociación entre hígado graso y hepatomegalia en esa muestra.

Con todos estos datos, los autores sugieren que la causa de la afectación hepática además de no ser el alcohol, tampoco era el síndrome metabólico, por lo que el hígado graso parece ser consecuencia de la propia enfermedad.

5.1.2 ARTÍCULO ‘ESTIMATION OF HEREDITARY FRUCTOSE INTOLERANCE PREVALENCE IN THE CHINESE POPULATION’

Este artículo estudia la prevalencia de las variantes genéticas de 68 pacientes con diagnóstico genético de IHF identificados en la literatura, y analiza las manifestaciones clínicas que se han reportado de cada uno de los pacientes.

Tang et al. (29) recopilaron un total de 68 pacientes (33 mujeres, 24 hombres y 11 sin datar) con diagnóstico genético confirmado de IHF, con una edad media de 8.67 ± 3.5 . Tres de ellos de una base de datos de población pediátrica china llamada CCGT (Chinese Children’s Rare Disease Genetic Testing Clinical Collaboration System), los otros 65 pacientes se identificaron en las bases de datos públicas PubMed y Web of Science. Estos pacientes provenían de diferentes países: 5 de China, 7 de Italia, 25 de Turquía, 12 de América, 10 de Francia, 4 de Brasil, 1 de Japón, 1 de Corea, 1 de Gran Bretaña y otros 2 de los que se desconocía la procedencia.

El estudio recopila toda la clínica documentada por parte de los autores que publicaron cada uno de los estudios que emplearon. El inicio de la mayoría de los síntomas ocurrió en la infancia, después del destete (94%, 15/16), y los síntomas podían prevenirse mediante una restricción dietética estricta (100%, 21/21). En cuanto a la clínica previa al diagnóstico: 34 pacientes tenían aversión a los dulces y a la fruta (87%, 34/39), 31 presentaban vómitos

(78%, 31/40), 19 tenían náuseas (54%, 19/35) y 22 tenían hepatomegalia (59%, 22/37). Los fenotipos gastroentéricos y hepáticos fueron los más destacados en los pacientes con IHF.

Los autores sugirieron cuatro síntomas típicos para el diagnóstico de IHF: vómitos y náuseas después de consumir FSS, aversión a los dulces y a la fruta, pruebas de función hepática anormales y desaparición de síntomas tras eliminar todas las fuentes de fructosa.

5.1.3 ARTÍCULO ‘DAILY FRUCTOSE TRACES INTAKE AND LIVER INJURY IN CHILDREN WITH HEREDITARY FRUCTOSE INTOLERANCE’

Este estudio evalúa retrospectivamente el daño hepático de una cohorte de pacientes con IHF antes y después del diagnóstico, se enfoca en la presencia o ausencia de hipertransaminasemia e hígado graso, además de analizar otra sintomatología.

Di Dato et al. (14) analizaron 48 historias clínicas de pacientes (25 mujeres y 23 hombres), con una edad media de $2,5 \pm 3,6$ años, todos ellos con diagnóstico genético de IHF, menos uno que se diagnosticó por deficiencia de ALDOB mediante biopsia hepática. Se siguieron durante una media de $10,3 \pm 5,6$ años. Esta investigación se elaboró en el Departamento de Ciencias Médicas Traslacionales, Sección de Pediatría, de la Universidad de Nápoles Federico II, Italia.

Se estandarizó el valor para considerar hipertransaminasemia como un aumento de las transaminasas (ALT) $\geq 1,5 \times$ el límite superior normal (40 U/L) en más de tres ocasiones durante el periodo de observación. En aquellos que presentaron hipertransaminasemia, se descartaron otras causas de enfermedad hepática que pudieran producir este efecto. Al diagnóstico, el 50% de los pacientes (24/48) presentaban hipertransaminasemia, durante el seguimiento el 37,5% de los pacientes (18/48) mostraron niveles persistentemente elevados de ALT.

La evaluación del hígado graso se realizó mediante ecografía por un radiólogo pediátrico, empleando un criterio ecográfico cualitativo para clasificar los grados de esteatosis combinado con una evaluación cuantitativa en la que se mide la relación de intensidad entre hígado y riñón en decibelios. Con este protocolo, el resultado fue que el 72,9% de los pacientes (36/48) tenían signos de esteatosis hepática al inicio de la enfermedad. Al final del seguimiento la cifra fue del 93,8% (45/48), únicamente tres pacientes no presentaron signos de hígado graso. En ninguno de los pacientes se desarrolló cirrosis hepática ni

hipertensión portal. También valoraron los grados de esteatosis de estos pacientes, al final del seguimiento, un 29,2% (14/48) tenía esteatosis leve, un 45,8% (22/48) esteatosis moderada y un 18,5% (9/48) esteatosis severa.

Además del análisis del daño hepático, detectaron que el síntoma más frecuente al inicio de la enfermedad fue la aversión al sabor dulce, presentándose en el 52% de los pacientes (25/48). Ninguno de los paciente presentó déficit del crecimiento. Tampoco ninguno requirió hospitalización. Los pacientes con dieta libre en FSS, permanecieron asintomáticos.

5.1.4 TABLA COMPARATIVA

Como podemos ver en la Tabla 1, en los tres artículos se estudian pacientes hombres y mujeres con una distribución por sexo similar.

Tabla 1. Resumen de los artículos obtenidos en la revisión sistemática.

| Estudio | Didato F et al. (2019) | Aldámiz-Echevarría et al. (2020) | Tang et al. (2022) |
|---------------------------------|---|---|--|
| Tipo de estudio | Estudio observacional descriptivo (serie de casos retrospectivo) | Estudio observacional descriptivo (transversal) | Estudio observacional descriptivo (series de casos retrospectivo) |
| Pacientes (mujeres/hombres) | 48 (25M/23H) | 16 (5M/11H) | 68 (33M/24H/11?) |
| Edad al diagnóstico | 2,5 ± 3,6 años | 0-2 años: 10 2-14 años: 3 >14 años: 3 | 8,67 ± 3,5 años |
| País | Italia | España | China (5), Italia (7), Turquía (25), América (12), Francia (10), Brasil (4), otros (5) |
| Característica de la población | Mutación gen ALDOB | Mutación gen ALDOB (47) + biopsia hepática (1) | Mutación gen ALDOB |
| Clinica al diagnóstico | Aversión al dulce (52%) Hígado graso (72,9%) Hipertransaminasemia (50%) | | Aversión al dulce (87%) Vómitos (78%) Náuseas (54%) Hepatomegalia (59%) |
| Clinica después del diagnóstico | Hígado graso (93,8%) Hipertransaminasemia (37,5%) | Hígado graso (56%) Hepatomegalia (19%) | |

El diagnóstico confirmado de IHF por pruebas genéticas normalmente se realizó antes de la mayoría de edad y en edades tempranas de la vida.

La mayoría de los pacientes analizados son caucásicos, dos cohortes controladas provenientes de Italia y España, el otro estudio recoge series de casos de todo el mundo.

De las manifestaciones clínicas analizadas en los tres artículos, destacan las complicaciones hepáticas; la hipertransaminasemia, el hígado graso y la hepatomegalia. Se describen otros síntomas como los vómitos y náuseas. La aversión a los dulces destaca en dos artículos como uno de los síntomas cardinales previos al diagnóstico.

5.2 RESULTADOS ESTUDIO TRANSVERSAL

Se emplea un método de síntesis narrativa para el análisis de los datos, ya que nuestra función va a ser describir y comparar los resultados obtenidos, con el objetivo de resumir y contextualizar la evidencia sobre el tema. A este estudio descriptivo, añadiremos como novedad, un análisis multivariante en busca de posibles patrones y subgrupos clínicos.

Este estudio orientado al análisis de las manifestaciones clínicas antes del diagnóstico y tras el mismo con la puesta en marcha de una dieta estricta, trata de discernir si alguno de los síntomas o signos que presentan los pacientes afectos de IHF podrían orientar la sospecha diagnóstica, para poder llevar a cabo un diagnóstico lo más temprano posible y evitar las consecuencias derivadas de la enfermedad.

Nuestra muestra cuenta con un total de 32 diagnosticados de IHF, provenientes de doce centros hospitalarios a nivel nacional. Se realizó una encuesta preguntando a estos pacientes por la clínica al inicio de la enfermedad y una vez diagnosticados.

5.2.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA CLÍNICA

Para comenzar, haremos un análisis descriptivo de la clínica de los pacientes con IHF, con la idea de organizar y visualizar la información clínica, lo que nos ayudará a detectar tendencias en la presentación de la enfermedad y conocer la clínica más relevante.

5.2.1.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS ANTES DEL DIAGNÓSTICO

Es importante destacar cuales son los síntomas y signos principales de los pacientes con IHF, previo al diagnóstico y a la puesta en marcha de una dieta estricta que evite la clínica, ya que la clínica al comienzo de la enfermedad podría hacernos sospechar la enfermedad y con ello iniciar todo el proceso diagnóstico y terapéutico de forma temprana.

Previamente al análisis de los datos, debemos reseñar que 2 de los 32 pacientes se diagnosticaron con 34 y 48 años, el primero nació en 1972 y el segundo en 1967, ambos se diagnosticaron genéticamente en 2015. Los pacientes relatan que debutaron con clínica los primeros meses de vida, pero no recuerdan cual. Tras el diagnóstico ambos han presentado hipoglucemias y dolor abdominal con la ingesta de alimentos ricos en fructosa. Esta clínica podría sugerir que antes del diagnóstico podrían presentar la misma sintomatología, pero al no poder asegurarla, los obviaremos del análisis de los síntomas previos al diagnóstico. También cabe mencionar que 3 de los 32 pacientes se

diagnosticaron de IHF previamente a la incorporación de la alimentación complementaria, debido al diagnóstico previo de sus hermanos mayores, por lo que no debutaron con clínica. En el momento del diagnóstico estaban por tanto asintomáticos, aunque uno de ellos ha presentado hipoglucemias a posteriori. Por tanto, se cuenta con datos completos de síntomas iniciales del 93,7% de los pacientes con IHF (30/32), que son los que emplearemos para el análisis descriptivo de la sintomatología previa al diagnóstico. Para realizar este análisis, se crearon unas tablas de contingencia (Anexo 3), que muestran la frecuencia con la que se presenta la clínica al debut.

RECHAZO A LOS ALIMENTOS E HIPOGLUCEMIA

Los síntomas comienzan con la incorporación de las frutas y verduras a la dieta de estos pacientes, normalmente entre los 5-6 meses de edad, ya que previamente la alimentación del bebé se basa exclusivamente en la lactancia materna. En nuestra cohorte un **53,3%** (16/30) de los pacientes **rechazaron las frutas y/o verduras** cuando fueron incorporadas a la dieta (Figura 4). Un 80% de los pacientes con aversión a determinados alimentos, los rechazaron entre los 5-7 meses de edad (12/15), los demás rechazaron los alimentos que contenían fructosa alrededor de esos meses, por lo que probablemente también coincide con la incorporación de la alimentación complementaria en su dieta; un paciente (1/15) rechazó las frutas a los 2 meses, otro (1/15) a los 4 meses y otro (1/15) a los 8-9 meses.

Junto al rechazo a los alimentos que contenían FSS, algunos de los pacientes presentaron hipoglucemias. Previo al diagnóstico, encontramos que un **53,3%** de los casos (16/30) presentaban **hipoglucemia postprandial** (Figura 4). De los 16 pacientes, un 87,5% (14/16) presentaron este síntoma con las primeras tomas, solo dos la presentaron algo más tarde, en uno de ellos comenzó a los 2 años y en el otro a los 7 años.

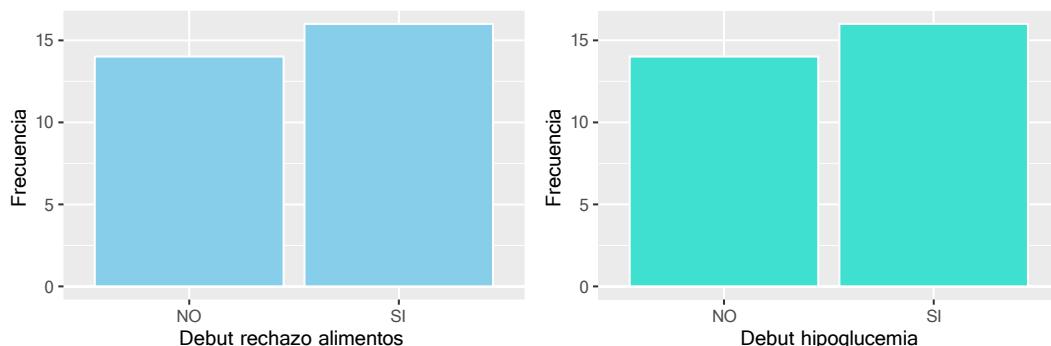


Figura 4. Gráfica sobre la prevalencia de rechazo a alimentos y de hipoglucemias al debut.

Al ser los síntomas más prevalentes en nuestra cohorte de pacientes, nos ha parecido sugerente ver en qué medida se asocian ambos, hemos visto que de los 15 pacientes que rechazaron la toma de alimentos ricos en FSS, 8 presentaron también hipoglucemia asociada, un 53,3%.

VÓMITOS

El siguiente síntoma que con mayor frecuencia presentaban estos pacientes al introducir la dieta complementaria, son los **vómitos**, un **43,3%** de los pacientes (13/30) presentaron vómitos al inicio (Figura 5). En algunos pacientes podemos ver que se asocia alguno de los síntomas más prevalentes. De los 13 pacientes con vómitos, 7 presentaron también hipoglucemia, un 53,8%. Además, un 38,4% (5/13) de los pacientes que presentaron vómitos, también rechazaron la alimentación.

DOLOR ABDOMINAL

El dolor abdominal es uno de los síntomas que mayor cantidad de pacientes padecen durante el proceso de la enfermedad. Un 50% de nuestra cohorte (15/30) ha presentado dolor abdominal antes o después de la puesta en marcha de una dieta exenta en FSS.

Se reporta que un **23,3%** de los pacientes presentaron **dolor abdominal** al debut de la enfermedad (7/30) (Figura 5). Vemos que al inicio de la enfermedad, todos los pacientes con dolor abdominal han presentado otros síntomas gastrointestinales, ya sean vómitos (2/7), insuficiencia hepática en (2/7), hígado graso (3/7), hepatomegalia (4/7), ictericia (1/7) e hipertransaminasemia (1/7).

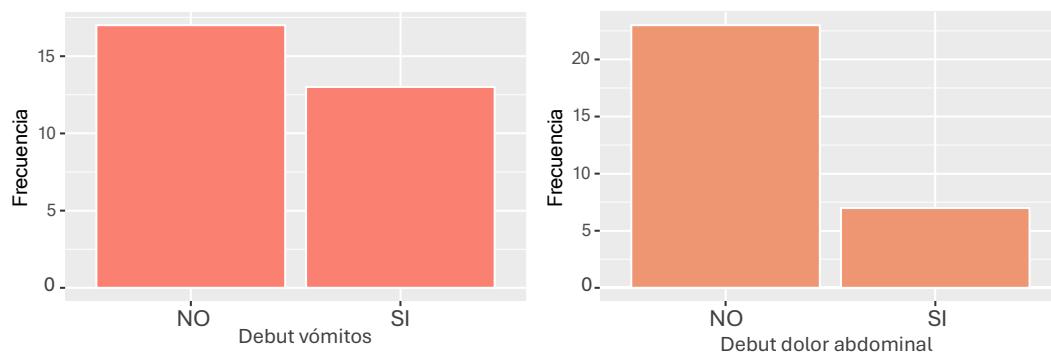


Figura 5. Gráfica sobre la prevalencia de vómitos y dolor abdominal al debut.

HEPATOMEGLIA E HÍGADO GRASO

Un signo que debemos tener en cuenta en esta enfermedad es la **hepatomegalia**, en nuestra cohorte un **43,3%** de los pacientes (13/30) con IHF presentaron hepatomegalia en los primeros meses de vida. Solo se reporta un caso de hepatomegalia a los 8 años de vida, uno de los cuatro pacientes que se diagnosticaron después de la mayoría de edad, concretamente nacido en 1980 y diagnosticado a la edad de 34 años.

Todos los pacientes con hepatomegalia presentaban síntomas asociados. Cabe destacar que un 50% (6/12) presentaron también vómitos previo al diagnóstico. Un 16,6% (2/12) de los pacientes con hepatomegalia, presentaron **hígado graso** asociado, uno a los 5 meses y el otro con 6 años. El otro paciente que presentó hígado graso, a los 8 años, lo hizo en ausencia de hepatomegalia. También se describe un antecedente personal de hígado graso en un paciente asintomático.

HIPERTRANSAMINASEMIA

La hipertransaminasemia podría destacarse como un signo prevalente previo al diagnóstico de los pacientes con IHF, en concreto se reporta **hipertransaminasemia** en un **23,3%** de los pacientes (7/30).

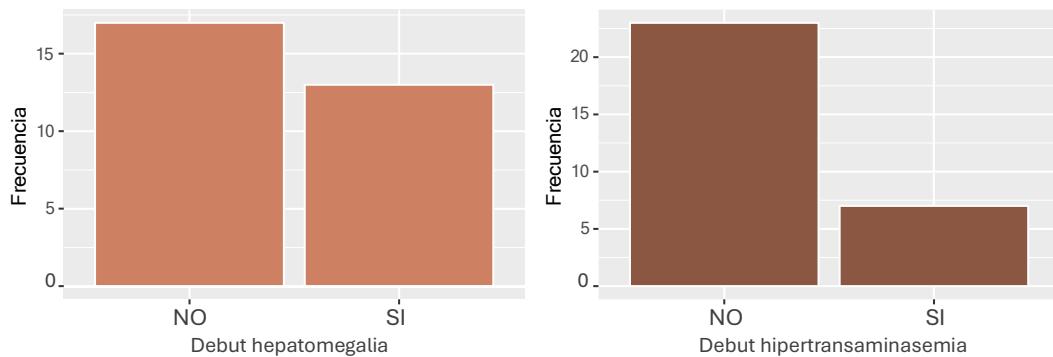


Figura 6. Gráfica sobre la prevalencia de hepatomegalia e hipertransaminasemia al debut.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

La IHF no es una enfermedad benigna al diagnóstico, un **10%** de los pacientes de nuestra cohorte (3/30), presentaron **insuficiencia hepática aguda** previo al diagnóstico, con el consecuente ingreso hospitalario. Dos de nuestros pacientes que presentaron fallo hepático lo hicieron uno al año y otro a los dos años de vida. El otro paciente lo hizo a los 9 meses coincidiendo con la incorporación de los alimentos a la dieta, este mismo volvió a sufrir otro fallo hepático a los 6 años.

PATOLOGÍA DIGESTIVA

Al analizar los datos, vemos que la patología digestiva suele aparecer con frecuencia antes del diagnóstico de estos pacientes, en este estudio un 66,7% de los intolerantes hereditarios a la fructosa (20/30) presentaron algún tipo de afectación gastroenterológica, al menos uno de los siguientes síntomas: vómitos, dolor abdominal, hígado graso, hepatomegalia o insuficiencia hepática (Figura 7).

FALLO DE MEDRO

Se describe un **déficit del crecimiento** previo al diagnóstico en un **13,3%** de los pacientes con IHF (4/27), uno de los pacientes tenía 1 año, otro 2 años y dos 3 años (Figura 7).

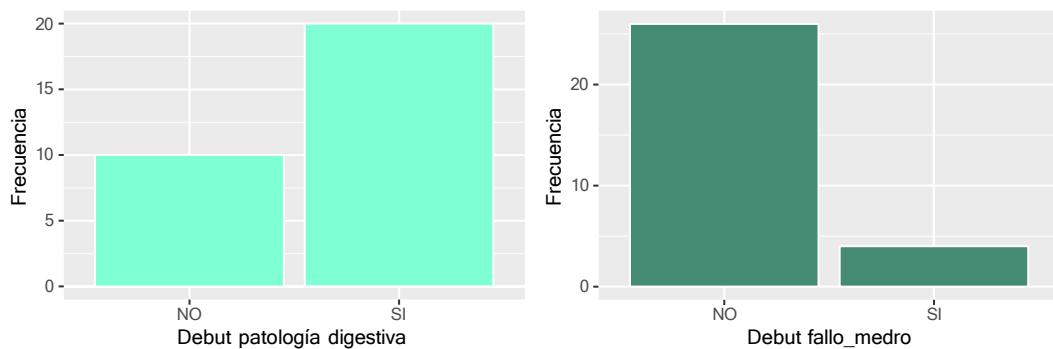


Figura 7. Gráfica sobre la prevalencia de patología digestiva y fallo de medro al debut.

OTRA SINTOMATOLOGÍA

Síntomas que también describían los pacientes fueron acidosis, diarrea, glucosuria e ictericia, los cuales ocurrieron en pacientes distintos y no se repite su registro.

5.2.1.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS ACTUALES

Una vez realizado el diagnóstico y tras la puesta en marcha de una dieta exenta en fructosa, sacarosa y sorbitol, se preguntó a los pacientes cuál era su clínica en la actualidad, para ver si con la dieta se habían podido paliar las complicaciones de esta enfermedad y qué consecuencias derivadas de la misma debemos atender.

En este caso podemos contar con la totalidad de los pacientes diagnosticados de IHF, ya que conocemos la clínica que presentaban todos ellos tras la puesta en marcha de una dieta estricta exenta en FSS durante al menos dos años.

ASINTOMÁTICOS

Lo más destacable es la cantidad de pacientes que no presentaron síntomas tras el diagnóstico y la puesta en marcha de una dieta exenta en FSS. Un **62,5%** de los pacientes (20/32) estaban **asintomáticos** cuando realizamos las encuestas.

Vemos que 3 de los 4 pacientes en los que se diagnosticó la enfermedad previamente a la incorporación de los alimentos, siguieron asintomáticos, uno de ellos presenta hipoglucemias en ocasiones. Llama la atención una paciente que ha estado asintomática durante 63 años, nacida en 1956, se diagnosticó en 2019.

DOLOR ABDOMINAL

El síntoma más prevalente es el **dolor abdominal**, presente hasta en un **31,2%** de los pacientes de nuestra cohorte (10/32) tras la puesta en marcha de una dieta estricta.

De esos 10 pacientes solo el 20% (2/10) presentaban dolor abdominal previo al diagnóstico, y son 15 los pacientes en los que se reporta dolor abdominal previo a la puesta en marcha de la dieta, es decir, el 86,6% de los pacientes que presentaban dolor abdominal antes del diagnóstico (13/15), ya no lo han presentado después del mismo.

HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia sería el siguiente síntoma en prevalencia tras el diagnóstico de IHF, un 12,5% de los pacientes persisten con **hipoglucemias** de forma esporádica (4/32).

Es destacable la mejoría que han experimentado los pacientes que previamente presentaban hipoglucemias, tan solo uno de estos pacientes ha continuado con este síntoma. Se ha reducido de un 59,2% del total de pacientes que presentaban hipoglucemias a un 3,1% (1/32) de pacientes que continúan presentándola.

De los otros 3 pacientes que presentan hipoglucemias tras la puesta en marcha de una dieta libre en FSS, 2 de ellos no se conocen los síntomas previos al diagnóstico, y el otro fue diagnosticado antes de incorporar la alimentación complementaria a la dieta.

HÍGADO GRASO

No se detalla la presencia o ausencia de hígado graso tras el diagnóstico en este estudio.

Se propone a los pacientes una vez completa la encuesta la realización de una prueba complementaria para diagnosticarlo.

OTROS SÍNTOMAS

Se describe un paciente que al año y medio de vida presentó diarreas y que tras el diagnóstico y la puesta en marcha de una correcta alimentación sigue presentándolas de forma puntual. Además, actualmente es uno de los pacientes que también presenta dolor abdominal, con lo que podría presentar un síndrome de intestino irritable, el cual está descrito en la literatura como consecuencia de la enfermedad.

5.2.2 ANÁLISIS DE CLUSTERING

Realizamos un análisis de clustering sobre los síntomas reportados por los pacientes al debut de la enfermedad, con el objetivo de identificar subgrupos de pacientes con perfiles de síntomas similares. Para ello utilizamos el método de agrupamiento jerárquico aglomerativo. Este método jerárquico parte de un clúster por cada paciente y los van agrupando de forma secuencial hasta que solo queda un grupo global. Para llevar a cabo esta fusión es necesario definir un criterio de distancia (presencia/ausencia de síntomas) y un método de enlace (promedio).

El resultado se representa mediante un ‘dendrograma’, que muestra gráficamente el proceso de fusión y permite decidir el número final de clústeres (Figura 6).

En nuestro caso, este enfoque nos permite observar cómo los pacientes tienden a agruparse en función de la co-ocurrencia de síntomas al debut, identificando subgrupos clínicamente diferenciados.

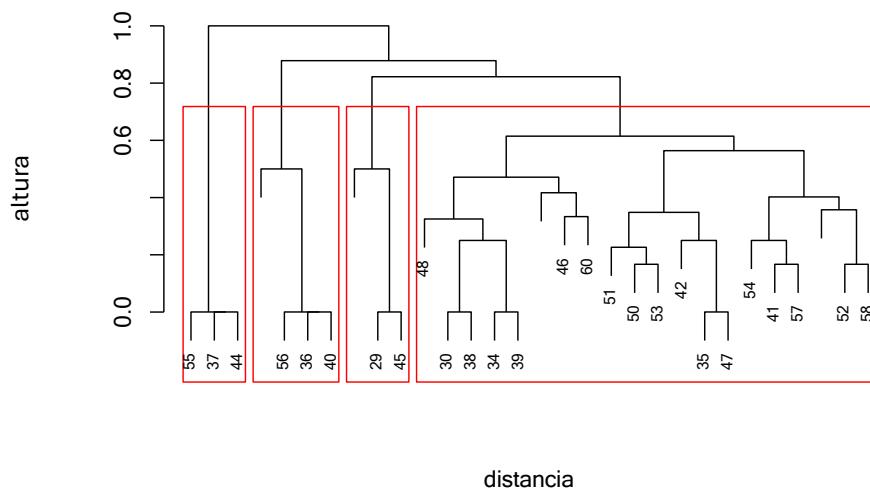


Figura 8. Clúster sobre los síntomas al debut.

Al cortar el árbol en cuatro grupos (líneas rojas), vemos que en el lado izquierdo aparecen tres grupos pequeños, cada uno con muy pocos pacientes. Estos grupos son muy homogéneos, los pacientes dentro de cada uno comparten un perfil clínico muy parecido, distinto al resto. En el lado derecho aparece un gran grupo que reúne a la mayoría de los pacientes. Este grupo es más variado internamente, pero refleja el perfil de presentación más frecuente de la enfermedad. La altura a la que se unen las ramas nos dice cómo de diferentes son los grupos. Los clústeres pequeños se forman muy abajo (pacientes muy parecidos entre sí), mientras que el gran clúster se forma más arriba, lo que refleja mayor diversidad en sus síntomas.

En resumen, el análisis sugiere que, aunque la mayoría de pacientes comparten un perfil común, también existen pequeños subgrupos con características muy específicas, lo que quiere decir que la enfermedad no siempre se presenta de la misma forma, y que hay distintos ‘fenotipos de debut’.

5.2.3 ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES

Por otro lado, realizamos un análisis de componentes principales (PCA) (30), herramienta estadística que nos ayuda a simplificar la información cuando tenemos muchos datos a la vez. Lo que hace es transformar las variables originales, en nuestro caso, los distintos síntomas, en un conjunto más pequeño de nuevas variables, llamadas componentes principales, que resumen la mayor parte de la variabilidad de los datos.

Aplicado a nuestra matriz de síntomas, el PCA nos permite detectar patrones de aparición conjunta de síntomas en los pacientes. En lugar de mirar cada síntoma por separado, combina toda la información y la organiza en unas pocas dimensiones que capturan las diferencias clínicas más importantes.

Gracias a esto podemos visualizar a los pacientes en un espacio reducido, dos o tres dimensiones, lo que facilita identificar grupos con perfiles clínicos parecidos y entender qué síntomas son los que más influyen en esa diferenciación.

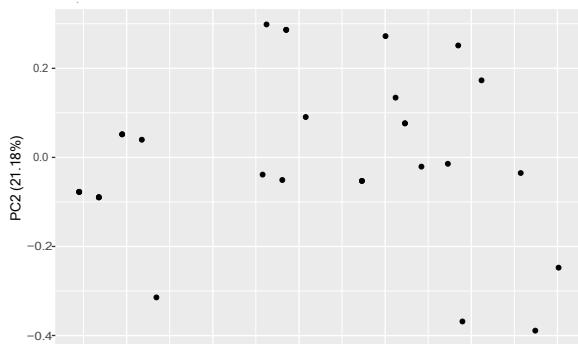
5.2.3 ANÁLISIS PCA COMBINADO CON CLÚSTER

En el primer gráfico de PCA sin colorear por clústeres (Figura 7) se aprecia una separación natural en dos grandes grupos de pacientes, lo que sugiere heterogeneidad clínica en la forma de debut.

Cuando coloreamos los pacientes según los clústeres obtenidos en el análisis jerárquico (Figura 8), se observa el grupo situado a la derecha del plano factorial corresponde casi en su totalidad al 'Clúster 2', que agrupa a la mayoría de pacientes y constituye un subgrupo con un perfil sintomático heterogéneo.

El grupo situado a la izquierda integra a los 'Clústeres 1, 3 y 4', que son más pequeños y homogéneos. Estos subgrupos parecen compartir proximidad en las dos primeras componentes principales, aunque difieren en la presencia o ausencia de síntomas específicos que motivaron su separación en el clustering.

En resumen, el PCA confirma la existencia de dos grandes conglomerados de pacientes, uno amplio y heterogéneo ('Clúster 2') y otro más reducido y homogéneo ('Clústeres 1, 3 y 4'). Esto apoya la idea de que, aunque hay varios subtipos clínicos, la estructura global de los datos tiende a organizarse en dos grandes patrones de debut.



. Figura 9. Análisis de componentes principales (PCA).

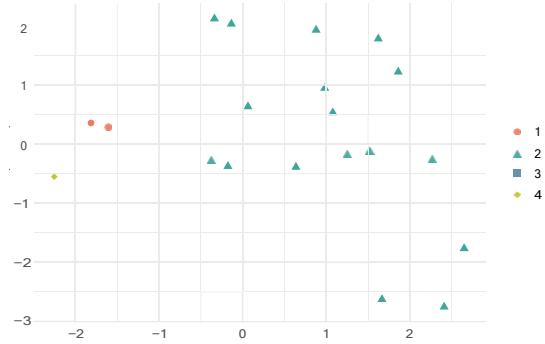


Figura 10. Análisis de componentes principales por clústeres.

Para cada grupo de pacientes, podemos ver qué porcentaje presenta cada síntoma. Esto nos da una idea clara de cuáles son los rasgos clínicos más frecuentes en cada clúster y nos permite compararlos entre sí.

En uno predomina la hipoglucemia presentada en un 100% de los pacientes de ese clúster, un 33,3% también presentaba rechazo de los alimentos ('Clúster 1'). En otro clúster, el 100% de los pacientes presentaba clínica digestiva, lo más destacado fue la hepatomegalia y los vómitos en un 65% ('Clúster 2'). Otro grupo se caracterizaba porque el 100% rechazaba los alimentos ricos en FSS ('Clúster 3'), y también hay un grupo en el que el 100% de los pacientes eran asintomáticos al debut ('Clúster 4') (Tabla 2).

En conjunto, la comparación entre clústeres pone de manifiesto la gran heterogeneidad clínica con la que puede debutar esta patología.

Tabla 2. Prevalencia de síntomas en cada clúster de pacientes.

| Clúster | Síntoma | % con síntoma |
|---------|------------------------------------|---------------|
| 1 | Clínica_debut_rechazo_alimentos | 33.3 |
| 1 | Clínica_debut_hipoglucemia | 100.0 |
| 1 | Clínica_debut_vómitos | 0.0 |
| 1 | Clínica_debut_dolor_abdominal | 0.0 |
| 1 | Clínica_debut_hepatomegalia | 0.0 |
| 1 | Clínica_debut_hipertransaminasemia | 0.0 |
| 1 | Clínica_debut_patología_digestiva | 0.0 |
| 1 | Clínica_debut_fallo_medro | 0.0 |
| 2 | Clínica_debut_rechazo_alimentos | 55.0 |
| 2 | Clínica_debut_hipoglucemia | 65.0 |
| 2 | Clínica_debut_vómitos | 65.0 |
| 2 | Clínica_debut_dolor_abdominal | 35.0 |
| 2 | Clínica_debut_hepatomegalia | 65.0 |
| 2 | Clínica_debut_hipertransaminasemia | 35.0 |
| 2 | Clínica_debut_patología_digestiva | 100.0 |
| 2 | Clínica_debut_fallo_medro | 15.0 |
| 3 | Clínica_debut_rechazo_alimentos | 100.0 |
| 3 | Clínica_debut_hipoglucemia | 0.0 |
| 3 | Clínica_debut_vómitos | 0.0 |
| 3 | Clínica_debut_dolor_abdominal | 0.0 |
| 3 | Clínica_debut_hepatomegalia | 0.0 |
| 3 | Clínica_debut_hipertransaminasemia | 0.0 |
| 3 | Clínica_debut_patología_digestiva | 0.0 |
| 3 | Clínica_debut_fallo_medro | 25.0 |
| 4 | Clínica_debut_rechazo_alimentos | 0.0 |
| 4 | Clínica_debut_hipoglucemia | 0.0 |
| 4 | Clínica_debut_vómitos | 0.0 |
| 4 | Clínica_debut_dolor_abdominal | 0.0 |
| 4 | Clínica_debut_hepatomegalia | 0.0 |
| 4 | Clínica_debut_hipertransaminasemia | 0.0 |
| 4 | Clínica_debut_patología_digestiva | 0.0 |
| 4 | Clínica_debut_fallo_medro | 0.0 |

Podemos ver los resultados de forma más visual, representados en un Heatmap (Figura 8).

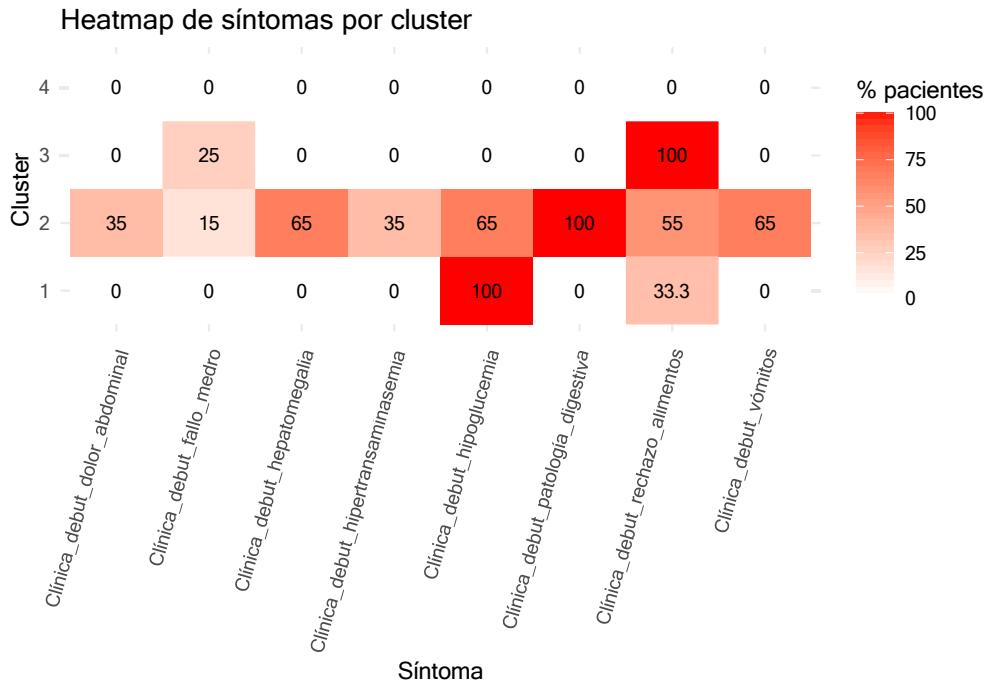


Figura 11. Heatmap de síntomas por clúster.

El análisis de los síntomas por clústeres revela cuatro formas distintas de presentación de la enfermedad:

Clúster 1: agrupa a un pequeño grupo de pacientes cuyo síntoma principal y prácticamente exclusivo es la **hipoglucemias**, presente en todos ellos. En algunos casos se acompaña de rechazo a los alimentos, pero no aparecen otros signos relevantes.

Clúster 2: es el grupo más complejo y polisintomático. Aquí predominan los **síntomas digestivos**, el 100% de los pacientes presenta patología digestiva, vómitos y rechazo de alimentos en más de la mitad, junto con **alteraciones hepáticas**; hepatomegalia e hipertransaminasemia en alrededor de un tercio a dos tercios de los casos. También la **hipoglucemias** es frecuente. Este clúster refleja el fenotipo clínico más completo y diverso.

Clúster 3: se caracteriza por un debut muy restringido al **rechazo de alimentos**, que está presente en todos los pacientes del grupo.

Clúster 4: incluye a los pacientes asintomáticos, en los que no se detectó ninguno de los síntomas considerados.

6. DISCUSIÓN

La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es una enfermedad rara, poco frecuente y todavía insuficientemente caracterizada desde el punto de vista clínico. A pesar de que conocemos cuales son las manifestaciones clínicas, su expresión clínica es heterogénea y en muchos casos inespecífica, lo que retrasa el diagnóstico y dificulta el manejo temprano de estos pacientes.

Uno de los principales hallazgos de este trabajo es la constatación de la escasez de evidencia científica de calidad que analice de forma cuantitativa la clínica de la IHF. La literatura disponible se basa fundamentalmente en series de casos pequeñas y heterogéneas, sin posibilidad de realizar un análisis cuantitativo. Por otro lado las cohortes con un número mayor de pacientes se centran en el análisis de las complicaciones hepáticas y no en el de toda la sintomatología en su conjunto (14,27,29). La ausencia de estudios que describan de manera global y sistemática el espectro clínico de la enfermedad evidencia una importante laguna de conocimiento.

En este contexto, el presente trabajo aborda la problemática desde una doble vertiente: por un lado, realizamos una **revisión sistemática** de la literatura con el objetivo de sintetizar la información disponible sobre los estudios que presenten análisis descriptivos cuantitativos sobre la clínica de la IHF; y por otro, un **análisis transversal de una cohorte española de 32 pacientes con IHF**, que constituye una de las series más amplias descritas hasta la fecha. Esta combinación permite confrontar la limitada evidencia previa con datos obtenidos en una cohorte real, aportando una visión más completa de la enfermedad.

La discusión de los resultados se estructura en dos apartados principales. En primer lugar, se interpretan los hallazgos de la revisión sistemática, destacando los aspectos más consistentes y las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos. En segundo lugar, se analizan los resultados derivados de la cohorte de pacientes, caracterizando los síntomas más prevalentes, su evolución tras el diagnóstico y la instauración de la dieta, y la identificación de subgrupos clínicos mediante técnicas de análisis multivariante (PCA y clustering). Finalmente, se integran ambas perspectivas para señalar las implicaciones clínicas y las líneas de investigación futura.

La revisión sistemática realizada corrobora la escasa producción científica que aborda la clínica de la IHF desde una perspectiva cuantitativa. Después de analizar 130 artículos, cantidad pequeña de resultados para una primera búsqueda, únicamente tres estudios

cumplieron los criterios de inclusión (14,27,29). Este hallazgo constata que existe una brecha significativa en el conocimiento en lo relativo a la caracterización integral de la enfermedad.

Los tres estudios seleccionados se enfocan principalmente en el análisis de la afectación hepática; la hipertransaminasemia, la esteatosis hepática y la hepatomegalia fueron los hallazgos más frecuentemente reportados (14,27,29). Junto a las alteraciones hepáticas, se han descrito otros síntomas en alguno de los estudios, en particular los vómitos y las náuseas tras la ingesta de fructosa, así como la aversión a los alimentos dulces y a la fruta (29). Este último rasgo, pese a su carácter subjetivo, aparece de manera consistente en dos de los estudios y podría considerarse un marcador clínico útil en la práctica clínica, aunque no ha sido estudiado de forma sistemática en cohortes amplias (14,29).

Es importante analizar las limitaciones metodológicas de los presentes estudios para valorar la validez de los resultados obtenidos. Analizaremos los sesgos metodológicos específicos de los estudios y después los comunes.

En el estudio transversal de Aldámiz et al. (27) podría existir un pequeño sesgo de clasificación, ya que los autores no evaluaron a los pacientes con una sola técnica, emplearon RM o ecografía, por lo que la interpretación de la ecografía depende del observador, la prevalencia de hígado graso puede estar infraestimada ya que casos leves pueden no detectarse mediante ecografía. Por otro lado, sería más preciso un estudio longitudinal que realmente viera qué cantidad de pacientes desarrolla hígado graso y en qué grado, para ver el impacto real de esta complicación.

El estudio de serie de casos de Tang et al. (29) menos estructurado y más heterogéneo que el de Di Dato et al. (14), ya que depende de los datos que reportan otros autores y no de una cohorte controlada, incurre en un sesgo de clasificación debido a que solo se incluyen en el análisis las manifestaciones clínicas que se mencionan explícitamente, excluyendo del denominador los síntomas que no se describen, en lugar de asumir o valorar que podrían no estar presentes, lo que distorsiona la frecuencia real de la clínica.

En algunos casos, como el trabajo de Di Dato et al. (14), se observa una prevalencia muy elevada de hígado graso, >90% al final del seguimiento, mientras que en otros estudios la frecuencia es sensiblemente menor (27). Estas discrepancias probablemente reflejen no

solo diferencias en los métodos de evaluación, sino también variaciones en el tiempo de seguimiento, en la edad de los pacientes, en su etnia o en su dieta, generando un elevado riesgo de confusión; aunque es cierto que la prevalencia de síntomas previa al diagnóstico no se ve tan influenciada por los factores de confusión debido a que la mayoría de los pacientes se diagnostican al principio de la vida. Estos factores sí que se deberían tener en cuenta en algunas complicaciones posteriores al diagnóstico, como es el hígado graso , la hepatomegalia o la hipertransaminasemia.

Aunque estamos ante los tres estudios con mayor cantidad de pacientes en los que se analizan cuantitativamente las manifestaciones clínicas de la IHF, sigue siendo una enfermedad rara, por lo que el tamaño muestral es limitado, lo que limita la comparabilidad de los resultados e imposibilita reflejar la variabilidad real de los pacientes con dicha enfermedad. Además, la ausencia de grupos control impide establecer comparaciones que permitan determinar el valor diagnóstico de cada manifestación.

En conjunto, la revisión sistemática muestra que la literatura científica existente no proporciona un panorama completo del espectro clínico de la IHF. Los estudios disponibles se centran en aspectos parciales de la enfermedad, mientras que otros síntomas relevantes han recibido muy poca atención. Esta situación justifica la necesidad de estudios como el aquí presentado, que permitan integrar y cuantificar la totalidad de las manifestaciones clínicas en una muestra homogénea de pacientes con diagnóstico genético confirmado.

El análisis de la cohorte española de 32 pacientes con diagnóstico genético de IHF, representa uno de los estudios más amplios hasta la fecha en relación con la clínica de esta enfermedad. A diferencia de los estudios previamente revisados, este estudio permite una visión más integral de los síntomas y signos clínicos, tanto en el momento del debut como tras la instauración de la dieta exenta de fructosa, sacarosa y sorbitol.

Los resultados confirman que la IHF suele manifestarse de manera temprana, coincidiendo con la introducción de la alimentación complementaria (frutas, verduras, dulces) alrededor de los 6 meses de vida. En nuestra cohorte, uno de los síntomas más frecuentes al debut fue el rechazo a los alimentos ricos en fructosa (53,3%). Estos hallazgos concuerdan con el estudio de Di Dato et al. (14), siendo un estudio más controlado que el de Tang et al. (29) en el que aunque la prevalencia es mayor, existe un sesgo de clasificación por la falta de datos en varios pacientes. Aunque algunos autores han señalado la aversión a la fruta como

síntoma cardinal, hasta ahora no existían estimaciones sólidas de su prevalencia (12,13). El hecho de que más de la mitad de los pacientes de nuestra cohorte lo presenten, refuerza la utilidad de este dato como signo de sospecha precoz en la práctica clínica.

Un aspecto relevante de los resultados obtenidos en nuestra cohorte, es la elevada frecuencia de hipoglucemias postprandiales al debut de la enfermedad (53,3%), también presentadas en más de la mitad de los pacientes. A pesar de no ser referenciadas en los estudios de nuestra revisión, la hipoglucemia constituye un signo cardinal en el debut de la IHF (13), y merece ser documentada para incorporarla en el diagnóstico diferencial de las causas de hipoglucemia en lactantes y niños pequeños; además vemos en nuestro estudio que es frecuente que muchos de los pacientes que debutaron con rechazo a los alimentos, también lo hicieron junto con hipoglucemias, lo que podría ampliar la sospecha de esta enfermedad.

La afectación digestiva temprana es el grupo de síntomas destacado por excelencia en la revisión sistemática realizada (14,29). En nuestro estudio se da el mismo caso, ya que hasta un 66,7% de los pacientes presentaron algún tipo de signo o síntoma digestivo.

Los vómitos después de la ingesta fueron el síntoma previo al diagnóstico por excelencia de nuestro estudio, lo presentaron casi la mitad de los pacientes, un 43,3%, estos datos se comparan con el estudio de Tang et al. (29) en el que el 78% de los pacientes presentaban vómitos, aunque sobreestimado el porcentaje de pacientes para cada manifestación clínica en este estudio, los resultados indican que es uno de los principales síntomas que deberíamos tener en cuenta para llevar a cabo un diagnóstico precoz de la enfermedad.

La afectación hepática temprana también estuvo presente en una proporción significativa de pacientes de nuestra cohorte. Los signos destacados fueron la hepatomegalia en el 43,3% de los pacientes y la hipertransaminasemia en el 23,3%, datos que se corresponden con la literatura previa (14,29) y que son sugestivos de que un paciente pueda presentar hígado graso. El hígado graso es un signo que requiere un análisis en profundidad, ya que se reporta en escasa medida en nuestros pacientes en comparación con la cantidad de casos del estudio de Di Dato et al. (14), donde se detalla que un 72,9% presentaban este signo al diagnóstico. Solo cuatro de nuestros pacientes lo presentaron, lo que parece resaltar que debería haberse puesto más hincapié en recopilar esa información, ya que al no ser un síntoma, los pacientes no lo notan y por ello no lo expresan en la encuesta

realizada, pero es probable que esté mucho más presente, debido a que ante un niño que presenta alteraciones hepáticas, la ecografía suele incluirse como método diagnóstico inicial.

Otro punto destacable es que tres de nuestros pacientes tuvieron que ser hospitalizados porque presentaron insuficiencia hepática aguda, en nuestro caso sería el 10% de los pacientes con IHF. Estos porcentajes confirman que, aunque la enfermedad no siempre se presenta con complicaciones graves, existe un subgrupo de pacientes con debut potencialmente amenazante para la vida, lo que subraya la importancia del diagnóstico precoz.

El dolor abdominal fue un síntoma menos prevalente al inicio (23,3%) y por ello quizás poco analizado en los estudios previos. Es un síntoma inespecífico, pero que no debe pasar desapercibido sobre todo cuando se acompaña de los anteriormente nombrados.

También se reportó que un 13,3% de los pacientes de nuestra cohorte presentaron fallo de medro antes del diagnóstico, aportando evidencia de manifestaciones menos específicas, pero de gran importancia para el desarrollo del niño. Su presencia, aunque no exclusiva de la IHF, refuerza la heterogeneidad clínica del trastorno y la gran cantidad de complicaciones que pueden derivar del mismo. Su causa podría deberse a varios factores entre los que destaca la aversión a los alimentos, provocando una dieta más rica en hidratos de carbono y menos rica en frutas y verduras. En concreto tres de los cuatro pacientes de nuestro estudio presentaron aversión a los alimentos junto con retraso ponderal. Sería interesante estudiar si estos pacientes también presentan un síndrome de Fanconi secundario a la enfermedad, ya que es otra de las complicaciones descritas de la enfermedad y causa de retraso de crecimiento (11).

Un detalle que nos sorprende tanto en el análisis de los artículos de la revisión como en el nuestro es la falta de evidencia acerca de las manifestaciones renales derivadas de la enfermedad, quizás no estudiada debido a la complejidad en cuanto a la recogida de datos de las alteraciones iónicas de cada uno de los pacientes de los estudios.

Una vez instaurada la dieta, los resultados muestran un claro impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes. Más del 60% de los pacientes con IHF estaban asintomáticos en el momento de la encuesta, tras dos años de la puesta en marcha de una dieta libre en

FSS. Síntomas como la hipoglucemia experimentaron una mejoría notable, mientras que más de la mitad de los pacientes habían presentado hipoglucemia al debut, únicamente un 12,5% la refería tras el diagnóstico. Estos resultados coinciden con la evidencia de que la eliminación estricta de fructosa, sacarosa y sorbitol es altamente efectiva para revertir la sintomatología y prevenir complicaciones graves (31).

Sin embargo, también es importante destacar que un subgrupo de pacientes persiste con síntomas, el dolor abdominal fue el síntoma más destacable presentándose en un 31,2% de los pacientes tras la puesta en marcha de la dieta. Este hecho plantea la necesidad de investigar otros factores como la ingesta inadvertida de trazas, la sensibilidad individual a pequeñas cantidades de fructosa o la coexistencia de otros trastornos digestivos. Podemos estudiar el estado del hígado de nuestros pacientes tras la puesta en marcha de una dieta exenta en azúcares tóxicos, ya que la literatura sugiere que la prevalencia de hígado graso se incrementa con el paso de los años pese a una dieta exenta en FSS. Esto se ve reflejado en el estudio de Di Dato et al.(14), un 72,9% presentaron hígado graso previo al diagnóstico, pero tras un seguimiento medio de 10 años, el porcentaje incrementó al 93,5%. En el estudio de Aldámiz-Echevarría et al. (27) se dató que un 56% de los pacientes presentaban hígado graso tras al menos 2 años de una dieta exenta en FSS.

Tras la encuesta, se puso en marcha la realización de pruebas complementarias, RM y elastografía, en todos los pacientes diagnosticados de IHF de nuestra cohorte, para caracterizar la cantidad real de pacientes que presentan este signo. También podría ser interesante analizar en otro estudio, en qué medida el hígado graso en los pacientes con IHF se debe a la propia enfermedad, excluyendo factores confusores como puede ser, el síndrome metabólico, causas víricas o el alcohol.

El análisis multivariante realizado con nuestra cohorte de pacientes constituye una de las aportaciones más novedosas de este trabajo. Hasta donde alcanza la revisión de la literatura, ningún estudio previo había aplicado técnicas de reducción de dimensionalidad y agrupamiento para explorar la heterogeneidad clínica de la IHF. La combinación de un análisis de componentes principales (PCA) y un clustering permite ir más allá de la simple descripción de síntomas, identificando patrones clínicos diferenciados que podrían tener relevancia tanto diagnóstica como pronóstica.

El clustering reveló cuatro fenotipos principales al debut, los pacientes con hipoglucemia, los asintomáticos, los que rechazaban las tomas y los pacientes polisintomáticos entre los

que destacan los síntomas gastrointestinales y las alteraciones hepáticas. El PCA corroboró esta estructura al mostrar una separación natural en dos grandes conglomerados: uno amplio y heterogéneo correspondiente al grupo polisintomático, y otro más reducido y homogéneo, que integra a los demás clústeres. Esto sugiere que la IHF puede presentarse como un fenotipo polisintomático mayoritario, pero también en formas más restringidas.

La razón por la que uno de los grupos es asintomático se debió al diagnóstico previo a la incorporación de la alimentación complementaria debido al diagnóstico anterior de sus hermanos mayores.

Estos hallazgos sugieren que podría existir algún genotipo que predomine dentro de estos clústeres. Dado que se conocen las diferentes variantes del gen ALDOB y su distribución a nivel global (5), sería posible sugerir cuál es la clínica predominante en los pacientes con IHF de determinadas nacionalidades. Esto, a su vez, podría contribuir a mejorar la sospecha diagnóstica en dichos pacientes.

7. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

7.1 FORTALEZAS

Para la realización de la revisión sistemática la mayor fortaleza es el cumplimiento de las directrices PRISMA, y el análisis previo de comprobación en la base de datos PROSPERO sobre la existencia de alguna revisión sistemática que estuviera en curso o finalizada, acerca de la clínica de la intolerancia hereditaria a la fructosa. Otra fortaleza es la realización de un análisis metodológico de los estudios con la herramienta estandarizada JBI.

En cuanto al estudio transversal, una de las principales fortalezas es que para ser una enfermedad rara, la cohorte de pacientes de nuestro estudio es la cohorte española más amplia hasta la fecha. Otra gran fortaleza sería la recogida sistemática de la clínica por medio de una encuesta. Este estudio constituye el primer trabajo dedicado a la cuantificación íntegra de todas las manifestaciones clínicas de una cohorte de pacientes con IHF. Por último, habría que destacar la aplicación de análisis innovadores más allá del mero estudio descriptivo, como es la aplicación de un análisis multivariante.

7.2 LIMITACIONES

No existe un seguimiento longitudinal de los pacientes tras el diagnóstico de la enfermedad, habría que analizar cuantos años han pasado en cada uno de los pacientes desde el diagnóstico hasta la realización de la encuesta y sería sugerente ver cómo se desarrolla la enfermedad a lo largo del tiempo una vez que ha sido diagnosticada.

También podría existir un posible sesgo de recuerdo en la recogida de síntomas al debut, ya que en algunos pacientes ha pasado tiempo desde el inicio de los síntomas hasta que se realizó la encuesta.

A pesar de que tenemos un grupo control sano de 28 pacientes pareados por edad y sexo con los pacientes IHF, no se ha empleado porque los controles eran asintomáticos. Esta comparación habría generado separación completa de los datos y un sesgo de espectro que sobredimensiona la especificidad de los síntomas. Por tanto, no se puede estudiar asociación entre las manifestaciones clínicas y la enfermedad.

8. CONCLUSIONES

1. La revisión sistemática muestra que a pesar de encontrar artículos que analizan de forma cuantitativa series de casos en los que se describen algunas manifestaciones clínicas de la enfermedad, en ningún caso se hace un análisis cuantitativo de todas ellas. Este es el primer estudio que realiza un trabajo de estas características en una cohorte de pacientes con diagnóstico genético de IHF.
2. El análisis descriptivo de nuestra cohorte pone de manifiesto la aversión a los alimentos como síntoma cardinal de sospecha de la IHF, y corrobora el carácter benigno de la enfermedad tras la puesta en marcha de una dieta libre en fructosa, sacarosa y sorbitol, encontrando a la mayoría de los pacientes asintomáticos o con clínica de dolor abdominal.
3. Otro síntoma que destaca este análisis es la hipoglucemia postprandial, el cual no está recogido en ninguna de las series de casos, siendo que aparece en más de la mitad de nuestros pacientes. La hipoglucemia postprandial debe considerarse como otro síntoma cardinal de sospecha clínica, pese a su menor consideración en la literatura.
4. Se lleva a cabo el primer análisis multivariante sobre las manifestaciones clínicas de la IHF, identificando por primera vez subgrupos fenotípicos diferenciados, lo que constituye

una aproximación novedosa para comprender la heterogeneidad clínica de la IHF, y abre una nueva línea de investigación para identificar si estos subgrupos se asocian con algún genotipo concreto.

5. Se pone de manifiesto la necesidad de estudios multicéntricos con mayor número de pacientes y recogida longitudinal de datos, que permitan avanzar en la caracterización clínica y pronóstica de la enfermedad.

9. AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Javier de las Heras Montero, médico adjunto y coordinador de la Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias en el Hospital Universitario Cruces, por permitirme el acceso a la cohorte de pacientes y acogerme en el Hospital de Cruces.

A la Dra. Paula Esquivias Ruiz-Dana, Doctora en Biología Molecular y Celular con máster en Bioestadística, Bioinformática y Data Science, por su labor estadística y su guía para aportar nuevos conocimientos.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Aldag E, Fan EM, Marshall I, Christensen RD, Shayota BJ, Meznarich JA. An Infant With Hereditary Fructose Intolerance and a Novel Presentation of Disseminated Intravascular Coagulopathy Following Pyloromyotomy J Pediatr Hematol Oncol. 2022 Oct 1;44(7):409-411.
2. Buziau AM, Schalkwijk CG, Stehouwer CDA, Tolan DR, Brouwers MCGJ. Recent advances in the pathogenesis of hereditary fructose intolerance: implications for its treatment and the understanding of fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease. Cellular and Molecular Life Sciences. 2020 May;77(9):1709-1719.
3. Li H, Byers HM, Diaz-Kuan A, Vos MB, Hall PL, Tortorelli S, et al. Acute liver failure in neonates with undiagnosed hereditary fructose intolerance due to exposure from widely available infant formulas. Mol Genet Metab. 2018 Apr 1;123(4):428–32.
4. Guery MJ, Douillard C, Marcelli-Tourvieille S, Dobbelaere D, Wemeau JL, Vantyghem MC. Doctor, my son is so tired. About a case of hereditary fructose intolerance. Ann Endocrinol (Paris). 2007 Dec;68(6):456–9.
5. Pinheiro FC, Sperb-Ludwig F, Schwartz I V.D. Epidemiological aspects of hereditary fructose intolerance: A database study. Hum Mutat. 2021 Dec 1;42(12):1548–66.
6. Úbeda F, Santander S, Luesma MJ. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Fructose Intolerance. Diseases. 2024 Feb 23 1;12(3):44.
7. Stormon MO, Cutz E, Furuya K, Bedford M, Yerkes L, Tolan DR, et al. A Six-month-old infant with liver steatosis. Journal of Pediatrics. 2004 Feb;144(2):258–63.
8. Kim AY, Hughes JJ, Dempsey AP, Schatz KS, Wang T, Gunay-Aygun M. Pitfalls in the diagnosis of hereditary fructose intolerance. Pediatrics. 2020 Aug 1;146(2):e20193324.
9. Kim MS, Moon JS, Kim MJ, Seong MW, Park SS, Ko JS. Hereditary Fructose Intolerance Diagnosed in Adulthood. Gut Liver. 2021;15(1):142–5.
10. Riveros MJ, Parada A, Pettinelli P. Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud; malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico. Nutricion Hospitalaria. 2014 Mar 1;29(3):491–9.
11. Chesney RW, Kaplan Eleanor Colle BS, Scriver CR, McInnes RR, Dupont CH, Drummond KN. Abnormalities of Carbohydrate Metabolism in Idiopathic Fanconi Syndrome. Pediat. Res. 1980 Mar;14(3):209-15.
12. Fiocchi A, Dionisi-Vici C, Cotugno G, Koch P, Dahdah L. Fruit-induced FPIES masquerading as hereditary fructose intolerance. Pediatrics. 2014 Aug 1;134(2).
13. Claire Douillard, Karine Mention, Dries Dobbelaere, Jean-Louis Wemeau, Jean-Marie Saudubray, Marie-Christine Vantyghem. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults. Orphanet J Rare Dis. 2012;7(1):11.

14. Di Dato F, Spadarella S, Puoti MG, Caprio MG, Pagliardini S, Zuppaldi C, et al. Daily fructose traces intake and liver injury in children with hereditary fructose intolerance. *Nutrients*. 2019 Oct 1;11(10):2397.
15. Odievre M. Clinical Presentation of Metabolic Liver Disease. . *Inher. Metab. Dis.* 1991;14(4):526-30.
16. El-Shabrawi MHF, Kamal NM. Medical management of chronic liver diseases in children (Part I): Focus on curable or potentially curable diseases. Vol. 13, *Pediatric Drugs*. 2011. p. 357-70.
17. Donner MG, Erhardt A, Häussinger D. Stoffwechselerkrankungen der Leber - Teil 2: Glykogenosen, hereditäre Fruktoseintoleranz, Galaktosadie;mie und hepatische Porphyrien. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2010 Dec;135(50):2540-7.
18. Gutierrez JA, Liu W, Perez S, Xing G, Sonnenberg G, Kou K, et al. Pharmacologic inhibition of ketohexokinase prevents fructose-induced metabolic dysfunction. *Mol Metab*. 2021 Jun 1;48:101196.
19. Futatsugi K, Smith AC, Tu M, Raymer B, Ahn K, Coffey SB, et al. Discovery of PF-06835919: A Potent Inhibitor of Ketohexokinase (KHK) for the Treatment of Metabolic Disorders Driven by the Overconsumption of Fructose. *J Med Chem*. 2020 Nov 25;63(22):13546-60.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Antes G, Atkins D, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *P Open Med*. 2009;3(3):e123-30.
21. Sánchez-Martín M, Pedreño Plana M, Ponce Gea AI, Navarro-Mateu F. Y, al principio, fue la pregunta de investigación ... Los formatos PICO, PECO, SPIDER y FINER. *ESPIRAL CUADERNOS DEL PROFESORADO*. 2023 Mar 23;16(32):126-36.
22. Covvey JR, McClendon C, Gionfriddo MR. Back to the basics: Guidance for formulating good research questions. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. Elsevier Inc.; 2024 Jan;20(1):66-69.
23. Triola MF. *Estadística 9^a edición*. Pearson Educación. México. 2024.
24. Munn Z, MClinSc SM, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc*. 2015 Sep 1;13(3):147-53.
25. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies: An introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Database System Rev Implement Rep*. Rep. Oct;18(10):2127-2133.
26. World Medical Association (WMA). *WMA DECLARATION OF HELSINKI-ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN PARTICIPANTS GENERAL PRINCIPLES*. 2024.

27. 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 Feb 1;39(2):455–9.
28. Long MT, Noureddin M, Lim JK. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022 Sep 1;163(3):764-774.e1.
29. Tang M, Chen X, Ni Q, Lu Y, Wu B, Wang H, et al. Estimation of hereditary fructose intolerance prevalence in the Chinese population. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Dec 1;17(1):326.
30. Jolliffe IT, Cadima J. Principal component analysis: A review and recent developments. Vol. 374, *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. Royal Society of London. 2016 Apr 13;374(2065):20150202.
31. Li H, Byers HM, Diaz-Kuan A, Vos MB, Hall PL, Tortorelli S, et al. Acute liver failure in neonates with undiagnosed hereditary fructose intolerance due to exposure from widely available infant formulas. *Mol Genet Metab*. 2018 Apr 1;123(4):428–32.

ANEXOS

ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Estrategia de búsqueda avanzada en la base de datos ‘PubMed’:

("Fructose Intolerance"[MeSH Terms] OR "Hereditary Fructose Intolerance"[Title/Abstract] OR "Aldolase B Deficiency"[Title/Abstract] OR "Fructose 1 Phosphate Aldolase Deficiency"[Title/Abstract]) AND ("Hypoglycemia"[MeSH Terms] OR "Postprandial Hypoglycemia"[Title/Abstract] OR "Hepatomegaly"[MeSH Terms] OR "Fatty Liver"[MeSH Terms] OR "Liver Cirrhosis"[MeSH Terms] OR "Hepatic Cirrhosis"[Title/Abstract] OR "Abdominal Pain"[MeSH Terms] OR "Jaundice"[MeSH Terms] OR "Vomiting"[MeSH Terms] OR "Renal Insufficiency"[MeSH Terms] OR "Renal failure"[Title/Abstract] OR "Fanconi Syndrome"[MeSH Terms] OR "Proximal Renal Tubular Dysfunction"[Title/Abstract] OR "Failure to Thrive"[MeSH Terms] OR "Lethargy"[MeSH Terms] OR "Aversion to sweets"[Title/Abstract:~0]) AND ("Epidemiology"[MeSH Terms] OR "Prevalence"[MeSH Terms] OR "Incidence"[MeSH Terms] OR "Frequency"[Title/Abstract] OR "Proportion"[Title/Abstract] OR "Distribution"[Title/Abstract] OR "Rate"[Title/Abstract] OR "cohort"[Title/Abstract] OR "case series"[Title/Abstract]).

ANEXO 2. LISTAS DE VERIFICACIÓN JBI

Lista de Verificación de JBI para la Valoración Crítica de Estudios que Reportan Datos de Prevalencia. Artículo: 'Non-alcoholic fatty liver in hereditary fructose intolerance'

Revisor(a) Félix Úbeda Azuara Fecha 21/04/2025

Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Chapter 5: Systematic reviews of prevalence and incidence. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020

| | | Sí | No | Poco claro | No aplica |
|----|--|----|----|------------|-----------|
| 1. | ¿El marco muestral fue apropiado para abordar la población objetivo? | X | | | |
| 2. | ¿Se tomó una muestra adecuada de los participantes del estudio? | X | | | |
| 3. | ¿El tamaño de la muestra fue adecuado? | | X | | |
| 4. | ¿Se describieron en detalle los sujetos del estudio y el entorno? | X | | | |
| 5. | ¿Se realizó el análisis de datos con suficiente cobertura de la muestra identificada? | X | | | |
| 6. | ¿Se utilizaron métodos válidos para la identificación de la condición? | X | | | |
| 7. | ¿Se midió la condición de forma estándar y fiable para todos los participantes? | | | X | |
| 8. | ¿Se realizó un análisis estadístico apropiado? | | | | X |
| 9. | ¿Fue adecuada la tasa de respuesta? En caso negativo, ¿se gestionó de manera adecuada la baja tasa de respuesta? | X | | | |

Valoración global: Incluir Excluir Buscar información adicional © JBI 2021

Comentarios:

La metodología ha sido comprobada por dos revisores, el autor y su directora de tesis doctoral.

1. El estudio incluye a pacientes con diagnóstico confirmado de IHF de 8 hospitales provenientes de 8 hospitales de referencia a nivel español, el marco muestral corresponde bien a la población que se quiere estudiar.
2. Aunque no hubo un muestreo aleatorio porque se analizan enfermedades raras, se incluyeron todos los casos disponibles y con seguimiento adecuado.
3. El principal problema radica en la n, ya que son pocos los pacientes que pueden reclutarse cuando hablamos de una enfermedad rara, en concreto en este estudio fueron 16, por lo que limita la posibilidad de generalizar resultados. Con una muestra algo mayor podría mejorar la potencia estadística de este estudio.
4. Se presentan datos de edad, sexo, edad al diagnóstico, mutaciones genéticas, estado nutricional, parámetros bioquímicos y hospitales de procedencia. Esto permite contextualizar la muestra y compararla con otras.

5. Todos los pacientes se incluyeron en el estudio.
6. El hígado graso se evaluó mediante ecografía y RM hepática, para 7 pacientes se empleó RM que es más sensible para diagnosticar hígado graso, 2 se diagnosticaron mediante ecografía, puede que esta complicación esté infradiagnosticada ya que alguno de los casos medidos por ecografía podría tener una afectación leve y no identificarse. Además la técnica es dependiente del sujeto que la realiza.
7. Aunque no esté especificado en la metodología, y no existe un consenso internacional unificado, la valoración se basa en hallazgos semicuantitativos relacionados con la ecogenicidad hepática comparada con la cortical renal y con el diafragma, clasificándola en 4 grados.
8. No aplica, se llevó a cabo un análisis estadístico para conocer asociaciones fenotipo-genotipo con test Chi-cuadrado ($p<0,05$), pero no se realizó análisis estadístico para ver si existe asociación entre tener IHF y desarrollar hígado graso.
9. Todos los participantes del estudio se sometieron a la realización de una prueba diagnóstica y completaron la encuesta.

En conclusión el estudio es metodológicamente correcto para una enfermedad rara, con buena definición de la muestra y diagnóstico válido, pero presenta limitaciones importantes de tamaño muestral.

Lista de verificación de JBI para la valoración crítica de series de casos. Artículo: 'Daily fructose traces intake and liver injury in children with hereditary fructose intolerance'

Revisor(a) Félix Úbeda Azuara Fecha 21/04/2025

Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, Stephenson M, Aromataris E. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. JBI Evidence Synthesis. 2020;18(10):2127-2133

| | Sí | No | Poco claro | No aplica |
|--|----|----|------------|-----------|
| 1. ¿Existían criterios claros para la inclusión en las series de casos? | x | | | |
| 2. ¿Se midió la condición de forma estándar y fiable en todos los participantes incluidos en la serie de casos? | x | | | |
| 3. ¿Se utilizaron métodos válidos para la identificación de la enfermedad en todos los participantes incluidos en la serie de casos? | x | | | |
| 4. ¿La serie de casos tuvo una inclusión consecutiva de participantes? | | | x | |
| 5. ¿La serie de casos incluyó a todos los participantes? | x | | | |
| 6. ¿Se informó claramente sobre los datos demográficos de los participantes del estudio? | x | | | |
| 7. ¿Se comunicó claramente la información clínica de los participantes? | x | | | |
| 8. ¿Se informó claramente los resultados o el seguimiento de los casos? | x | | | |
| 9. ¿Se facilitó información demográfica clara sobre el centro o centros que presentaron la solicitud? | | | x | |
| 10. ¿Fue adecuado el análisis estadístico? | | | | x |

Valoración global: x Incluir Excluir Buscar información adicional © JBI 2021

Comentarios (Incluida la razón de la exclusión)

1. Se incluyen 48 pacientes con diagnóstico de confirmación de IHF, además de establecer un seguimiento mínimo de 4 años.
2. Se establece un protocolo definido para la evaluación ecográfica y también se estandariza la hipertransaminasemia ($ALT \geq 1,5 \times$ el límite superior en ≥ 3 ocasiones)
3. El diagnóstico se basó en criterios moleculares (mutaciones en ALDOB) o enzimáticos (biopsia hepática) los cuales están validados.
4. El artículo dice que evaluaron retrospectivamente a todos los pacientes con IHF seguidos en su hospital, pero no especifica si la inclusión fue estrictamente consecutiva ni si hubo pérdidas o rechazos.
5. Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de confirmación de IHF que atendieron en su centro y cumplían mínimo los 4 años de seguimiento.
6. Están bien descritos la Edad, sexo, edad al diagnóstico, tiempo de seguimiento,

procedencia familiar, mutaciones genéticas... de todos los pacientes

7. Se detalla la clínica inicial, la aversión a los dulces y las alteraciones hepáticas antes y después del diagnóstico, aunque se centran en las alteraciones hepáticas y no expresan datos de otras complicaciones derivadas de la enfermedad.
8. El seguimiento medio es de 10,3 años y se documentan de forma clara las alteraciones hepáticas y bioquímicas.
9. Entendemos que el centro de referencia de enfermedades metabólicas de la Universidad de Nápoles Federico II será a nivel nacional, pero no se especifica el área de captación.
10. Es inevitable que en una enfermedad rara la muestra sea limitada y aunque se realizó análisis estadístico para ver la asociación entre la hipertransaminasemia y el genotipo, no se realizó análisis estadístico para ver si existe asociación entre tener IHF y presentar la sintomatología descrita.

Conclusión: La metodología del estudio es robusta para un estudio observacional retrospectivo en enfermedad rara, con criterios claros, métodos diagnósticos validados y seguimiento prolongado. El punto débil como en todos los casos es inevitablemente el número limitado de pacientes que se pueden obtener para el estudio.

**Lista de verificación de JBI para la valoración crítica de series de casos. Artículo:
'Estimation of hereditary fructose intolerance prevalence in the Chinese population'**

Revisor(a) Félix Úbeda Azuara Fecha 21/04/2025

Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, Stephenson M, Aromataris E. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. JBI Evidence Synthesis. 2020;18(10):2127-2133

| | Sí | No | Poco claro | No aplica |
|--|----|----|------------|-----------|
| 1. ¿Existían criterios claros para la inclusión en las series de casos? | x | | | |
| 2. ¿Se midió la condición de forma estándar y fiable en todos los participantes incluidos en la serie de casos? | x | | | |
| 3. ¿Se utilizaron métodos válidos para la identificación de la enfermedad en todos los participantes incluidos en la serie de casos? | x | | | |
| 4. ¿La serie de casos tuvo una inclusión consecutiva de participantes? | | x | | |
| 5. ¿La serie de casos incluyó a todos los participantes? | x | | | |
| 6. ¿Se informó claramente sobre los datos demográficos de los participantes del estudio? | x | | | |
| 7. ¿Se comunicó claramente la información clínica de los participantes? | x | | | |
| 8. ¿Se informó claramente los resultados o el seguimiento de los casos? | x | | | |
| 9. ¿Se facilitó información demográfica clara sobre el centro o centros que presentaron la solicitud? | | x | | |
| 10. ¿Fue adecuado el análisis estadístico? | | | | x |

Valoración global: x Incluir Excluir Buscar información adicional © JBI 2021

Comentarios (Incluida la razón de la exclusión)

1. Los autores incluían a todos los pacientes que cumplían con variantes clasificadas como patogénicas/probablemente patogénicas (P/LP) según ACMG e información clínica
2. Todos los pacientes tenían diagnóstico genético confirmado de IHF.
3. Emplean los criterios ACMG para la clasificación de las variantes ALDOB
4. Se extraen datos de varias series de casos por lo que la cohorte de pacientes no es consecutiva
5. Los autores incluían a todos los pacientes que cumplían con variantes clasificadas como patogénicas/probablemente patogénicas (P/LP) según ACMG, únicamente descartaban aquellos sin información sobre la mutación o sin clínica
6. Excepto en dos pacientes, en 65 se sabe incluso de qué país provienen.
7. En los 68 casos agregados se reportan proporciones por manifestación clínica, con

- denominadores variables según disponibilidad de cada publicación.
8. Se describe que con la dieta la evolución es favorable, aunque no se puede comprobar el resultado de todos los pacientes, solo de los que está descrito.
 9. Únicamente se sabe de donde provienen los tres pacientes chinos (Children's Hospital of Fudan), de los demás pacientes solo se sabe su procedencia nacional.
 10. Para asociaciones genotipo-fenotipo aplican Fisher/chi-cuadrado con corrección de Bonferroni, aunque no existe análisis estadístico para ver si existe asociación entre tener IHF y presentar la sintomatología descrita.

Conclusión: la heterogeneidad de la clínica y la falta de datos en algunos pacientes hace complicado poder extraer datos a la población general, existe un sesgo de información, aunque es una buena guía para conocer que clínica podría ser la más prevalente ya que es una cohorte de sujetos aceptable.

ANEXO 3. TABLAS DE CONTINGENCIA

Table 1: Frecuencias y porcentajes - Clínica_debut_rechazo_alimentos

| Nivel | n | % |
|-------|----|------|
| NO | 14 | 46.7 |
| SI | 16 | 53.3 |

Table 2: Frecuencias y porcentajes - Clínica_debut_hipoglucemia

| Nivel | n | % |
|-------|----|------|
| NO | 14 | 46.7 |
| SI | 16 | 53.3 |

Table 3: Frecuencias y porcentajes - Clínica_debut_vómitos

| Nivel | n | % |
|-------|----|------|
| NO | 17 | 56.7 |
| SI | 13 | 43.3 |

Table 4: Frecuencias y porcentajes - Clínica_debut_dolor_abdominal

| Nivel | n | % |
|-------|----|------|
| NO | 23 | 76.7 |
| SI | 7 | 23.3 |

Table 5: Frecuencias y porcentajes - Clínica_debut_hepatomegalia

| Nivel | n | % |
|-------|----|------|
| NO | 17 | 56.7 |
| SI | 13 | 43.3 |

Table 6: Frecuencias y porcentajes - Clínica_debut_hipertransaminasemia

| Nivel | n | % |
|-------|----|------|
| NO | 23 | 76.7 |
| SI | 7 | 23.3 |

Table 7: Frecuencias y porcentajes - Clínica_debut_patología_digestiva

| Nivel | n | % |
|-------|----|------|
| NO | 10 | 33.3 |
| SI | 20 | 66.7 |

Table 8: Frecuencias y porcentajes - Clínica_debut_fallo_madro

| Nivel | n | % |
|-------|----|------|
| NO | 26 | 86.7 |
| SI | 4 | 13.3 |

Table 9: Frecuencias y porcentajes - Clínica_debut_otros

| Nivel | n | % |
|----------------|---|-----|
| Acidosis | 1 | 3.3 |
| Diarrea | 1 | 3.3 |
| Fallo hepático | 3 | 10 |
| Glucosuria | 1 | 3.3 |
| Ictericia | 1 | 3.3 |
| Hígado graso | 3 | 10 |