

ORIGINAL

Necesidades sociosanitarias en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa en España



Elsa Izquierdo-García^{a,b,*}, Ismael Escobar-Rodríguez^a, José Manuel Moreno-Villares^c e Irene Iglesias-Peinado^d

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^b Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (AAIHF), España

^c Servicio de Pediatría, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España

^d Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido el 2 de abril de 2019; aceptado el 19 de junio de 2019

Disponible en Internet el 7 de agosto de 2019

PALABRAS CLAVE

Intolerancia hereditaria a la fructosa;
Enfermedades raras;
Satisfacción del paciente;
Calidad de vida

Resumen

Introducción: La intolerancia hereditaria a la fructosa es una enfermedad metabólica debida a una deficiencia en la aldolasa B. Nuestro objetivo es conocer las necesidades sociosanitarias del colectivo.

Metodología: Estudio observacional prospectivo en el que se difundió una encuesta de necesidades sociosanitarias a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa residentes en España.

Resultados: La mayoría disponían de diagnóstico, confirmado principalmente por análisis genético en menores y sobrecarga de fructosa en adultos, no padecían secuelas (72,34%) ni discapacidad (64%) y el 83,33% de niños tomaban medicamentos frente al 52,38% de adultos ($p < 0,05$) (2,06 medicamentos de media). La mayoría acudieron a consultas en los dos últimos años, principalmente unidades de enfermedades metabólicas (42,5%) y/o nutricionista (42,5%), aunque menos de la mitad eran atendidos en centros de referencia (mayoritariamente niños [$p < 0,05$]). El 48% estaban satisfechos con la atención sanitaria aunque se sintieron discriminados en actividades de ocio, escolares, sanitarias y/o cotidianas. Las fuentes más fiables de información fueron el médico de atención especializada (69,39%) y la asociación de pacientes (59,18%). El 54% no indicaron ningún problema en ninguna de las dimensiones de calidad de vida, aunque algunos tuvieron problemas en actividades cotidianas, dolor y ansiedad.

Conclusiones: Aunque su perfil no sea tan discapacitante como el de otras enfermedades raras, es importante conocer las necesidades del paciente con intolerancia hereditaria a la fructosa. Aunque se han reducido los tiempos en el diagnóstico, la menor atención y satisfacción sanitaria en adultos hace necesario incidir en las necesidades de esta población, siendo clave la formación e información de los profesionales sanitarios.

© 2019 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elsa.izquierdo@salud.madrid.org (E. Izquierdo-García).

KEYWORDS

Hereditary fructose intolerance;
Rare diseases;
Patient satisfaction;
Quality of life

Social and health care needs in patients with hereditary fructose intolerance in Spain**Abstract**

Introduction: Hereditary fructose intolerance is a metabolic disease due to an aldolase B deficiency. Our objective was to ascertain the social and health care needs of those with this deficiency.

Material and methods: A prospective, observational study was performed. A survey of social and health care needs was conducted to hereditary fructose intolerance patients living in Spain. *Results:* Most patients had been diagnosed, mainly by genetic analysis in children and based on fructose overload in adults. Population surveyed had no sequelae (72.34%) or disability (64%), and 83.33% of children and 52.38% of adults were taking drugs ($p < .05$) (2.06 drugs on average). Most patients had attended medical visits in the past two years, mainly in metabolic disease units (42.5%) and/or nutrition units (42.5%), but less than a half attended reference centers (mostly children [$p < 0.05$]). Although 48% were satisfied with health care, they felt discriminated in recreational activities, school, health and/or daily activities. The most reliable sources of information were the specialized care physician (69.39%) and patients' association (59.18%). Fifty-five percent reported no problem in any quality of life dimension, although some had problems in daily activities, pain, and anxiety.

Conclusions: Although hereditary fructose intolerance is less disabling than other rare diseases, it is important to know the needs of those who suffer from it. Although time to diagnosis has shortened, the poorer health care and satisfaction with it perceived in adults makes it necessary to emphasize the needs of this population, and the critical need of training and information of health care professionals.

© 2019 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) (OMIM #229600) es una enfermedad metabólica de carácter autosómico recesivo de baja prevalencia (1-9/100.000) debida a una deficiencia en la actividad de la aldolasa B, enzima clave en el metabolismo de la fructosa en hígado principalmente, pero también en intestino y corteza renal (fig. 1). En estos pacientes ante un consumo de grandes cantidades de fructosa (4-6 g/kg/día) se producen rápidamente náuseas, vómitos, sudoración, letargia, shock, deshidratación, alteración hepatorenal y/o hipoglucemia posprandial, que pueden llevar al coma e incluso a la muerte, pudiendo ocasionar secuelas neurológicas, hepáticas y renales irreversibles. Pero también tras el consumo de pequeñas cantidades de fructosa de manera continuada (por transgresiones en la dieta o falta de diagnóstico) superiores a 40 mg de fructosa/kg/día provocan dificultades en la alimentación, vómitos, hepatomegalia, edema, ascitis y fallo de medro (niños). Las alteraciones metabólicas y/o analíticas son debidas principalmente al acúmulo del sustrato de la aldolasa B, fructosa-1-fosfato, que provoca inhibición de la glucogenólisis hepática, inhibición de la gluconeogénesis, inhibición de la fosfomanosa isomerasa, inhibición parcial fructocinasa, alteraciones hepáticas, daño tubular renal o a la depleción de ATP o fósforo inorgánico, con hipofosfatemia, hipermagnesemia e hipermagnesuria, hiperuricemia, uricosuria, acidosis metabólica, etc.¹.

Tras la restricción en la dieta de todas las fuentes de fructosa la recuperación y desaparición de los signos y síntomas se producen rápidamente, llegándose a un pronóstico

excelente a largo plazo aunque algunos pacientes mantienen la esteatosis hepática, con normalización de las enzimas hepáticas, durante años. El único tratamiento actualmente disponible es la reducción en la dieta de todas las fuentes de fructosa a menos de 1-2 g de fructosa/día en adultos y menos de 20-40 mg/kg/día en niños¹. La fructosa se encuentra de manera natural en frutas y verduras, sacarosa (disacárido de fructosa y glucosa) y la miel; otros edulcorantes a evitar son la tagatosa (isómero de la fructosa que se metaboliza por la aldolasa B) y el sorbitol (y los edulcorantes que lo contengan como el maltitol, lactitol o isomaltitol) que se transforma en fructosa por la enzima sorbitol deshidrogenasa².

Conocer las necesidades sociosanitarias de pacientes con enfermedades raras (ER) o de baja prevalencia es un punto de partida para identificar y medir el impacto y la carga de estas enfermedades en afectados y familiares, instituciones sociales y sanitarias. Estudios nacionales, como los estudios ENSERio de la Federación Española de ER (FEDER)^{3,4}, reflejan la conciencia pública sobre la importancia y repercusión sociosanitaria de estas enfermedades en clínicos, investigadores y políticos⁵. En la actualidad no existe ningún estudio publicado sobre las necesidades sociosanitarias de los pacientes con IHF. El objetivo de este trabajo fue analizar estas necesidades en personas que padecen la enfermedad en España.

Material y métodos

Estudio observacional prospectivo en el que se difundió una encuesta anónima de evaluación de necesidades

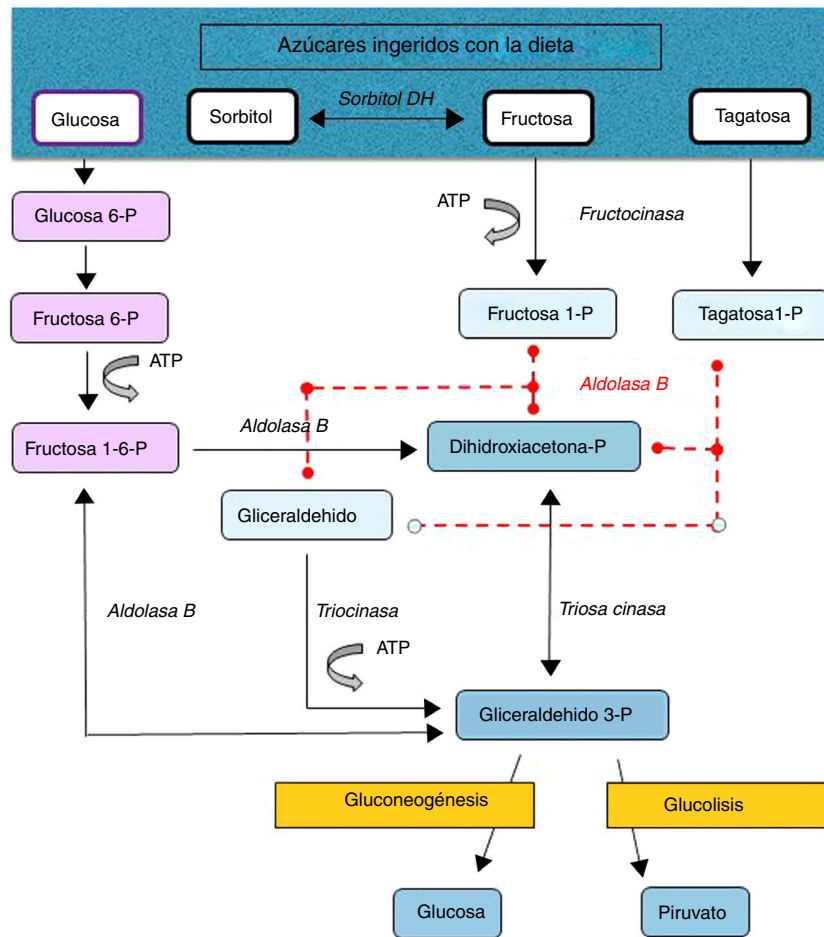


Figura 1 Metabolismo de la fructosa, sorbitol, tagatosa y glucosa en el hígado. Las líneas rojas discontinuas indican el defecto enzimático.

sociosanitarias a pacientes con IHF residentes en España (junio de 2016-febrero de 2017). La encuesta se diseñó basándose en el cuestionario del «Estudio sobre Situación de Necesidades Sociosanitarias de las personas con ER en España: Estudio ENSERio (FEDER)», realizada a una muestra de 715 afectados y familiares de ER (noviembre de 2008-enero de 2009)³. Se adaptaron las preguntas a nuestra población, respetando la estructura y semántica para mantener su validez, y se añadieron preguntas sobre la mejora de la situación actual, uso de medicamentos, fuentes de información y encuestas de calidad de vida relacionadas con la salud (CVRS) (EQ-5D-Y y EQ-5D). La encuesta final constó de 40 preguntas sobre datos sociodemográficos, diagnóstico, grado de discapacidad, atención sanitaria, gastos relacionados con la enfermedad, asociaciones de pacientes y percepción sobre la enfermedad (**Anexo 1, material suplementario**). Dicho estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Se realizó un muestreo no probabilístico intentando llegar al mayor número posible de pacientes IHF en España. La difusión del cuestionario se realizó por vía electrónica a través de la Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (AAIHF) vía email (asociacionihf@gmail.com), página web (<http://www.aaih.com/>) y

redes sociales (Facebook® y Twitter®) y a través de otras asociaciones de pacientes y médicos especialistas en enfermedades metabólicas.

Se incluyeron pacientes residentes en España con IHF diagnosticado por prueba genética, biopsia hepática, biopsia intestinal o sobrecarga de fructosa. También se incluyeron pacientes en proceso diagnóstico pero con una clara sospecha de padecer IHF por la sintomatología clínica, y se excluyeron aquellos con diagnóstico diferente a la IHF (otros errores congénitos del metabolismo o malabsorción de fructosa congénita o adquirida) y pacientes donde hubiese dudas sobre su diagnóstico al analizar los datos de la encuesta.

Las variables cualitativas se presentaron como número absoluto y porcentaje y las cuantitativas como media y desviación estándar (DE) y/o mediana (Md) y rango intercuartílico (RIQ) en caso de asimetría. Se utilizó el test de chi cuadrado o el test exacto de Fisher para la comparación de variables cualitativas y t de Student o pruebas no paramétricas en caso de no normalidad para variables cuantitativas. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo. Para determinar correlaciones entre dos variables se utilizó el estadístico R de Pearsons, rho (ρ) de Spearman o Tau (τ) de Kendall. Para el análisis se utilizó el programa SPSS 20.0.

Resultados

Se cumplimentaron 72 encuestas. Se excluyeron aquellas prácticamente incompletas o duplicadas, residencia fuera de España o con diagnóstico diferente a la IHF. Se aceptaron 50 cuestionarios, siendo mayoritariamente mujeres ($n=34/49$; 69,39%), mayores de 16 años que contestaron a la encuesta por sus propios medios ($n=26/50$; 52%) con una edad media de 22,92 (15,04) años [Md=23; RIQ=27] y nacionalidad española ($n=49/50$; 98%). Para afectados menores de 16 años ($n=24/50$; 48%) se contestó a través de un familiar. Los encuestados procedían de 11 comunidades autónomas, principalmente Galicia ($n=10/50$; 20%), Andalucía ($n=7/50$; 14%), Comunidad de Madrid ($n=7/50$; 14%) y País Vasco ($n=6/50$; 12%). El 42% ($n=21/50$) indicó que algún otro miembro de su familia está afectado de IHF, principalmente hermanos ($n=18/21$; 85,71%).

La mayoría indicó que dispone de diagnóstico (confirmado [$n=40/50$; 80%] y no confirmado aún [$n=6/50$; 12%]). Todos los menores tenían diagnóstico, principalmente por análisis genético (segunda en frecuencia en adultos [$p < 0,001$], detrás de la sobrecarga de fructosa). El comienzo de los síntomas se produce en la edad infantil desde el consumo de las primeras frutas, la mayoría lo obtuvo antes de los 3 años desde el inicio de los primeros síntomas (67,39%) aunque existe una correlación positiva entre la edad y el diagnóstico más tardío ($\tau=0,365$ y $p=0,001$) ya que la mayoría de los menores lo obtuvo más tempranamente (antes del año en el 58,33%) que los adultos (tabla 1). Los encuestados consideraron que las consecuencias debidas al retraso diagnóstico o por no disponer de él fueron principalmente «no recibir ningún apoyo ni tratamiento» ($n=15/34$; 44,12%) y el agravamiento de la enfermedad ($n=13/34$; 38,23%), aunque un 29,41% ($n=10/34$) indicaron no padecer consecuencias debidas a este retraso o lo desconoce. La mayoría no padecían secuelas ($n=34/47$; 72,34%) y no poseían el grado de discapacidad ni lo habían solicitado ($n=32/50$; 64%).

El 44% de los encuestados indicaron que reciben el tratamiento que precisan para su enfermedad ($n=22/50$)

aunque casi un cuarto no precisaron ninguno ($n=12/50$; 24%), prestado principalmente por el médico de atención especializada de la sanidad pública ($n=27/32$; 84,37%), seguidos muy de lejos por especialistas privados ($n=8/32$; 25%) o médicos de atención primaria (AP) públicos ($n=7/32$; 21,87%). Fueron principalmente tratamientos continuos de larga duración o permanentes ($n=22/28$; 78,57%). La mayoría indicaron tomar algún medicamento ($n=31/45$; 68,89%; media por paciente de 2,06 [0,85]; Md=2, RIQ=2), siendo mayor el consumo en niños ($n=20/24$; 83,33%) que en adultos ($n=11/21$; 52,38%) ($p < 0,05$). Los medicamentos que consumían mayoritariamente fueron multivitamínicos, vitamina C, glucosa y/o ácido fólico (fig. 2). La mayoría no ha tenido dificultad en su acceso ($n=25/31$; 80,64%), aunque se han manifestado inquietudes relativas a su no financiación y las dificultades y/o demoras en los visados de inspección. Un 31,11% ($n=14/45$) indicaron no tomar ningún medicamento y ningún encuestado utilizaba productos sanitarios para la IHF.

La mayoría de los pacientes han acudido a alguna consulta en los dos últimos años debido a la IHF ($n=40/50$; 80%), principalmente a unidades de enfermedades metabólicas ($n=17/40$; 42,5%), dietista o nutricionista ($n=17/40$; 42,5%), endocrinología ($n=15/40$; 37,5%), hepatología ($n=13/40$; 32,5%), gastroenterología ($n=12/40$; 30%), alergología ($n=11/40$; 27,5%), genética ($n=10/40$; 25%) o pediatría general ($n=10/40$; 25%). Los pacientes que no acudieron a consultas o no contestaron son todos adultos. Menos de la mitad ($n=18/40$; 45%) fueron atendidos en centros de referencia públicos, siendo mayoritaria su visita en niños ($n=14/24$; 58,33%) ya que solo un cuarto de los adultos que acuden a consultas fueron atendidos en estas unidades ($p < 0,05$). La mayoría de los afectados no han estado hospitalizados en los últimos 2 años debido a la IHF ($n=40/50$; 80%) ni se han tenido que desplazar fuera de su provincia ($n=34/50$; 68%). El 84% indicaron haberse realizado pruebas médicas en los dos últimos años, destacando los análisis biológicos o bioquímicos ($n=39/42$; 92,86%), ecografías ($n=34/42$; 80,95%) y en menor medida otras pruebas de imagen ($n=12/42$; 28,57%).

Tabla 1 Método diagnóstico y tiempo hasta el diagnóstico desde el inicio de los primeros síntomas en IHF

Método de diagnóstico	Total	Adulto (≥ 16 años)	Niño (< 16 años)	p
Análisis genético	28 (60,87%)	8 (36,36%)	20 (83,33%)	0,001
Sobrecarga fructosa	14 (30,43%)	9 (40,91%)	5 (20,83%)	> 0,05
Biopsia hepática	10 (21,74%)	7 (31,82%)	3 (12,50%)	> 0,05
Sintomatología	4 (8,70%)	3 (13,64%)	1 (4,17%)	> 0,05
Biopsia intestinal	1 (2,17%)	1 (4,54%)	0 (0,0%)	> 0,05
Otros método	1 (2,17%)	0 (0,0%)	1 (4,17%)	> 0,05
No sabe/no contesta	1 (2,17%)	1 (4,54%)	0 (0,0%)	> 0,05
Tiempo hasta el diagnóstico	Total	Adulto (≥ 16 años)	Niño (< 16 años)	p
< 6 meses	9 (19,56%)	1 (4,54%)	8 (33,33%)	< 0,05
6 meses-1 año	11 (23,91%)	5 (22,73%)	6 (25,0%)	> 0,05
1-3 años	11 (23,91%)	2 (9,09%)	9 (37,5%)	< 0,05
4-9 años	7 (15,22%)	6 (27,27%)	1 (4,17%)	< 0,05
> 10 años	8 (17,39%)	8 (36,36%)	0 (0,0%)	0,001
Total encuestados	46 (100%)	22 (100%)	24 (100%)	-

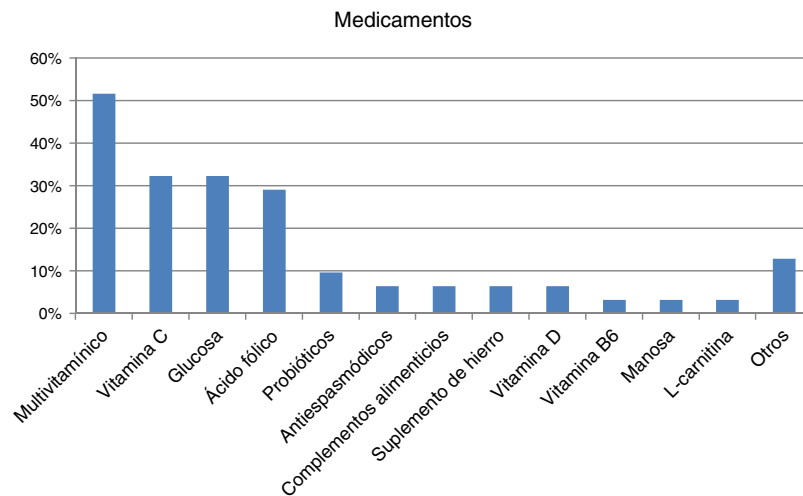


Figura 2 Relación de medicamentos consumidos.

De manera general, menos de la mitad de los encuestados ($n=24/50$; 48%) estaban satisfechos con la atención sanitaria recibida (62,5% en menores de 16 años $n=15/24$ frente al 34,61% en adultos $n=9/26$ [$p > 0,05$]), aunque la mayoría indicaron una falta de conocimientos de los profesionales sanitarios sobre la enfermedad ($n=36/50$; 72%). Las causas de insatisfacción se han relacionado principalmente con la falta de conocimientos sobre la composición de los medicamentos, errores o retrasos en el diagnóstico, falta de información de los alimentos aptos o contraindicados o confusión con otras patologías.

Según la valoración subjetiva de los encuestados, el porcentaje de los ingresos del núcleo familiar que han destinado a gastos relacionados con la atención a la enfermedad eran en su mayoría menores del 20% del ingreso anual (38% menos del 10% $n=19/50$ y 22% entre un 10-20% $n=11/50$). Los gastos fueron para la compra de alimentos dietéticos o específicos para IHF ($n=38/42$; 90,48%), medicamentos ($n=30/42$; 71,43%) y atención sanitaria ($n=18/42$; 42,86%).

Más de la mitad de los encuestados ($n=28/50$; 56%) pertenecían a la asociación de pacientes específica de la enfermedad (AAIHF), el 75% de los menores ($n=18/24$) y únicamente el 38,46% de los adultos ($n=10/26$) ($p < 0,05$). La mayoría estaban satisfechos con los servicios y actividades que ofrece ($n=25/28$; 89,29%).

La mayoría de los encuestados se han sentido discriminados por motivo de la enfermedad alguna vez, a menudo o continuamente ($n=39/50$; 78%). Independientemente de la frecuencia de la discriminación fue principalmente en ámbitos de ocio o culturales ($n=31/40$; 77,5%), escolares ($n=22/40$; 55%), sanitarios ($n=19/40$; 47,5%) y/o cotidianos ($n=19/40$; 47,5%). Entre otros aspectos, una mejor atención sanitaria mejoraría la situación actual de muchos adultos ($n=16/26$; 61,54%) aunque menos en niños ($n=8/24$; 33,33%) ($p < 0,05$) (fig. 3).

Las fuentes más fiables de información sobre temas relacionados con la enfermedad fueron el médico de atención especializada (AE) ($n=34/49$; 69,39%) y la asociación de pacientes ($n=29/49$; 59,18%) y en menor medida Internet ($n=19/49$; 38,78%) o el nutricionista ($n=18/49$; 36,73%); el farmacéutico y el médico de AP fueron una fuente fiable

únicamente en el 8,16% de los encuestados ($n=4/49$), las redes sociales o el personal de enfermería fueron un porcentaje aún menor ($n=2/49$; 4,08% y $n=1/49$; 2,04% respectivamente). Los adultos consideraron menos fiable al médico de AE que el grupo de menores (56% [$n=14/25$] frente 83,33% [$n=20/24$] respectivamente [$p < 0,05$]).

Con respecto a la CVRS el 54% de los encuestados ($n=27/50$) no indicaron ningún problema en ninguna de las dimensiones. La mayoría no tuvieron problemas de movilidad ni de cuidado personal. Sí indicaron algunos problemas en las actividades cotidianas y en la percepción de dolor o malestar, donde incluso un 11,54% de los adultos indicaron dolor o malestar de manera intensa. En cuanto a la ansiedad o depresión el 41,67% de los niños y el 23,08% de los adultos lo sintieron moderadamente y en ambos grupos un pequeño porcentaje indicaron una mayor intensidad. El resultado de salud global según la escala visual analógica (EVA) (escala de 0 a 100) fue de 74,84 (18,86) (Md = 80 y RIQ = 20), mayor en menores de edad con un valor de 81,33 (13,06) (Md = 80 y RIQ = 15) que en adultos con un valor de 68,85 (21,51) (Md = 70 y RIQ = 40) ($p < 0,05$) (tabla 2). La correlación entre la edad y valor de EVA no fue estadísticamente significativa ($\rho = -0,265$; $p = 0,063$). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y la calidad de vida, pero sí entre los pacientes cuyo diagnóstico se confirmó antes de los 3 años de la aparición de los primeros síntomas (79,10 [16,47]; [Md = 80 y RIQ = 20]) o después (67,67 [19,07]; [Md = 70 y RIQ = 35]). Debido a que la escala EQ-5D-Y está validada en niños de 8 a 18 años, al eliminar del análisis los 10 niños menores de 8 años, el valor de EVA en este grupo fue de 81,07 (13,61) (Md = 80 y RIQ = 20) siendo la correlación entre el EVA y la edad no estadísticamente significativa ($\rho = -0,234$; $p = 0,146$) y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el diagnóstico confirmado antes y después de los 3 años.

Discusión

El perfil de la población con IHF de nuestro estudio es semejante al de otras ER en España (ENSERio

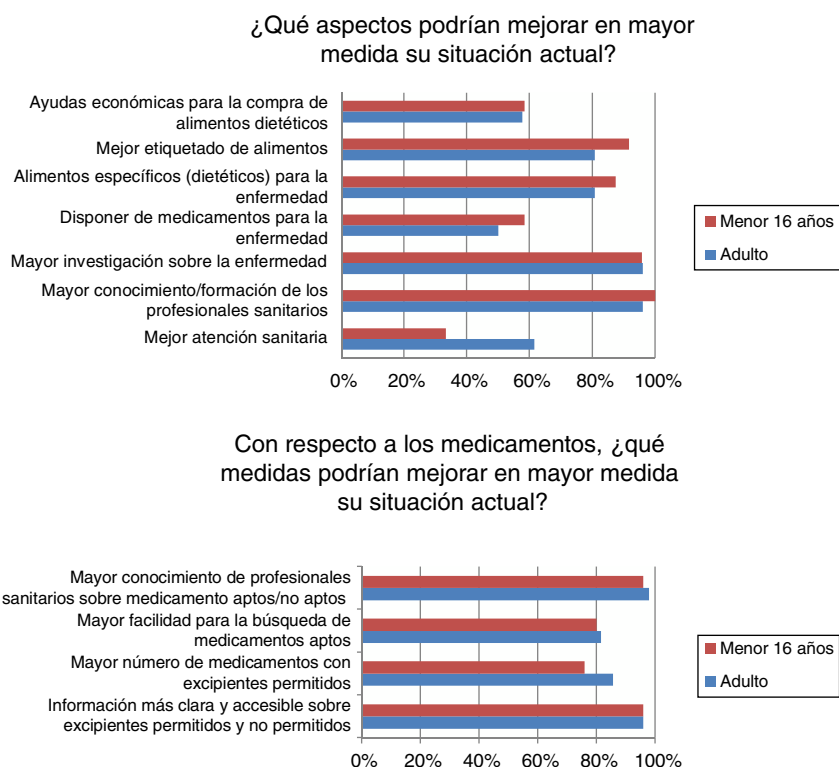


Figura 3 Aspectos para la mejora de la situación actual de los afectados.

Tabla 2 Resultados de la encuesta de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) EQ-5D-Y (niños y adolescentes) y EQ-5D (adultos)

Encuesta CVRS	Niño o adolescente (< 18 años)	Adulto (≥ 18 años)	p
Movilidad			
No tengo problemas	24 (100,0%)	25 (96,15%)	> 0,05
Tengo algunos problemas	0 (0,0%)	1 (3,85%)	> 0,05
Tengo muchos problemas	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Cuidado personal			
No tengo problemas	24 (100,0%)	26 (100,0%)	-
Tengo algunos problemas	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Tengo muchos problemas	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Actividades cotidianas			
No tengo problemas	19 (79,17%)	19 (73,08%)	> 0,05
Tengo algunos problemas	5 (20,83%)	7 (26,92%)	> 0,05
Tengo muchos problemas	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Dolor/malestar			
No tengo dolor ni malestar	18 (75,0%)	14 (53,85%)	> 0,05
Tengo moderado dolor o malestar	6 (25,0%)	9 (34,61%)	> 0,05
Tengo mucho dolor o malestar	0 (0,0%)	3 (11,54%)	> 0,05
Ansiedad/depresión			
No estoy ansioso ni deprimido	13 (54,17%)	17 (65,38%)	> 0,05
Estoy moderadamente ansioso o deprimido	10 (41,67%)	6 (23,08%)	> 0,05
Estoy muy ansioso o deprimido	1 (4,17%)	3 (11,54%)	> 0,05
Escala EVA	Media (DE)	Media (DE)	
	81,33 (13,06)	68,85 (21,51)	< 0,05
Total encuestados	24	26	-

2016-2017)⁴ con respecto a su perfil sociodemográfico. Además el diagnóstico también es mayoritario antes de los 3 años desde la aparición de los primeros síntomas, aunque el diagnóstico en los primeros 6 meses es superior en el estudio ENSERio que en nuestra población posiblemente por el deterioro físico y/o intelectual que se produce rápidamente en algunas ER y la poca especificidad de los síntomas en la IHF. Por otro lado, los pacientes con ER sufren más ingresos hospitalarios y poseen el certificado de discapacidad en mayor medida que los afectados IHF (81,23% frente a 4%), dato incluso menor al de la población general (7,26%)⁶. El diagnóstico de IHF con sobrecarga de fructosa es el método diagnóstico más frecuente en adultos, aunque está en desuso por su peligrosidad y poca especificidad. El incremento de las pruebas diagnósticas de malabsorción de fructosa con el test de hidrógeno espirado tras administración de fructosa oral, puede generar problemas graves en pacientes IHF no diagnosticados. La determinación de la actividad enzimática de la aldolasa B (biopsia hepática o intestinal) es una prueba invasiva frecuente en décadas pasadas por lo que actualmente la prueba genética es el método diagnóstico mayoritario. El no recibir apoyo ni tratamiento y/o el agravamiento de la enfermedad debidas al retraso diagnóstico son problemas en la mayoría de los pacientes IHF, al igual que en otras ER⁴.

Las enfermedades metabólicas, incluida la IHF, pueden ser causa de fallo hepático agudo en niños menores de 24 meses⁷. Aunque en nuestro estudio la mayoría indican no padecer secuelas, la esteatosis se da en más del 50% de los pacientes IHF y la hepatomegalia además en casi el 20%⁸, incluso se han descrito casos de adenomatosis hepáticas, aunque se desconoce la causa⁹. También se ha correlacionado la IHF con diabetes mellitus tipo 2¹⁰ o celiacía¹¹, aunque no ha quedado recogido en la encuesta ya que muchos pacientes no lo consideraron relacionado. Además, se han descrito casos aislados de alteraciones neurológicas por intoxicaciones agudas o mala adhesión a la dieta^{1,12}, en la muestra estudiada únicamente tres encuestados indicaron tener alguna discapacidad y solamente uno tomaba antiepilépticos.

Aunque casi la mitad de los encuestados estaban satisfechos con la atención sanitaria, la satisfacción es superior en los menores, que son los que más utilizan estos recursos. En general, los pacientes que acuden a unidades de metabólicas tienen altos grados de satisfacción con el sistema sanitario considerando la atención buena o muy buena¹³. Los afectados y familiares consideran que una mejora en la atención sanitaria y el mayor conocimiento y/o formación de los profesionales sanitarios son aspectos que mejoraría su situación. La aparición del «paciente experto», debido al asociacionismo y el empoderamiento de los pacientes, ha cambiado su actitud ante los profesionales y ante el sistema sanitario haciendo que los profesionales deban adaptarse¹⁴. Los estudios sobre necesidades de formación de los profesionales sanitarios en ER son principalmente en AP, donde se considera más importante incidir en necesidades informativas que en necesidades formativas¹⁵, ya que los profesionales obtienen la información de Internet, sociedades científicas, revistas y/o asociaciones¹⁶. En esta línea van encaminadas las acciones de la AAIHF con material educativo escrito informativo sobre medicamentos y excipientes

orientado al profesional sanitario que atiende al paciente con IHF (fig. 4). Además los pacientes IHF consideran como fuente más fiable de información sobre la enfermedad al médico de AE (mayor en los menores de 16 años que son los que más acuden a consultas especializadas), la poca asiduidad de los pacientes IHF a centros de AP o farmacias y la poca formación específica pueden ser motivos de la menor fiabilidad del farmacéutico, médico de AP o personal de enfermería.

No existe un tratamiento para suplir el déficit enzimático en la IHF, pero es necesario el uso de suplementos vitamínicos, vitamina C o ácido fólico debido a su consumo deficiente por la restricción en la dieta de frutas y verduras. Aunque la mayoría no ha tenido dificultad en su acceso, se quejan de su no financiación (ya que son suplementos alimenticios) o las demoras en el visado de inspección (por ejemplo: papelillos o cápsulas de vitamina C), al igual que en otras ER⁴ o enfermedades metabólicas donde existen dificultades y escasa disponibilidad de productos de alimentación específicos y fármacos (por ejemplo por la necesidad de fórmulas magistrales)¹³. El porcentaje de uso de medicamentos o suplementos es superior en niños que en adultos, debido a que son suplementos que no mejoran la evolución ni el pronóstico de la enfermedad o que no son prescritos debido a la falta de atención sanitaria en muchos de los adultos. Aun así, existe un número elevado de consultas a la AAIHF relacionadas con medicamentos y/o edulcorantes, siendo la tercera causa de consulta detrás de la dieta y consultas generales sobre la asociación¹⁷. Además, a pesar de la obligatoriedad legal de alertas en prospecto y ficha técnica cuando el medicamento contiene excipientes no aptos en IHF (fructosa, sacarosa, azúcar invertido, sorbitol, maltitol, lactitol e isomaltitol)¹⁸, se han detectado errores graves en fichas técnicas donde se indicaba como jarabe de glucosa, excipiente permitido en IHF, al jarabe de fructosa o maltitol (jarabe de glucosa hidrogenado), ambos contraindicados en esta enfermedad¹⁹.

El ámbito de ocio y cultural es un entorno frecuente de discriminación en IHF, no tanto en otras ER donde es mayoritario el ámbito cotidiano debido a la mayor discapacidad⁴. Los motivos de discriminación son la falta de comidas adaptadas (restaurantes, colegios, campamentos, etc.) o que no se tome en serio la enfermedad por falta de información, incremento de otras intolerancias más benignas o modas alimentarias. Que estos azúcares o polialcoholes no estén incluidos en la legislación alimentaria sobre sustancias capaces de producir intolerancias alimentarias (ya que está orientada únicamente a alérgenos)²⁰, hace difícil que se pueda ofrecer una información adecuada en etiquetado, restaurantes o comedores escolares, además no es obligatorio indicar en el etiquetado la composición de aditivos (aromas, saborizantes, colorantes, etc.) que se pueden añadir en grandes cantidades y pueden tener como soporte grandes cantidades de azúcares. Todo esto refuerza el concepto del paciente experto que, con información precisa y fiable, debe autogestionar su alimentación de forma proactiva. Las necesidades de los pacientes IHF se asemejan a las demandas de los celíacos como un mejor etiquetado, ayudas económicas directas, beneficios fiscales y mayor oferta de productos aptos en restaurantes²¹.

En la población general el 80% de los adultos no tienen ningún problemas de salud²². En la IHF tienen peor estado de

RECOMENDACIONES:

- **Confirmar la lista completa de excipientes de cada medicamento antes de su administración:** Todos los excipientes aparecen obligatoriamente en ficha técnica y prospecto. Consultar con el farmacéutico o en el:

Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA:
<https://www.aemps.gob.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>

- Evitar todos aquellos contraindicados.

- Aquellos en los que la cantidad de sacarosa, fructosa o sorbitol que contiene es baja, valorar individualmente el riesgo/beneficio y las alternativas disponibles en el mercado. Su tolerancia dependerá de las características individuales del paciente, de la cantidad de fructosa/sorbitol liberada y/o absorbida y de la pureza, cantidad del excipiente que contenga el medicamento y la gravedad de la situación clínica del paciente. Evitarlos siempre que haya alternativas.

Nota: Esta guía es informativa para facilitar la toma de decisiones. En ningún caso sustituirá a la información de ficha técnica, legislación o a las recomendaciones actuales para pacientes con IHF. Los autores no se hacen responsables del mal uso que se pueda hacer de ella.

Bibliografía:

- Edulcorantes en pacientes con IHF. Acta Pediatr Esp. 2014;72:15-23
- Jarabes de medicamentos: errores en ficha técnica con posibles consecuencias en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. An Pediatría. 2017.
- Excipients in the labeling and package leaflet of medicinal products for human use. EMA/CHMP/302620/2017, Octubre 2017.
- Normas de identidad y pureza de los edulcorantes utilizados en los productos alimenticios. Real Decreto 299/2009 de 6 de marzo. BOE, nº 68 (20-3-2009).
- Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA).
- European Food Safety Authority (EFSA).
- Food and Drug Administration (FDA).

INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL SANITARIO:
MEDICAMENTOS EN INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA (IHF)
O FRUCTOSEMIA HEREDITARIA

- ¿Qué es la IHF?** Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, debida a una deficiencia en la actividad enzimática de la Aldolasa B, enzima encargada de metabolizar la fructosa en hígado principalmente (en menor medida en riñón e intestino).
- Sintomatología:**
 - **Intoxicación aguda** (ingesta de grandes cantidades de fructosa: 4-6 g/kg/día): aparición rápida y violenta de dolor abdominal, vómitos, somnolencia, shock, disfunción hepática severa y disfunción renal, con o sin hipoglucemia.
 - **Intoxicación crónica** (exposición prolongada de cantidades menores de fructosa: ≤ 1-2 g/kg/día): dificultades en la alimentación, vómitos ocasionales pero recurrentes, hepatomegalia, edema y/o ascitis y fallo de medro.
- Tratamiento:** Eliminación de la dieta de todas las fuentes de fructosa, sacarosa, sorbitol y tagatosa. La ingestión diaria de fructosa no debe superar los 20-40 mg/kg/día en niños, aunque no existe acuerdo sobre la cantidad de fructosa que se considera segura ni sobre la liberalización de la dieta en los niños mayores y adolescentes.
- Medicamentos:** Existen varios excipientes que pueden tener o generar fructosa. De muchos de ellos se desconoce su metabolismo exacto o la cantidad que aportan de fructosa o sorbitol, por lo que hay controversia con sus recomendaciones en pacientes con IHF. Estos excipientes pueden estar presentes en **jarabes**, comprimidos y cápsulas, y en presentaciones intravenosas (**inmunoglobulinas**, anticuerpos monoclonales, factores de crecimiento, vacunas, antibióticos/antifúngicos, etc.)

<http://www.aaihf.com/>
 asociacionihf@gmail.com



Excipientes a **ADMINISTRAR CON PRECAUCIÓN** dependiendo de la tolerancia individual, pureza, cantidad presente en el medicamento (liberan cantidades variables de fructosa/sorbitol) y situación clínica. Valorar riesgo/beneficio individualmente. **Evitarlos siempre que haya alternativas:**

Excipientes PERMITIDOS en pacientes con IHF:	Excipientes CONTRAINDICADOS* en pacientes con IHF:
Acesulfamo, alitamo, aspartamo	Azúcar de coco
Ciclamato	Azúcar invertido
Eritritol	Fructosa
Glucosa, dextrinomaltoza (azúcar de maíz)	Jarabe de maíz alto en fructosa
Jarabe de glucosa* (sirope de maíz)	Sacarosa** oral
Glucósidos de esteviol	Sirope de ágave
Neohesperidina-dihidrochalcona	Sirope de arce
Sacarina	Sorbitol o jarabe de sorbitol
Sucralosa**	Sucromalt
Taumatina	Tagatosa
Xilitol (azúcar de abedul)	

*Se desconoce biodisponibilidad de estos excipientes por vía subcutánea o intramuscular.

** Sacarosa intravenosa: 70-90% de la dosis infundida se elimina inalterada en orina como disacárido (variabilidad interindividual). No hay datos de uso en pacientes IHF.

*Precaución: puede contener fructosa. Se han detectado errores en fichas técnicas donde indicaban jarabe de glucosa y era jarabe de fructosa o maltitol. Confirmar con el laboratorio.
 ** Precaución: puede contener pequeñas cantidades de sacarosa. Se obtiene a partir de la sacarosa (pureza ≥ 98%)

- Otros excipientes:
- **Aromas y saborizantes:** pueden contener azúcares en su composición. Si contienen excipientes de "declaración obligatoria" (fructosa, sacarosa, azúcar invertido, sorbitol, maltitol, lactitol o isomaltitol) deben indicarlo en prospecto. Recomendable consultarlo con el laboratorio.
- **Polisorbatos (Tween), estéres de sorbitol (Span) o estéres de sacarosa:** Son esteres de sorbitol o sacarosa que pueden liberar algo de sorbitol. Se han descrito casos de síntomas típicos de intoxicación en pacientes con IHF (Tween). Usar con precaución.
- **Polidextrosa:** Molécula formada por polisacáridos de glucosa y pequeñas cantidades de sorbitol (10%), aunque prácticamente no se metaboliza en el tracto gastrointestinal. Usar con precaución.

Excipiente	Metabolismo	Comentarios
Inulina, oligofructosa, fructo-oligosacáridos	Polisacárido de fructosa. No se degrada por las enzimas digestivas. A pH ácido (estómago) podrían liberarse pequeñas cantidades de fructosa (8% en 2 horas).	Además los productos comerciales pueden contener fructosa libre (1,3%) y sacarosa (3,4%)
Isomaltitol	Mezcla de sorbitol (<6%), manitol (<3%), maltitol, y glucosa-manitol. Sus disacáridos se hidrolizan un 10%. El sorbitol liberado se absorbe parcialmente ¹ .	
Jarabe de maltitol.	Mezcla de sorbitol, maltitol y polisacáridos hidrogenado. Se hidroliza un 40-50%. El sorbitol liberado se absorbe parcialmente ¹ .	
Lactitol	Disacárido de Galactosa-sorbitol. Se hidroliza un 2% y el sorbitol liberado se absorbe parcialmente ¹ .	Contraíndico como laxante (un sobre aporta 10 gramos de lactitol)
Maltitol	Disacárido de Glucosa-sorbitol. Se hidroliza un 40% y el sorbitol liberado se absorbe parcialmente ¹ .	
Manitol	Se obtiene por la hidrogenación de la fructosa. Se absorbe un 25-65%. Se desconoce su metabolismo: 7-10% se oxida en hígado, se desconoce si a fructosa o a otros metabolitos.	Oral: utilizar con precaución. Intravenoso: NO SE RECOMIENDA debido a la gran cantidad de manitol que se infunde y las dudas sobre su metabolismo.

¹ Los datos de absorción están basados en datos de insulíemia y glucemia, la cantidad de glucosa liberada se absorbe rápida y totalmente, no así la de sorbitol que es absorbido parcialmente (alrededor del 25%). Se desconoce exactamente la cantidad de sorbitol que pueden aportar.

Figura 4 Material informativo de la Asociación de Afectado por IHF (AAIHF) sobre medicamentos y excipientes en IHF para profesionales sanitarios.

salud y además padecen más ansiedad y/o depresión y dificultades en las actividades cotidianas, aunque sufren menos problemas de movilidad y cuidado personal que la población general, ocurriendo lo mismo en la población infantil (EVA 87,40 [10,55] con KIDSCREEN-10²³ frente 81,15 [14,16] entre 8-14 años con EQ-5L-Y). Las herramientas para medir la CVRS en niños se deben usar con precaución, existen versiones proxy validadas a partir de los 6 años²⁴, pero no estaban disponibles de manera gratuita durante el estudio.

El uso de encuestas online y difusión en redes sociales, es un método sencillo que permite contactar con el mayor número posible de afectados, imprescindible en

enfermedades con baja prevalencia y alta dispersión geográfica²⁵. A pesar de ello una de las limitaciones del estudio es el tamaño muestral conseguido a pesar de la difusión entre médicos, asociaciones y redes sociales. Se desconoce el número de casos reales de IHF en nuestro país, una prevalencia de 1-9/100.000²⁶ (censo de 46.449.874 habitantes en julio de 2016 según el Instituto Nacional de Estadística), daría lugar a una prevalencia teórica de 464-4.180 casos, dato muy superior a los casos recogidos por las unidades de metabólicas o la asociación de pacientes, por lo que a pesar de no haber conseguido un tamaño muestral adecuado (muestra de 172-255 encuestados para un margen de error

del 5%, supuestos de máxima heterogeneidad y un nivel de confianza del 90%) es una muestra que puede ser representativa de los pacientes IHF de España. Otras causas pueden deberse al infradiagnóstico (dieta de exclusión de fructosa por instinto debido a su aversión característica al dulce), falta de asiduidad a médicos especializados, muertes por intoxicaciones agudas o secuelas (no existen datos de muertes publicados en España aunque la retirada de las soluciones de fructosa no se produjo hasta 2002²⁷), no participación en asociaciones de pacientes, no utilización de Internet, etc.

En conclusión, las necesidades sociosanitarias de los pacientes IHF, en algunos aspectos, no se ven representadas en otros estudios de ER, y su perfil podría asemejarse más al de otras enfermedades metabólicas y/o intolerancias alimentarias. Aunque su perfil no es tan discapacitante, tienen problemas que no tiene la población general, principalmente en el ámbito de ocio. La dificultad para realizar una dieta de exclusión adecuada y correcta, podrían provocar complicaciones que pueden generar morbilidades y costes sanitarios asociados. Aunque se han reducido los tiempos en el diagnóstico en los últimos años, la menor atención y satisfacción sanitaria en adultos hace necesario incidir en sus necesidades, siendo clave la formación e información de todos los profesionales sanitarios y de la sociedad.

Autoría/colaboradores

Todas las personas firmantes participaron en el análisis y la interpretación de los resultados, así como en la redacción del manuscrito hasta aprobar su versión final. E. Izquierdo-García, responsable del estudio, concibió el diseño, la metodología de recogida de datos y el análisis, y elaboró el borrador del manuscrito. I. Escobar-Rodríguez, J.M. Manuel Moreno-Villares e I. Iglesias-Peinado participaron en el diseño del estudio y en el análisis e interpretación de los datos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a los pacientes, asociaciones de pacientes y unidades de metabólicas la colaboración en este estudio.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.endinu.2019.06.005](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.06.005)

Bibliografía

- Ruiz Pons M. Errores congénitos del metabolismo de la fructosa. En: Sanjurjo P, Beldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3.ª ed. Maja-dahonda: Ergon; 2010. p. 411–22.
- Izquierdo-García E, Moreno-Villares JM, León-Sanz M. Edulcorantes en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. *Acta Pediátrica Esp*. 2014;72:15–23.
- Díaz E, Huete A. Estudio sobre Situación de Necesidades Sociosanitarias de las Personas con Enfermedades Raras en España. Estudio ENSERio. Madrid: Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER); 2009.
- Solves Almela JA, Arcos Urrutia JM, Páramo Rodríguez L, Sánchez Castillo S, Rius Sanchis I. Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las Personas con Enfermedades Raras en España: estudio ENSERio, datos 2016-2017. Madrid: FEDER-CREER; 2018.
- Schieppati A, Henter J-I, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008;371:2039–41, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60872-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60872-7)
- Subdirección general de planificación, ordenación y evaluación. Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO). Base estatal de datos de personas con valoración del grado de discapacidad (Informe a 31/12/2016) [Internet]. 2018 [consultado 21 Dic 2018]. Disponible en: http://www.imserso.es/imserso_01/documentacion/estadisticas/bd_estatal_pcd/index.htm.
- Dias Costa F, Moinho R, Ferreira S, Garcia P, Diogo L, Gonçalves I, et al. Fallo hepático aguda asociado a enfermedades metabólicas hereditarias en niños pequeños. *An Pediatr*. 2018;88:69–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.02.012>
- 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. *Clin Nutr*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.019> [Publicación electrónica].
- Pérez-Carreras M, Ibarrola de Andrés C, Muñoz Codoceo C, López Martínez C, Martín Algibez A. Esteatohepatitis no alcohólica y adenomatosis hepática: ¿asociación casual o causal? *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2018;110:204–6.
- Desai JR, Hyde CL, Kabadi S, St Louis M, Bonato V, Katrina Loomis A, et al. Utilization of positive and negative controls to examine comorbid associations in observational database studies. *Med Care*. 2017;55:244–51, <http://dx.doi.org/10.1097/MLR.0000000000000640>
- Ciacci C, Gennarelli D, Esposito G, Tortora R, Salvatore F, Sacchetti L. Hereditary fructose intolerance and celiac disease: a novel genetic association. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2006;4:635–8.
- Maitre A, Maw A, Ramaswami U, Morley SL. Relapsing acute axonal neuropathy in hereditary fructose intolerance. *Pediatr Neurol*. 2016;64:92–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.06.021>
- Tejada-Ortigosa EM, Flores-Rojas K, Moreno-Quintana L, Muñoz-Villanueva MC, Pérez-Navero JL, Gil-Campos M. Necesidades sanitarias y socioeducativas de niños con enfermedades raras de tipo metabólico y sus familias: estudio cualitativo en un hospital de tercer nivel. *An Pediatr Barc Spain*. 2003 2019;90:42–50.
- Avellaneda A, Izquierdo M, Torrent-Farnell J, Ramon JR. Enfermedades raras: enfermedades crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30:177–90.
- Avellaneda Fernández A, Izquierdo Martínez M, Luengo Gómez S, Arenas Martín J, Ramón JR. Necesidades de formación en enfermedades raras para atención primaria. *Aten Primaria*. 2017;49:345–8.
- Avellaneda Fernández A, Pérez Martín A, Pombo Allés G, Gutiérrez Delgado E, Izquierdo Martínez M. Percepción de las enfermedades raras por el médico de atención primaria. *Semergen*. 2012;38:421–31.
- Izquierdo García E, Escobar Rodríguez I, Moreno Villares JM, Iglesias Peinado I. Pharmacist as a qualified advisor in patients

- associations with rare diseases: experience in hereditary fructose intolerance. *Eur J Clin Pharm.* 2018;20:282–3.
18. España. Circular número 1/2018, actualización de la información sobre excipientes en la información de medicamentos. [Internet] Dirección General de Farmacia y productos Sanitarios [consultado 1 Dic 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2018/docs/circular_1-2018-actualizacion-excipientes-medicamentos.pdf.
 19. Izquierdo-García E, Escobar Rodríguez I, Moreno-Villares JM, Iglesias Peinado I. Jarabes de medicamentos: errores en ficha técnica con posibles consecuencias en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. *An Pediatr.* 2017;87:351–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.02.004>
 20. Unión Europea. Reglamento (UE) N.º 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2011, sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y por el que se modifican los Reglamentos (CE) N.º 1924/2006 y (CE) N.º 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se derogan la Directiva 87/250/CEE de la Comisión, la Directiva 90/496/CEE del Consejo, la Directiva 1999/10/CE de la Comisión, la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 2002/67/CE, y 2008/5/CE de la Comisión, y el Reglamento (CE) N.º 608/2004 de la Comisión. *Diario Oficial de la Unión Europea*, N.º 304, (22/11/2011).
 21. Defensor del pueblo. La situación de las personas con enfermedad celíaca en España. [Internet]. Madrid: Defensor del pueblo; 2017 [consultado 16 Abr 2018]. Disponible en: https://www.defensordelpueblo.es/wp-content/uploads/2017/04/Celiaquia_2017-1.pdf.
 22. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud. España 2011/12. Calidad de vida relacionada con la salud en adultos: EQ-5D-5L. Serie Informes monográficos no 3 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [consultado 22 Sep 2018]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/informesMonograficos/CVRS_adultos_EQ_5D_5L.pdf.
 23. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Nota técnica: Encuesta nacional de salud. España 2017. Principales resultados. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018 [consultado 22 Sep 2018]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE2017_notatecnica.pdf.
 24. Gusi N, Perez-Sousa MA, Gozalo-Delgado M, Olivares PR. Validez y fiabilidad de la versión proxy del EQ-5D-Y en español. *An Pediatr.* 2014;81:212–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.11.028>
 25. Davies W. Insights into rare diseases from social media surveys. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:151.
 26. Orphanet. Informes periódicos N° 1: Prevalencia de las enfermedades raras. Datos bibliográficos. [Internet]. [consultado 4 May 2018]. Disponible en: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia.de.las.enfermedades.raras.por_orden.alfabetico.pdf.
 27. Moreno Álvarez P, Madurga Sanz M. Soluciones parenterales de fructosa o sorbitol y riesgo en intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF). *Farm Hosp.* 2002;26:313–4.