



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Intolerancias alimentarias: la
intolerancia a la fructosa**

Autor: Alba Cabezuelo Marín

Fecha: junio 2019

Tutor: D^a María de Cortes Sánchez-Mata

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
3. OBJETIVOS.....	4
4. METODOLOGÍA.....	4
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	4
5.1 MALABSORCIÓN DE FRUCTOSA.....	4
5.1.1 Epidemiología	4
5.1.2 Etiología.....	4
5.1.3 Fisiopatología.....	6
5.2 ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA	7
5.2.1 Fructosuria esencial.....	7
5.2.2 Deficiencia de fructosa-1,6-bifosfastasa.....	7
5.2.3 Intolerancia hereditaria a la fructosa.....	7
5.2.3.1 Epidemiología.....	7
5.2.3.2 Etiología.....	8
5.2.3.3 Fisiopatología.....	8
5.3 DIAGNÓSTICO DE LA INTOLERANCIA A LA FRUCTOSA.....	9
5.3.1 Malabsorción de fructosa.....	9
5.3.2 Fructosuria esencial.....	10
5.3.3 Deficiencia de 1,6-fructosa-bifosfastasa.....	10
5.3.4 Intolerancia hereditaria a la fructosa.....	10
5.4 TRATAMIENTO DE INTOLERANCIA A LA FRUCTOSA.....	11
5.4.1 Malabsorción de fructosa.....	11
5.4.2 Fructosuria esencial.....	15
5.4.3 Deficiencia de 1,6-fructosa-bifosfatasa.....	15
5.4.4 Intolerancia hereditaria a la fructosa.....	15
5.5 INFORMACIÓN SOBRE PRESENCIA DE FRUCTOSA EN ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS.....	18
5.5.1 Etiquetado de alimentos.....	18
5.5.2 La fructosa como excipiente en los medicamentos.....	19
6. CONCLUSIONES	19
7. BIBLIOGRAFÍA	20

1. RESUMEN

La fructosa es un monosacárido presente en gran cantidad de alimentos de forma natural y añadida. Existe un porcentaje de la población incierto que no puede absorber de forma eficiente la fructosa, lo que da lugar a una malabsorción y a la aparición de sintomatología (molestias gastrointestinales). Otra parte de la población presenta mutaciones en enzimas implicadas en el metabolismo de la fructosa, desembocando en fructosuria esencial, intolerancia hereditaria a la fructosa o deficiencia de fructosa-1,6-bifosfatasa cuando se afectan la fructoquinasa, aldolasa B y fructosa-1,6-bifosfatasa respectivamente. Los métodos de diagnóstico varían dependiendo de la enfermedad, y se basan fundamentalmente en el test de hidrógeno espirado, diagnósticos moleculares y determinaciones enzimáticas. Todas, a excepción de la fructosuria esencial, coinciden en un tratamiento dietético, con restricción de las fuentes de fructosa.

Palabras clave: “fructosa”, “déficits enzimáticos”, “malabsorción”, “etiquetado”, “excipientes”.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La fructosa es una hexosa que puede encontrarse de forma natural en alimentos como las frutas, verduras, miel, y de forma añadida en multitud de alimentos y bebidas, incluidos aquellos denominados diet o light. También se presenta en ingredientes como el jarabe de maíz alto en fructosa (HFCS), utilizado como edulcorante (Riveros, 2014). Puede estar en forma libre como fructosa, en forma de disacárido como sacarosa, o formando una cadena de fructosas con una glucosa terminal como los fructanos (Barret & Gibson, 2007). Existen diferentes tipos de fructanos, que se clasifican según su grado de polimerización, presencia de ramificaciones, tipo de enlace entre las unidades de fructosa y posición del residuo de fructosa (Fernández-Bañares, 2009): inulinas (grado de polimerización = 10), fructooligosacáridos (grado de polimerización 2-10) y oligofructosas (grado de polimerización < 10) (Barret & Gibson, 2007).

El consumo excesivo de fructosa está asociado a la aparición de hígado graso, insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2 (Riveros, 2014). La fructosa después de ser procesada se transforma en glucosa, lactato y VLDL-TG, y es liberada a la circulación sistémica. Con el paso del tiempo, estas sustancias producen deposición de grasa intrahepática, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hiperuricemia e hipertensión (Tran, 2017). Además, una ingesta elevada de fructosa puede llegar a desencadenar síntomas como distensión abdominal, diarrea y meteorismo, que son síntomas vinculados a la malabsorción de fructosa (Riveros, 2014).

Su absorción tiene lugar a través de la membrana apical del enterocito, en el epitelio intestinal, mediante difusión pasiva por el transportador de glucosa 5 (GLUT5) (Riveros, 2014). GLUT5 es un transportador de fructosa de alta afinidad y baja capacidad, dependiente del gradiente de concentración e independiente de glucosa (Biesiekierski, 2014), que se encarga de transportar la fructosa a la sangre desde el lumen. Tiene mayor presencia en la zona proximal (duodeno y yeyuno proximal), y los factores que regulan su expresión génica son nutricionales, hormonales y circadianos. La expresión va aumentando con la edad y con la ingesta de fructosa. Otro transportador implicado es GLUT2, que también es capaz de transportar de forma activa glucosa y galactosa. Presenta baja afinidad (Riveros, 2014), gran capacidad y es dependiente de glucosa. Se localiza principalmente en la membrana basolateral, pero hay también una vía apical. Su activación e inserción tiene lugar cuando el co-transportador SGLT1 (Na⁺/glucosa) transporta glucosa (Biesiekierski, 2014). Por lo tanto, GLUT2 se encarga de transportar la fructosa en la membrana basolateral. Después, mediante GLUT2 la fructosa llega hasta el hígado (Riveros, 2014), riñón e intestino delgado donde será metabolizada (Avellaneda et al., 2014), siendo el hígado la ruta principal. Se ha sugerido que existen otras vías reguladoras, como son GLUT8, GLUT7-GLUT12. Estas intervienen en la absorción de fructosa al permitir el almacenamiento de considerables cantidades de esta (Biesiekierski, 2014).

En el metabolismo, la fructoquinasa (KHK) se encarga de convertir la fructosa en fructosa-1-fosfato al catalizar la transferencia de un grupo fosfato del ATP. La fructosa-1-fosfato a su vez es fragmentada por la aldolasa B en dos triosas fosfato, dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído (Riveros, 2014). El gliceraldehído tiene que transformarse en gliceraldehído-3-fosfato, para que pueda pasar a las rutas glucolítica y gluconeogénica junto con la dihidroxiacetona fosfato. La enzima encargada de catalizar esta reacción es la triosa kinasa, que transfiere un fosfato procedente del ATP al gliceraldehído. Todo ello conforma la vía de la fructosa-1-fosfato (Steinmann et al., 2006). Existe otra vía en tejido muscular y adiposo denominada vía de la fructosa-6-fosfato. En esta ruta, la enzima hexoquinasa cataliza la fosforilación de la fructosa y da lugar a fructosa-6-fosfato al transferir el fosfato desde el ATP (Steinmann et al., 2006). Por otro lado, existe una enzima denominada fructosa-1,6-bifosfatasa

que se encuentra en la vía gluconeogénica y que se encarga de transformar la fructosa-1,6-bifosfato en fructosa-6-fosfato (Steinmann et al., 2006).

Las alteraciones en el metabolismo de la fructosa están ocasionadas por defectos en las enzimas metabólicas fructoquinasa (fructosuria esencial), aldolasa B (intolerancia hereditaria a la fructosa) y fructosa-1,6-bifosfatasa (Steinmann et al., 2006), y se consideran intolerancias alimentarias de causa enzimática.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es: profundizar sobre el conocimiento de la intolerancia a la fructosa.

Este objetivo principal se desglosa en los siguientes objetivos secundarios:

- Clasificar los diferentes tipos de intolerancia a la fructosa, su etiología y prevalencia
- Conocer las diferentes técnicas de diagnóstico que existen para cada uno de ellos
- Indagar sobre los tratamientos posibles
- Revisar la legislación existente sobre el etiquetado de los alimentos y los ingredientes y excipientes empleados en alimentación y farmacia, en relación con la fructosa

4. METODOLOGÍA

En esta memoria se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica empleando libros científicos, artículos científicos y páginas web de organismos oficiales, y utilizando buscadores de bases de datos científicas como “Google Académico”, “PubMed”, “SciELO” y “Dialnet”. Se ha decidido usar un rango de fechas que va desde el año 2000 hasta el 2019, y las palabras clave empleadas han sido “fructosa”, “déficits enzimáticos”, “malabsorción”, “etiquetado”, “excipientes”.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 MALABSORCIÓN DE FRUCTOSA

5.1.1 Epidemiología

No se tienen datos precisos de la prevalencia real de malabsorción de fructosa (Fedewa & Rao, 2013). La Agencia sanitaria Costa del Sol, organización pública sanitaria perteneciente a la Junta de Andalucía, llevó a cabo un estudio descriptivo con carácter retrospectivo en el año 2015 y estimó una prevalencia entre el 40% y 60%, porcentaje que coincide con otros estudios y que se cree que subestima el valor real, debido a que la malabsorción de fructosa provoca una serie de síntomas generales que pueden asociarse a otras patologías y por tanto puede estar infradiagnosticada (Hinojosa-Guadix et al., 2017). Se tienen datos de que la prevalencia va disminuyendo con la edad, por lo que el mayor porcentaje de afectados se encuentra en la población infantil. Esto se debe a que presentan una baja expresión y actividad del transportador GLUT5, actividad que comienza a aumentar después de la etapa de destete (Douard & Ferraris, 2012). No hay consenso en si existe diferencia entre hombres y mujeres (Gibson et al., 2006; Hinojosa-Guadix et al., 2017). Por otro lado, la mayoría de los autores coincide en que la prevalencia es semejante entre individuos sanos e individuos con algún trastorno funcional del intestino (Latulippe & Skoog, 2011; Fernández-Bañares et al., 2009; Biesiekierski, 2014; Barrett & Gibson, 2007).

5.1.2 Etiología

La causa de la malabsorción de fructosa en adultos aún no ha sido esclarecida. La principal hipótesis habla de una expresión y/o activación menor de los transportadores de fructosa GLUT5 y GLUT2, pero no se asocia a mutaciones ninguno de los dos (Biesiekierski, 2014).

Los factores que alteran la expresión del transportador GLUT5 e inducen la expresión del gen que lo codifica, y por tanto promueven la captación de fructosa son la ingesta de fructosa y sacarosa y la diabetes. En cuanto al transportador GLUT2, los factores que alteran su inserción en la membrana apical promoviendo la captación de fructosa son: una dieta de alto índice glucémico (ya que la glucosa estimula vías de transporte adicionales para la absorción de fructosa en el intestino delgado), la ingesta de galactosa, sacarosa, fructosa y metformina, la diabetes y el péptido similar al glucagón 2. En cambio, los glucocorticoides, la inhibición de la entrada de calcio celular y el estrés alteran también la inserción de este transportador, pero en este caso inhibiendo la absorción de fructosa. Otros factores que promueven la captación de fructosa, pero cuyo mecanismo no está definido son la co-ingestión de aminoácidos y los corticosteroides, tanto tópicos como sistémicos. El factor alfa de necrosis tumoral por su parte disminuye la absorción de fructosa. Esta relación entre inflamación y capacidad de absorción se estableció mediante un estudio realizado en ratas (Gibson et al., 2006). Por otro lado, el sorbitol ejerce un efecto negativo en la absorción de fructosa. Esto es debido a que el sorbitol puede transformarse en fructosa, lo que conlleva el bloqueo del transportador GLUT5 (Canani et al., 2016). Su administración junto con fructosa origina un aumento en la sintomatología (Barret & Gibson, 2007).

Por otro lado, algunos estudios no han encontrado diferencias significativas en la capacidad de absorber fructosa entre pacientes con trastornos funcionales gastrointestinales y pacientes control. Se ha sugerido que podrían existir proteínas complementarias al transportador GLUT5, o mecanismos extras para el transporte de fructosa que consisten en un sistema de transporte de glucosa transepitelial, debido a que la absorción de fructosa se encuentra favorecida por la ingesta concomitante de glucosa (Biesiekierski, 2014). También se ha sugerido la posibilidad de que intervengan otros transportadores como el GLUT8, pero se necesitan más estudios (Fedewa & Rao, 2013).

La fructosa es sustrato para las bacterias situadas en el lumen del intestino delgado distal, de modo que cuando se encuentra en esta localización puede desencadenar un incremento en el número de bacterias. Además, la posibilidad de que las bacterias puedan transformar la fructosa en fructanos puede provocar una mayor adherencia de estas en el intestino delgado, y con ello un sobrecrecimiento. Para reducir la malabsorción de fructosa y el sobrecrecimiento bacteriano, se propuso el uso de antibióticos y la realización de una dieta que disminuya los sustratos bacterianos, aunque no se sabe si ambos consiguen un efecto aditivo (Barret & Gibson, 2007).

Por su parte, los fructanos son oligo o polisacáridos constituidos por unidades de fructosa con una glucosa terminal. A los fructanos tipo inulina y galactooligosacáridos se les considera como principales prebióticos, por lo que tienen un efecto positivo en el organismo al ser fermentados por determinadas especies de bacterias e incrementar su número, lo que conduce a un beneficio para la salud de la persona: promueven el crecimiento de bifidobacterias, bacteroides y lactobacilos y la producción de ácidos grasos de cadena corta como el butirato (Wilson & Whelan, 2017). Estos ácidos grasos son capaces de proveer de sustrato energético al epitelio colónico y modificar el pH del contenido colónico. Además, el efecto prebiótico consigue un aumento de la absorción del calcio, lo que repercute positivamente en el recambio óseo, perfil lipídico y glucemia en ayunas (Gibson et al., 2006). Sin embargo, los fructanos también ejercen un efecto osmótico en el intestino, y además son fermentados por las bacterias rápidamente, debido a que el ser humano no dispone de las enzimas necesarias para hidrolizar los enlaces glucosídicos. Se estima que solo de un 5 a un 15% de los fructanos son absorbidos. Estos carbohidratos se incluyen dentro del grupo denominado FODMAP, designación que se le atribuye a los carbohidratos de cadena corta que son altamente osmóticos y cuya absorción en

el intestino delgado es mala. Además del efecto prebiótico, pueden desencadenar síntomas gastrointestinales a través de un mecanismo inmunitario, distensión abdominal o por su acción directa. La gravedad de sus efectos varía de una persona a otra. Entre los carbohidratos que forman parte de este grupo se encuentran los monosacáridos, las inulinas, los oligosacáridos, los disacáridos y los polioles, entre otros (Fedewa & Rao, 2013).

Se considera que la absorción máxima de fructosa por parte del cuerpo humano es de 25g/día, por lo tanto una ingesta mayor daría como resultado una malabsorción. La ingesta de fructosa en países occidentales suele ser mayor al valor máximo propuesto (Hinojosa-Guadix et al., 2017). Además, se cree que es la sensibilidad del intestino a los cambios luminales producidos por la malabsorción lo que diferencia a los pacientes sintomáticos y asintomáticos, ya que los pacientes sintomáticos presentan una mayor asiduidad de los síntomas de inducción que los asintomáticos. Todo ello lleva a pensar que la malabsorción no es un fenómeno anómalo (Gibson et al., 2006).

5.1.3 Fisiopatología

La sintomatología que puede desencadenar la malabsorción de fructosa depende de varios factores, como son: cantidad y calidad de los hidratos de carbono que se ingieren, la naturaleza de las comidas y el tiempo de consumo, la tasa de vaciamiento gástrico, el efecto que ejerce la carga osmótica en el intestino delgado, la motilidad intestinal, la capacidad metabólica que presenta la microflora bacteriana colónica y la capacidad de compensación del colon para reabsorber ácidos grasos de cadena corta y agua (Fernández-Bañares et al., 2009). Si existe hipersensibilidad visceral, la fructosa que no se haya podido absorber ocasionará los síntomas (Barret & Gibson, 2007).

La fructosa que no se ha podido absorber será fermentada por las bacterias en el colon. Estas bacterias la descompondrán en ácidos grasos de cadena corta, CO₃, CH₄, ácido láctico y H₂, lo que dará lugar a la producción de gas (Ledochowski et al., 2001) y con ello a síntomas como distensión abdominal, flatulencias, dolor, náuseas y diarrea. Como se dijo previamente, los FODMAP ejercen un efecto osmótico en el colon, que consiste en la atracción de mayor cantidad de agua en el intestino, lo que puede ocasionar también hinchazón y diarrea (Fedewa & Rao, 2013). También pueden provocar síntomas debido a su lenta absorción (Biesiekierski, 2014).

Ledochowski et al. (2001) llevaron a cabo un estudio donde establecieron una relación entre la malabsorción de fructosa y la depresión en mujeres. Se obtuvieron datos de concentraciones séricas de triptófano menores en las mujeres que presentaban malabsorción de fructosa que en aquellas que no la padecían. La fructosa reacciona con el L-triptófano a través de una reacción de Maillard y puede originar un complejo que disminuye la calidad del triptófano y su metabolismo, lo que podría repercutir en las concentraciones de serotonina, y ello a su vez en la aparición de síntomas de depresión. Esta es una de las hipótesis que se baraja. Las relaciones causales que se sugirieron en el estudio no pudieron ser corroboradas.

En el año 2018, Enko et al. realizaron un estudio en el que no se obtuvieron valores de triptófano significativos que pudieran relacionarse con signos de depresión, aunque proponen desarrollar más estudios con el fin de obtener más datos.

5.2 ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

5.2.1 Fructosuria esencial

Se trata de una enfermedad no rara, asintomática e inofensiva, y que presenta un carácter autosómico recesivo. Su frecuencia en homocigotos se estimó de 1:130.000 en población europea, pero es un trastorno que está infradiagnosticado debido a su naturaleza benigna (Steinmann et al., 2006).

Está ocasionado por la deficiencia en la enzima fructoquinasa, debido a dos mutaciones en el gen KHK, localizado en el cromosoma 2p23.3-23.2: G40R y A43T. La isoforma C es la que resulta afectada en esta enfermedad, y se encuentra situada en hígado, riñón e intestino delgado en adultos (Steinmann et al., 2006). Los niveles de fructosa en orina y sangre permanecen en valores prácticamente normales, y aumentan tras una alta ingesta de fructosa o sacarosa, provocando en los individuos que padecen de este trastorno malestar y dolor abdominal (Avellaneda et al., 2014). En orina se excreta en torno a un 10-20% de fructosa o sacarosa, mientras que en sujetos normales el porcentaje se encuentra en un 1-2%. Los individuos heterocigotos excretan niveles similares a los sujetos normales (Tran, 2017). El resto de fructosa se metaboliza a través de una vía alternativa, donde una hexoquinasa da lugar a fructosa-6-fosfato en tejido adiposo y músculo (Steinmann et al., 2006). Con el paso del tiempo, surge una aversión por los alimentos dulces (Avellaneda et al., 2014).

5.2.2 Deficiencia de fructosa-1,6-bifosfatasa

También se trata de un trastorno autosómico recesivo, que aparece con una frecuencia de 1-9/100.000 en población europea (Tran, 2017). Consiste en una deficiencia de fructosa-1,6-bifosfatasa (FBPasa), cuyo gen se encuentra localizado en el cromosoma 9q22.2-q22.3. Se han descrito hasta 22 mutaciones, entre ellas intercambios de un nucleótido, pequeñas deleciones e inserciones, y deleciones gruesas (Steinmann et al., 2006). La falta de esta enzima imposibilita la formación endógena de glucosa a partir de los precursores gluconeogénicos, como son el lactato, glicerol, aminoácidos gluconeogénicos (como la alanina) y fructosa dietética, dando lugar a su acumulación. La sintomatología suele disminuir con la edad, exceptuando el embarazo, ya que se puede producir una descompensación catabólica por un incremento en las necesidades de glucosa. Otros factores desencadenantes además de la edad son la fiebre, diarrea y el ayuno prolongado (Tran, 2017). La ingesta de una gran cantidad de fructosa también puede ser un factor desencadenante. En la mitad de los neonatos se produce en los primeros días hiperventilación, debido a la hipoglucemia y acidosis láctica (por la acumulación de lactato), irritabilidad, somnolencia, coma, episodios apnéicos, disnea, taquicardia, hipotonía muscular y hepatopatía moderada. La cetosis puede ser moderada o no manifestarse, debido a que el piruvato puede desviarse hacia la formación de citrato, lo que causa que en último lugar el acilCoA no entre en las mitocondrias y disminuya la cetogénesis.

Los niños con este tipo de deficiencia toleran mayor ingesta de fructosa que aquellos que padecen de intolerancia hereditaria a la fructosa, debido a que la fructosa-1P aún puede transformarse en lactato (Steinmann et al., 2006). La hipoglicemia puede desembocar en retraso mental, pero aquellos con esta deficiencia tendrán un desarrollo intelectual y crecimiento normal si consiguen superar las crisis (Cornejo & Raimann B, 2004).

5.2.3 Intolerancia hereditaria a la fructosa

5.2.3.1 Epidemiología

Se trata de un trastorno autosómico recesivo con una prevalencia estimada de 1:20.000 recién nacidos en Europa y está causado por la deficiencia de la enzima aldolasa B. La prevalencia parece ser la misma en ambos sexos, y podría variar según la etnia (Parente et al., 2018). La

aldolasa B se expresa principalmente en hígado, corteza renal e intestino delgado, mientras que las aldolasas A y C se sitúan mayormente en músculo y cerebro (Steinmann et al., 2006). Sin embargo, la actividad que presentan ambas en el hígado es suficiente para mantener la glucólisis y gluconeogénesis cuando los pacientes no ingieren fructosa (Wong, 2005).

El gen de la enzima aldolasa B (fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa) está situado en el cromosoma 9 (9q31.1) y contiene 9 exones. Hasta la fecha, se han descrito 60 mutaciones en el gen, que consisten en 29 mutaciones con sentido o sin sentido, 9 mutaciones en el sitio de empalme, 15 deleciones y una mutación reguladora en el promotor. Las mutaciones más comunes se basan en un cambio de la guanina 448 por una citosina (exón 5), un cambio de la citosina 524 por una adenina (exón 5) y un cambio de la citosina 1005 por una guanina (exón 9; causante del 8% de las intolerancias hereditarias a la fructosa). Estas mutaciones ocurren en regiones codificantes del gen y provocan modificaciones dañinas: dan lugar a un péptido truncado, cambios en el plegamiento, ruptura del sitio de unión al sustrato y deterioro de la capacidad para ajustar los tetrámeros que constituyen el enzima (Morales-Alvarez et al., 2019).

Las mutaciones que afectan a la población europea en un 95% de los casos son tres: A149P, A174D y N334K (Cornejo & Raimann B, 2004). En un estudio realizado por Sánchez-Gutiérrez et al. (2002) en población española, se encontraron dos mutaciones nuevas. Estas consisten una transversión de la citosina 4271 a guanina en el exón 6, lo que provoca el cambio de una prolina con un residuo de arginina en la posición 184 de la enzima aldolasa B (P184R); y una transición de la guanina 1133 a alanina en el exón 3, lo que produce la eliminación de 12 nucleótidos de mRNA de la enzima y conduce de esta forma a una reducción de la presencia de mRNA en el hígado. Todo ello conlleva una eliminación de los residuos 104-107 de la aldolasa B (V104_K107del).

5.2.3.2 Etiología

La aldolasa B (fructosa 1,6-bisfosfato aldolasa) es la segunda enzima de la vía de la fructosa, encargada de romper la fructosa-1-fosfato en dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído, y transformar las triosas fosfato en glucosa y lactato. En los pacientes que padecen de intolerancia hereditaria a la fructosa existe deficiencia de esta enzima, lo que provoca la inhibición de la gluconeogénesis y glucogenólisis, con la consecuente falta de glucosa y la manifestación de hipoglucemia. Además, la fructosa-1-fosfato secuestra el fosfato inorgánico, lo que impide la regeneración de ATP. Esto conduce a un aumento del ácido úrico y otros trastornos, como son la inhibición de la síntesis de proteínas y lesiones estructurales, lo que desencadena un fallo hepático y renal. También se ha encontrado que el exceso de fructosa-1-fosfato inhibe a la enzima fosfomanosa isomerasa y produce de esta forma un defecto de glicosilación de la proteína transferrina sérica. Como ya se ha comentado anteriormente, existe actividad residual de las isoformas A (principalmente) y C, por lo que en estado de ayuno la gluconeogénesis y glucólisis no están afectadas (Steinmann et al., 2006).

5.2.3.3 Fisiopatología

Las personas que padecen de intolerancia hereditaria a la fructosa (bebés, niños y adultos), manifiestan los síntomas cuando ingieren alimentos con fructosa. Por tanto, los bebés que toman leche materna no manifestarán los síntomas hasta la etapa del destete, o si reemplazan la leche por fórmulas infantiles que contengan fructosa o sacarosa. A menor edad y mayor ingesta de fructosa, más intensa es la manifestación. La sintomatología general consiste en molestias gastrointestinales, náuseas, vómitos, falta de descanso, palidez, sudoración, temblores, letargo, apatía, coma y convulsiones (Steinmann et al., 2006). La fructosa-1P es osmóticamente activa, y su acumulación es lo que da lugar a las molestias gastrointestinales. Por otro lado, el déficit

de fosfato y agotamiento del ATP desencadenan hipofosfatemia, hiperuricemia e hiperlactatemia (Parente et al., 2018). La enfermedad puede avanzar a hepatomegalia, ictericia, tendencia al sangrado, edema, ascitis y disfunción de los túbulos renales proximales. También se produce incremento de la bilirrubina en sangre, metionina y tirosina, con acidosis tubular que conduce a aminoaciduria e hipocalcemia. La acidosis metabólica se produce por pérdida de lactato y bicarbonato renal, y la hiperuricemia por inhibición de la enzima ADA (adenosín desaminasa). Como ya se dijo anteriormente, una de las principales manifestaciones es la hipoglucemia (Wong, 2005). Los niños pueden sufrir retraso en el crecimiento y desarrollar una aversión hacia los alimentos dulces (Avellaneda et al., 2014).

En los sujetos sanos también pueden llegar a desencadenarse estos síntomas si se les administra de forma intravenosa fructosa. Sin embargo, estos trastornos son menos duraderos que en los que padecen la enfermedad (Tran, 2017).

5.3 DIAGNÓSTICO DE LA INTOLERANCIA A LA FRUCTOSA

5.3.1 Malabsorción de fructosa

Para el diagnóstico de la malabsorción de fructosa, se utiliza el test de hidrógeno espirado (THE). Se trata de una técnica sencilla y de bajo coste, que se basa en la producción de hidrógeno por parte de las bacterias intestinales al degradar los hidratos de carbono (Riveros, 2014). El paciente debe ingerir una carga oral de fructosa medida en gramos, disuelta en una cantidad definida de agua. La carga oral puede variar desde los 15g hasta los 50g. A mayor concentración de fructosa, mayor grado de malabsorción. La dosis de 25g se estima que es la más próxima a la ingesta diaria real de fructosa. En cuanto a la población pediátrica, se sugiere una dosis de 1g/kg (Fernández-Bañares, 2009).

Aunque existen diferencias de opinión entre los diferentes expertos, se puede considerar que, si se obtienen valores mayores a 20 ppm de hidrógeno en el aire espirado, se da por positiva la prueba (Riveros, 2014). Gibson et al. (2007), consideraron que un valor de H₂ superior a 10ppm también era significativo. Aparte del test de hidrógeno, se debería realizar también una prueba de aliento de metano porque hay pacientes que producen mayor cantidad de metano que de hidrógeno (Latulippe, 2011). En este caso, la prueba se considera positiva cuando se obtiene un valor de metano superior a 10ppm de CH₄, o un valor de H₂ y CH₄ superior a 15ppm (Fedewa, 2014).

La fructosa no se suele consumir aislada, por lo tanto para aproximarse más a la ingesta real se debería realizar una prueba utilizando fructosa y sorbitol. Cuando ambas sustancias se consumen de forma conjunta, la absorción puede llegar a ser más limitada que si ambas se consumieran de forma individual (Fernández-Bañares, 2009).

El problema de este test, según Latulippe (2011) es que presenta una serie de limitaciones, como son:

- Falta de consenso sobre los valores de ppm de H₂ y CH₄ a partir de los cuales se considera malabsorción.
- Posible obtención de falsos positivos, debido a que la fructosa que se usa para la prueba se administra en bolo, aislada y en cantidades que no se asemejan a la ingesta real.
- Necesidad de realizar mayores pruebas de metano, ya que no está ampliamente extendida y se puede obtener un incremento en el número de falsos negativos en aquellos pacientes con malabsorción que produzcan más metano que hidrógeno.
- Existencia de una gran variedad de test, dependiendo del tipo de protocolo que se utilice, la carga oral o los azúcares que se empleen.

-Falta de recogida de los datos de ingesta de fructosa previa intervención.

-Bajas correlaciones entre un test positivo y la aparición de síntomas. A esta circunstancia se le suma el hecho de que cada estudio considera que existe malabsorción en diferentes situaciones: para algunos autores hay malabsorción cuando existen valores significativos de H₂ aunque no haya síntomas, mientras que otros opinan todo lo contrario. Otros autores consideran que, si aparecen síntomas que no son normales como diarrea o hinchazón, aunque la prueba de H₂ o CH₄ no muestre valores significativos existe malabsorción. Los síntomas aparecen porque los pacientes presentan un tránsito acelerado de fructosa no absorbida que es además altamente osmótica, lo que además conduce a una producción de gas menor. Otros pacientes, sin embargo, pueden presentar un tránsito más lento y por lo tanto los síntomas pueden aparecer tardíamente (Fedewa, 2014).

5.3.2 Fructosuria esencial

Las técnicas que se utilizan para su detección son la cromatografía en capa fina (búsqueda de fructosa en orina) y la cuantificación enzimática. Su detección es irregular, ya que la fructosuria depende de la ingesta de fructosa y sacarosa (Steinmann et al., 2006).

5.3.3 Deficiencia de 1,6-fructosa-bifosfatasa

La primera prueba que debe realizarse es un análisis molecular en ADN de leucocitos. Si no se halla una mutación, el siguiente estudio que se lleva a cabo es la determinación de la actividad enzimática en una biopsia de hígado. Una actividad residual varía entre 0-30% de la actividad normal, lo que es indicativo de heterogeneidad genética en este tipo de deficiencia. Los leucocitos también pueden ser utilizados para el diagnóstico, aunque un resultado negativo en la prueba no descarta el trastorno. No se puede medir la actividad en cultivo de fibroblastos, células amnióticas ni vellosidades coriónicas porque no presentan actividad FBPasa (Steinmann et al., 2006).

En las pruebas de laboratorio se refleja acidemia láctica que da lugar a acidosis severa, hipoglucemia y cetonuria. En el análisis de orina, se pueden detectar metabolitos clave como glicerol (sus niveles pueden aumentar en el periodo de hipoglucemia), glicerol-3-fosfato (valioso en el diagnóstico) y gliceraldehído 3-fosfoglicerato (Avellaneda et al., 2014).

5.3.4 Intolerancia hereditaria a la fructosa

En la intolerancia hereditaria a la fructosa, se pueden encontrar en orina altos niveles de fructosa, bicarbonato potásico, glucosa, proteínas, lactato y fósforo. En sangre, los niveles de casi todos estos compuestos se encuentran disminuidos, al igual que los factores de coagulación. En cambio, existe un aumento de fructosa, uratos, magnesio, lactato, ASAT (aspartato aminotransferasa), ALAT (alanina transferasa), bilirrubina, además de aminoacidemia y poiquilocitosis (Avellaneda et al., 2014).

La confirmación del diagnóstico debe llevarse a cabo por análisis molecular del gen aldolasa B en el ADN de leucocitos periféricos (Steinmann et al., 2006). Las mutaciones que más afectan a la población europea son A149P, A174D (alelos mutantes) y N334K (cola del terminal carboxilo) (Wong, 2005).

Si no puede ser confirmada la enfermedad a través del análisis molecular, se puede realizar una determinación enzimática en una muestra de hígado. La capacidad de la aldolasa B para fraccionar la fructosa 1-fosfato se encuentra en un rango comprendido entre 1,82 y 3,40 UI/g, mientras que en la intolerancia hereditaria a la fructosa se reduce de un 0 a un 0,36 UI/g. En el caso de que el sustrato sea la fructosa-1,6-bifosfato, la capacidad de la aldolasa B para

descomponerla está entre 2.07-3.79 UI/g en una persona sana, mientras que en un paciente con intolerancia los valores se encuentran en 0,13-0,82 (Avellaneda et al., 2014).

Otra prueba muy usada es el test de tolerancia a la fructosa intravenosa. En pacientes que padecen la enfermedad, se produce una disminución de glucosa y fosfato, mientras que en personas sanas existe un aumento de glucosa, sin variaciones o variaciones mínimas en el fosfato. Esta prueba presenta el riesgo de hipoglucemia, por lo que debe ser monitorizada. No debe administrarse fructosa oral porque podría desencadenar efectos perjudiciales en el paciente (Steinmann et al., 2006). Por otro lado, la cromatografía en capa fina para la identificación de fructosa urinaria sería una opción mejor que la reducción de sustancias en orina al ser más específico, pero solo está disponible en laboratorios de referencia (Parente et al., 2018).

En niños, se sospecha de intolerancia hereditaria a la fructosa cuando aparecen síntomas como vómitos, diarrea o distensión abdominal sin una causa que los justifique. La sospecha se acentúa cuando existen episodios de hipoglucemia postprandial (Parente et al., 2018).

Como la enfermedad presenta síntomas y signos inespecíficos, se debe llevar a cabo un diagnóstico diferencial con: tirosinemia, galactosemia, trastornos de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Wilson, hepatitis, tumores hepáticos, infecciones intrauterinas, sepsis e intolerancia a la lactosa. Esta última presenta síntomas similares que surgen durante la ingesta de alimentos, anamnesis y test del hidrógeno espirado con la supresión de alimentos ricos en lactosa (Parente et al., 2018). También se ha llegado a diagnosticar como estenosis pilórica, reflujo gastroesofágico, deficiencia de ornitina transcarbamoilasa, leucemia y retraso del crecimiento (Steinmann et al., 2006).

5.4 TRATAMIENTO DE INTOLERANCIA A LA FRUCTOSA

En todos los casos anteriormente descritos, no es posible un tratamiento farmacológico, sino un tratamiento dietético de evitación del agente desencadenante de los síntomas (fructosa). A continuación, se comenta en cada caso, las pautas recomendadas.

5.4.1 Malabsorción de fructosa

En el caso de las personas con dificultades en la absorción intestinal de fructosa, el objetivo es limitar los síntomas provocados por el exceso de fructosa libre en el intestino; para ello, hay que reducir la ingesta de fructosa y aumentar su absorción, así como evitar otros componentes como los FODMAPs, capaces de agravar dichos síntomas.

Para reducir la ingesta dietética de fructosa es necesario conocer cuáles son sus fuentes en los alimentos.

La fructosa se usa como edulcorante de reemplazo de la sacarosa y/o glucosa en alimentos como bebidas gaseosas, néctares, alimentos de bajo contenido calórico y alimentos sin gluten. Esto se debe a que la fructosa es el azúcar natural de mayor poder edulcorante (1,3-1,8 respecto al de la sacarosa, valor que varía con la temperatura) y su índice glicémico es bajo respecto a la glucosa (Riveros, 2014), por lo que se puede conseguir mayor dulzor con menor cantidad de azúcar, y por tanto, menor valor calórico en los productos a los que se añade (Fernández-Bañares et al., 2009).

La ingesta diaria de fructosa por parte de la población se ha calculado en torno a 11-54 gramos, pero no se trata de un valor real debido a que no se tiene la información de todos los alimentos que contienen fructosa (Gibson et al., 2006). En la tabla 1 se clasifican los alimentos en función de su mayor o menor contenido de fructosa.

Tabla 1. Alimentos con alto y bajo contenido en fructosa (Fedewa & Rao, 2013)

Categoría	Alimentos con bajo contenido en fructosa	Alimentos con alto contenido en fructosa
Frutas	Aguacate, arándanos, lima, melón, limón, piña, fresas, mandarina, plátanos	Todas las frutas que no están en la lista permitida, especialmente zumos, frutas secas (como ciruelas, pasas o dátiles) y frutas que están presentes en zumo o jarabe
Verduras	Brotos de bambú, remolacha, col china, zanahorias, apio, cebollino, pimiento verde, col rizada, chirivía, tomate ciruela, rábano, ruibarbo, espinaca, batata, nabo, patata blanca, calabaza de invierno. Verduras permitidas que son más propensas a producir gas: coles de Bruselas, col, coliflor, lechuga	Alcachofas, espárragos, brócoli, puerros, champiñones, cebollas, guisantes, pimientos rojos, chalotes, pasta de tomate, productos que contienen tomate (tomates en conserva, salsa de tomate)
Granos cereales y	Harina de trigo sarraceno, copos de maíz, harina de maíz, tortillas de maíz, pan sin gluten, galletas y pastas sin adición de HFCS, sémola, harina de avena, palomitas de maíz sin HFCS, quinoa, arroz, pan de centeno sin adición de HFCS, fideos de soba y todas las demás harinas de granos permitidos	Alimentos con trigo como ingrediente principal (pan de trigo, pasta, cuscús), granos con frutos secos agregados, granos con HFCS agregado
Productos cárnicos	Carnes simples sin procesar de cualquier tipo (carne de res, pollo, pescado, huevos, etc.). Legumbres, tofu (estos tienden a formar más gas, es posible que deban evitarse), mantequillas de nueces que no contienen HFCS.	Carnes marinadas o procesadas que contienen ingredientes restringidos
Productos lácteos	Leche, queso, yogur, leche de soja, leche de arroz, leche de almendras sin HFCS agregado	Cualquier producto con HFCS. Especial cuidado con los yogures y las leches aromatizadas

HFCS (*High Fructose Corn Syrup*)

El jarabe de maíz o jarabe de maíz alto en fructosa, designado a veces por sus siglas en inglés, HFCS (*High Fructose Corn Syrup*), se considera la mayor fuente de fructosa tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Se trata de un producto obtenido a partir del almidón de maíz, que se somete a hidrólisis e isomerización parcial, obteniendo así moléculas de glucosa y fructosa.

La fructosa en presencia de una concentración equimolar de glucosa muestra una mayor absorción. Debido a ello, los pacientes que padecen de malabsorción deberán ingerir alimentos con una mayor proporción de glucosa que de fructosa, o alimentos con igual proporción de glucosa y fructosa (Barrett & Gibson, 2007). En la tabla 2 se recogen las proporciones de fructosa y glucosa de distintas frutas. Los dulces con sacarosa, miel y jarabe de arce contienen un porcentaje similar de fructosa y glucosa, con una proporción de 1:1 para la sacarosa, y 0.9:1 para la miel.

Tabla 2. Contenido de fructosa y glucosa de algunas frutas (Barret & Gibson, 2007)

Alimento	Ración media	Glucosa (g)	Fructosa (g)	Exceso fructosa (g)
Sandía	1 rebanada grande	1,13	1,5	0,44
Piña	1 rebanada	1,25	1,69	0,45
Naranja	1 pieza	2,08	2,73	0,78
Melón	1 rebanada grande	1,63	2,38	1
Chirimoya	1 pieza	12,4	13,5	1,1
Mandarina	1 pieza	2,59	3,4	1,8
Melocotón	1 pieza	1,16	2,76	1,9
Carambola, fruta de la estrella	1 pieza	0,86	2,76	1,9
Pera asiática	1 pieza	1,62	7,13	4
Mango	1 pieza	1,85	5,95	4,1
Manzana	1 pieza	4,29	10,4	8,1
Pera	1 pieza	2,64	10,73	8,4

Los HFCS pueden ser de diferentes tipos en función de su contenido de glucosa y fructosa; el HFCS-55 posee un 55% de fructosa (muy usado en refrescos), mientras que el HFCS-42 posee un 42% de fructosa (utilizado por ejemplo en bebidas con sabor a frutas, dulces y productos horneados). Por tanto, y dada la capacidad de absorber más o menos fructosa en función de las proporciones de glucosa, aquellas personas con malabsorción podrían tomar HFCS-42. Las bebidas azucaradas o refrescos presentan proporciones de fructosa/glucosa que varían entre 1.2:1 y 0.6:1. Por otro lado, los dulces, los productos lácteos y los cereales endulzados tienen una proporción igual de fructosa que de glucosa, o menor de fructosa que de glucosa (Latulippe & Skoog, 2011).

Como se ha comentado anteriormente, algunos compuestos pueden agravar los síntomas de la malabsorción de fructosa; por lo tanto, si se decide llevar a cabo una dieta con restricción de fructosa, deben considerarse compuestos como el sorbitol o los fructanos (FODMAPs) (Gibson et al., 2006).

Los carbohidratos de cadena corta que se absorben mal como el sorbitol ejercen un efecto aditivo junto con la fructosa en la aparición de malabsorción (Gibson et al., 2006). El sorbitol se localiza en alimentos como chicles sin azúcar, caramelos, helados, chocolate, etc., y también se usa como aditivo edulcorante en los alimentos y medicamentos, debido a que tiene una serie de propiedades como humectante y emulsificante, entre otras. Se encuentra en algunas frutas

de la familia Rosaceae (manzanas, peras, cerezas) y presenta un 60% de dulzor con respecto a la sacarosa.

Los fructanos se encuentran en plantas de la familia de las Gramineae (cereales, centeno, trigo, cebada, avena), Liliaceae (cebollas, espárragos) y Compositae (alcachofas, lechugas) (Fernández-Bañares et al., 2009). Sin embargo, los fructanos de larga cadena (como centeno) se toleran mejor según la práctica clínica (Barrett & Gibson, 2007). La tabla 3 incluye una clasificación de los alimentos en función de su mayor o menor contenido de FODMAPS.

Tabla 3. Alimentos con alto y bajo contenido en FODMAPs (Fedewa & Rao, 2013)

Alto FODMAPs		Bajo FODMAPs	
Fructanos	Trigo y derivados, cebollas, cebolletas, ajo, cebada, coles de Bruselas, col, brócoli, pistacho, alcachofa, inulina	Frutas	Naranjas, arándanos sin azúcar, fresas, melón, limón, lima
Galactanos	Soja y derivados, guisantes, lentejas, mantequilla / habas, humus, gran cantidad de café (más de 1 taza por día)	Verduras	Guisantes, apio, zanahorias, tomate, ciruela, espinacas, lechuga, pimientos verdes, judías verdes, brotes de soja, nabo, nabo, pepino
Lactosa	Quesos poco curados, crema, yogur, mantequilla, helado.	Lácteos	Quesos curados, leche y derivados sin lactosa
Polioles	Edulcorantes artificiales (xilitol, sorbitol, etc.), manzanas, ciruelas, cerezas, pera, coliflor, maíz dulce, guisantes, champiñones, melocotones	Productos cárnicos	Todas las carnes simples sin procesar, mantequilla de cacahuete (no endulzada con jarabe de maíz alto en fructosa), huevos, pequeñas cantidades de almendras y nueces, tofu
		Granos	Arroz, avena, maíz, arroz de avena, alforfón o quinoa, tortilla de maíz, sémola, palomitas de maíz, papa, quinoa

Se ha observado que los pacientes que siguen una dieta baja en FODMAPs pueden presentar también una menor ingesta de carbohidratos y calcio. Además, existe cierta preocupación por el consumo de fibra. Se recomienda por tanto la ingesta de pan de granos integrales preferiblemente de arroz o maíz, y el consumo de frutas y vegetales con bajo contenido en FODMAPs como compensación a la baja ingesta de fibra. Como los FODMAPs presentan un efecto prebiótico, se desconoce si la eliminación de la dieta de estos compuestos podría tener un impacto negativo en la microbiota intestinal o en la salud. Con todo ello, se cree que la dieta es segura, siempre y cuando esté supervisada por un profesional sanitario experto (Fedewa & Rao, 2013).

Teniendo en cuenta todos estos aspectos, las guías publicadas por la Academia Americana de Nutrición y Dietética sobre intolerancia a la fructosa, aconsejan consumir alimentos con menos

de 3g de fructosa por comida y menos de 0,5g de fructosa libre (definida como fructosa en exceso de glucosa) por 100g de alimento (Fedewa & Rao, 2013).

Durante el día, la ingesta de fructosa debe ser inferior a 10g. Además, para mejorar los síntomas de la malabsorción se puede tomar un suplemento de xilosa isomerasa, ya que cataliza la conversión de fructosa en glucosa (Canani et al., 2016).

Estas restricciones dietéticas deben realizarse durante 6-8 semanas ya que, aunque en la primera semana existe mejora en los síntomas, esta mejora va en aumento hasta la sexta semana aproximadamente. Después de este periodo, se les pide a los pacientes que vayan incorporando a la dieta FODMAPs de distintas agrupaciones. De este modo, podrán verse los efectos que ejercen sobre la malabsorción, y si es necesario evitarlos. También se pueden llevar a cabo pruebas de tolerancia, empezando con pequeñas cantidades de FODMAPs que van incrementándose y observando sus efectos (Fedewa & Rao, 2013).

5.4.2 Fructosuria esencial

En la fructosuria esencial, dado que como se ha comentado es una enfermedad benigna y asintomática, no se indica ningún tipo de tratamiento ni restricción dietética (Steinmann et al., 2006).

5.4.3 Deficiencia de fructosa 1,6-bifosfastasa

En esta patología hay que prevenir la hipoglicemia y la gluconeogénesis, por lo que se debe llevar a cabo una dieta fraccionada, empleando carbohidratos compuestos de absorción lenta (almidón nativo, cereales integrales) (Cornejo & Raimann B, 2004). Estos tienen que aportar el 70% de los requerimientos energéticos. Las grasas deben restringirse a un 15-20% y las proteínas deben constituir un 10% (Ruiz Pons et al., 2007). En recién nacidos, el tratamiento de la hipoglicemia consiste en una infusión continua de glucosa (10-12 mg/kg/min). Por su parte, la acidosis que puede generarse se trata con bicarbonato de sodio. Si esta perdura, quiere decir que la gluconeogénesis continúa activa, por lo que se debe incrementar la dosis de glucosa (solución de dextrosa al 10-15%) e incluso emplear insulina (0,02-0,1 unidad de insulina/kg/h) para favorecer, a partir del piruvato, la síntesis de ácidos grasos y proteínas (Cornejo & Raimann B, 2004). Las pautas para llevar a cabo el tratamiento a largo plazo son las siguientes:

- Mantener las concentraciones de glucosa postprandial en unos valores entre 70-120mg/dl en suero y plasma.
- Prevenir ayunos prolongados de más de 5-7 horas y el depósito de lípidos en el hígado (Cornejo & Raimann B, 2004).
- Restringir el consumo de fructosa, sacarosa y sorbitol, en especial en los niños pequeños y pacientes con estrés metabólico (Ruiz Pons et al., 2007)

5.4.4 Intolerancia hereditaria a la fructosa

En primer lugar, para evitar el desarrollo de los síntomas se deben suprimir las fuentes de fructosa (fructosa, sacarosa y sorbitol) de la dieta. Se sabe que una ingesta de 130-160 mg/kg/día de fructosa causa retraso en el crecimiento y afecta al metabolismo del ácido úrico. Las fuentes de fructosa se pueden sustituir por glucosa, maltosa dextrina y almidón. De esta forma, se impide un consumo demasiado abundante de grasas y se cumplen con las expectativas calóricas. Además, el consumo de frutas tiene que restringirse debido a su alto contenido en fructosa. La restricción en el consumo de frutas conduciría a una carencia de vitamina C y ácido fólico, si no se lleva a cabo una suplementación de ambas vitaminas (Cornejo & Raimann B, 2004).

Todas estas medidas suelen tener muy buen desenlace, ya que consiguen la desaparición de los vómitos, la normalización de la función renal a los tres días y un avance en el estado general de la persona que padece la enfermedad. Si la dieta persiste durante 5-10 años, la hepatomegalia y esteatosis van mejorando y al final desaparecen (Cornejo & Raimann B, 2004).

Otras consideraciones que hay que tener en cuenta según las Guías de actuación conjunta de Pediatría Primaria-Especializada (2014):

- Los alimentos que incluyen fructosa se deben repartir en pequeñas proporciones durante el día.
- La tolerancia a las verduras aumenta con su cocción, ya que la fructosa pasa al caldo de cocción. Entre las mejores toleradas se encuentra la acelga, el brócoli, las espinacas, el apio, las alcachofas, los berros, las setas y champiñones, la lechuga, la escarola y las endibias. En cuanto a las patatas, las nuevas contienen mayor contenido de fructosa que las viejas.
- Se tienen que restringir los alimentos que contengan mayor proporción de fructosa que de glucosa, y también aquellos que presenten mezclas de fructosa y sorbitol. Algunos ejemplos los encontramos en frutas (peras, manzanas, cerezas, melocotones...), zumos de frutas comerciales y dulces (chicles, golosinas, caramelos...). Las que presentan mejor tolerancia por su bajo contenido en fructosa son la naranja, el plátano, el limón, la lima, la fresa, el kiwi, el aguacate, la mora, la uva y el melón.
- Se pueden consumir alimentos de origen animal si no se procesan, ya que durante la elaboración se les puede incorporar fructosa y sorbitol.

Tabla 4. Alimentos permitidos, limitados y no recomendados en HIF (Ruiz Pons et al., 2007; Guía metabólica Hospital Sant Joan de Déu, 2015)

Alimentos	Permitidos	Limitados	No recomendados
Lácteos y derivados	Leche materna, leche de vaca, leche evaporada no azucarada, leche en polvo, leches fermentadas sin azúcar añadido, mantequilla, margarina, yogur natural, quesos, requesón	Yogur tipo griego sin azucarar, bebida de soja sin azúcar	Leche condensada, batidos de leche, helados, yogures de fruta, vainilla y saborizados, leche de soja, fórmulas infantiles con sacarosa, fructosa o miel, quesos de untar con finas hierbas, ajo, nueces, champiñón, frutas
Carne, pescado y huevos	Ternera, pollo, cordero, cerdo, conejo, pavo, caballo, vísceras, pescados y mariscos, jamón serrano, bacon, panceta, huevo		Carnes procesadas, embutidos crudos, curados (salami, morcillas), pastas de hígado, foie-gras, jamón cocido, surimi de pescado
Frutas	Aguacate, papaya, aceitunas negras	Higo chumbo, lima, limón	Resto de frutas

Verduras, hortalizas y legumbres	Hasta 2 años: ración de 50-100g/día de patata vieja, tapioca, espinacas, champiñones, brotes de bambú, col, lechuga, apio, escarola, acelga, brócoli, endivias, tofu	De 2 a 6 años: 1 ración de 50g. De 6 a 10 años: ración de 100g de patata nueva, rábano, pepino, calabacín, berenjena, espárragos, alcachofas, col rizada, col de Bruselas, tomate, col lombarda, judías verdes, coliflor, perejil, cebollino, pimiento verde, puerro, lentejas	Zanahorias, calabaza, boniato, cebolla, nabo, grano de maíz, remolacha, chirivía. Guisantes, maíz dulce, soja, judías blancas, garbanzos
Harinas y cereales	Arroz, trigo, centeno, avena, sémola (no integrales), harina de maíz, trigo, arroz, pasta, pan blanco no azucarado, papilla de cereales infantiles sin fructooligosacáridos ni integrales		Salvado, germen de trigo, todos los panes, cereales y galletas con azúcar germen de trigo o salvado (variedades integrales), bizcochos, postres, bollería, harina de soja
Grasas y aceites	Aceites vegetales, mantequilla, margarina, mayonesa casera		Salsas comerciales y aderezos
Bebidas	Té, café, cacao, infusiones, agua mineral, refrescos edulcorados con sacarina o aspartamo (sin azúcar o saborizantes de frutas)		Tés instantáneos, chocolate para beber, bebidas de leche malteadas, zumos de frutas y/o verduras, refrescos, bebidas para diabéticos con sorbitol o fructosa, tónica
Azúcar	Chocolate sin azúcares añadidos con edulcorantes permitidos, chicles y caramelos sin azúcar con edulcorantes permitidos		Miel, azúcar blanco y moreno, mermeladas, chocolates, confituras, membrillo, caramelos, sirope
Frutos secos y semillas	Semillas de sésamo, semillas de calabaza y girasol (máx. 10g/día)		Frutos secos

Otros	Levadura, especias y hierbas aromáticas, vinagre blanco, sal, pimienta		Helados, vinagre de módena, ketchup, saborizante de vainilla
-------	------------------------------------------------------------------------	--	--------------------------------------------------------------

En la intolerancia hereditaria a la fructosa, hay que tener en cuenta también que, además de la fructosa, sacarosa y sorbitol, otros ingredientes de alimentos o excipientes de medicamentos, como los que aparecen recogidos en la Tabla 5, pueden dar lugar a fructosa o sorbitol mediante su metabolismo, su estructura o su composición (Izquierdo-García et al., 2014)

Tabla 5. Ingredientes y excipientes que pueden dar lugar a fructosa o sorbitol mediante su metabolismo

Tipo de compuesto	Compuesto	Identificación Europea (Reglamento 1169/2011)
Poliolios, polialcoholes	Isomaltitol o isomaltosa ^a Lactitol ^a Maltitol ^a Sorbitol	E-953 E-966 E-965 E-420
Jarabes de poliolios	Jarabe de maltitol ^a Jarabe de poliglicitol ^a Jarabe de sorbitol	
Otros edulcorantes	Azúcar invertido Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa Sucromalt Tagatosa	

a: según la pureza, la tolerancia del paciente y la cantidad presente en el alimento o medicamento

En el caso de los aditivos alimentarios con número E, la identificación es más sencilla; sin embargo, en el caso de otros edulcorantes que pueden poseer varios sinónimos, su identificación es más difícil. Esto, unido al hecho de que la información sobre su metabolismo es insuficiente, hace que no exista conformidad entre las diferentes tablas que existen para clasificar los edulcorantes.

5.5 INFORMACIÓN SOBRE PRESENCIA DE FRUCTOSA EN ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS

Como se ha explicado anteriormente, la fructosa y los compuestos capaces de generar fructosa o sorbitol en su metabolismo son ingredientes habituales en alimentos y medicamentos. Ello hace que el etiquetado sea una herramienta fundamental para que los pacientes de intolerancia a la fructosa conozcan qué productos deben o no consumir.

5.5.1 Etiquetado de alimentos

La normativa que regula actualmente en España el etiquetado de los alimentos es el Reglamento (UE) N° 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2011 sobre

información alimentaria facilitada al consumidor. En dicho Reglamento no se señala nada acerca de la fructosa, aunque sí se especifica que la lista de ingredientes debe incluir a todos y cada uno de los ingredientes y aditivos alimentarios utilizados.

Por su parte, el artículo 2 de la Directiva 2001/111/CE Del Consejo de 20 de diciembre de 2001 dispone que cuando el jarabe de glucosa y jarabe de glucosa deshidratado (puntos 7 y 8 de la parte A del anexo) incluyan un porcentaje superior al 5% de fructosa en peso de materia seca, su denominación deberá acompañarse de las palabras «**jarabe de glucosa y fructosa**» o «**jarabe de fructosa y glucosa deshidratado**», de modo que se pueda acentuar el hecho de que existe una mayor proporción de glucosa o fructosa.

Por lo tanto, las personas intolerantes a la fructosa deben conocer con exactitud sus limitaciones en cuanto a la ingesta de alimentos (tanto frescos como elaborados), ingredientes y aditivos alimentarios, así como conocer las diferentes denominaciones que pueden utilizarse en los mismos, incluyendo los números E-, para poder reconocer su presencia en los alimentos elaborados y saber así si pueden consumirlos o no.

5.5.2 La fructosa como excipiente en los medicamentos

Las principales fuentes de fructosa (fructosa, sorbitol y sacarosa) se utilizan además como edulcorantes, excipientes, integrantes de jarabes y suspensiones y en el recubrimiento de tabletas (Ruiz Pons et al., 2010).

La circular 1/2018 en su anexo recoge los excipientes e información que deben contener el prospecto, la ficha técnica y el etiquetado de los medicamentos de uso humano. Esta información se incluye en el apartado 4.4 de la ficha técnica denominado “Advertencias y precauciones especiales de empleo”. Las contraindicaciones deberán recogerse en el apartado 4.3 “Contraindicaciones”. Por otro lado, si los excipientes de declaración obligatoria superan el umbral que se recoge en la circular, su composición cualitativa y cuantitativa debe ser incluida en el apartado 2. En el prospecto, se encuadra dentro del apartado “X contiene {nombre del (de los) excipiente (s)} del prospecto”.

En relación a la fructosa, en el prospecto debe incluirse la siguiente mención:

"Este medicamento contiene fructosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar/usar este medicamento". Adicionalmente, en la ficha técnica y en el etiquetado debe indicarse: *"Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar/usar este medicamento"*, y si contiene más de 5 g por dosis diaria debe indicar *"Este medicamento contiene “x” g de fructosa por <dosis>, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa y en pacientes con diabetes mellitus"*.

Además, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) deben tener precaución o evitar los siguientes excipientes: azúcar invertido, fructosa, lactitol (E-966), maltitol (maltosa hidrogenada) (E-965), maltitol líquido (o jarabe de glucosa hidrogenado) (E-965), isomalta (isomaltitol) (E-953), sacarosa y sorbitol (E-420). Las menciones indicadas anteriormente deben incluirse cuando se utilizan estos excipientes.

6. CONCLUSIONES

-La intolerancia a la fructosa engloba a distintas patologías, que pueden estar causadas por una limitación en la absorción de la fructosa o por déficit de enzimas implicadas en el metabolismo de la fructosa.

-La similitud en los síntomas que presenta la malabsorción de fructosa con otras patologías supone un problema a la hora de su diagnóstico, lo que a su vez afecta a los datos de prevalencia que poseen los diferentes países. Por otro lado, tampoco está esclarecida su etiología, lo que haría indispensable la realización de más investigaciones.

-Aunque los FODMPAS presenten un efecto prebiótico, también pueden agravar los síntomas gastrointestinales de la malabsorción de fructosa.

-Existe una gran variedad de pruebas diagnósticas para diagnosticar las diferentes enfermedades, entre las cuales se encuentra el test de hidrógeno espirado. En este test, debería ser necesario un consenso en la realización de la prueba e interpretación de los resultados.

-El tratamiento, está basado en una restricción dietética de la fructosa y sus fuentes, sin olvidar que hay que tener precaución también con los medicamentos, puesto que entre los excipientes que se usan para su formulación se encuentran algunos que pueden dar lugar a fructosa a través de varios mecanismos.

-La existencia de Directivas y Reales Decretos que regulen el etiquetado de los productos alimenticios y los prospectos y fichas técnicas es fundamental para que los consumidores con intolerancia a la fructosa puedan evitar aquellos alimentos o medicamentos que sean perjudiciales para ellos.

7. BIBLIOGRAFÍA

-Barret J, Gibson P. Clinical Ramifications of Malabsorption of Fructose and other Short-chain Carbohydrates. *Practical gastroenterology*. 2007; 31(8):51-65

-Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. *Nutrients*. 2016;8(3):157

-Biesiekierski J. Fructose-induced symptoms beyond malabsorption in FGID. *United European Gastroenterology Journal*. 2014;2(1):10-13.

-CIRCULAR N° 1/2018 DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

-Cornejo E. Verónica, Raimann B. Erna. Alteraciones del metabolismo de la fructosa. *Rev. chil. nutr.* [Internet]. 2004; 31(2): 93-99

- DIRECTIVA (CE) N° 111/2011 DEL CONSEJO de 20 de diciembre de 2001.

-Douard V, Ferraris R. The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake. *The Journal of Physiology*. 2012;591(2):401-414

-Enko D, Wagner H, Kriegshäuser G, Brandmayr W, Halwachs-Baumann G, Schnedl W et al. Assessment of tryptophan metabolism and signs of depression in individuals with carbohydrate malabsorption. *Psychiatry Research*. 2018;262:595-599.

-Fedewa A, Rao S. Dietary Fructose Intolerance, Fructan Intolerance and FODMAPs. *Current Gastroenterology Reports*. 2013;16(1).

-Fernández-Bañares F, Esteve M, Viver J. Fructose-sorbitol malabsorption. *Current Gastroenterology Reports*. 2009;11(5):368-374.

-Fernando Malaver Ortega, L.F., Améciga Díaz, C.J., Barrera A, L.A. Trastornos del metabolismo de la fructosa. En: Barrera Avellaneda LA, Espejo Mojica AJ, Espinosa García E, editors. *Errores innatos del metabolismo*. Bogotá: Editorial Pontificia Universidad Javeriana; 2014.p 171-178

-Gibson P, Newnham E, Barret J, Shepherd S, Muir J. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006;25(4):349-363

- Grupo de Gastroenterología Pediátrica, Zona suroeste de Madrid. Recomendaciones para pacientes con intolerancia a la fructosa y sorbitol. Alimentación y Actividad física en el niño mayor y el adolescente. Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria-Especializada. 2014
- Hinojosa-Guadix J, Puya-Gamarro M, Méndez-Sánchez I, López-Vega M, Pérez-Aisa Á, Soria-López E et al. Malabsorción e intolerancia a la fructosa/fructosa-sorbitol en patología digestiva. RAPD. 2017;40(3):119-124
- Izquierdo-García E, Moreno-Villares JM, León-Sanz M. Edulcorantes en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. Acta Pediatr Esp. 2014; 72(1): 15-23
- Latulippe M, Skoog S. Fructose Malabsorption and Intolerance: Effects of Fructose with and without Simultaneous Glucose Ingestion. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2011;51(7):583-592
- Ledochowski M, Widner B, Murr C, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Fructose Malabsorption is Associated with Decreased Plasma Tryptophan. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2001;36(4):367-371
- Morales-Alvarez M, Ricardo-Silgado M, Lemus H, González-Devia D, Mendivil C. Fructosuria and recurrent hypoglycemia in a patient with a novel c.1693T>A variant in the 3' untranslated region of the aldolase B gene. SAGE Open Medical Case Reports. 2019;7:1-5
- Parente L, Parente R, Telles M, Silva M. Hereditary Fructose Intolerance in a Pediatric Context. Am In Mult J. 2018;3(5):66-74
- REGLAMENTO (UE) N° 1169/2011 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 25 de octubre de 2011
- REGLAMENTO (UE) N° 1129/2011 DE LA COMISIÓN de 11 de noviembre de 2011
- Riveros MJ, Parada A, Petinelli P. Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud; malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico. Nutr Hosp. 2014;29(3):491-99
- Ruiz Pons M, Gómez López L, Sánchez Valverde Visus F, Dalmau Serra J, Martínez Pardo M. Manejo de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos. Protocolos de gastroenterología, hepatología y nutrición (2ªed). Ed. Ergon; 2010. Pp.379-384
- Ruiz Pons M, Gómez López L, Sánchez Valverde Visus F, Dalmau Serra J, Nutricia SRL. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. EIM del metabolismo de la fructosa. Madrid: DRUG FARMA, S.L; 2007.p70-87
- Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición infantil. Hospital Sant Joan de Déu. Pauta de alimentación para la intolerancia hereditaria a la fructosa. Unidad de Dietética y nutrición. 2015.
- Steinmann B., Santer R., van den Berghe G. Disorders of Fructose Metabolism. En: Fernandes J., Saudubray JM, van den Berghe G., Walter J.H. editores. Inborn Metabolic Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006. p136-142
- Tran C. Inborn Errors of Fructose Metabolism. What Can We Learn from Them?. Nutrients. 2017;9(4):356.
- Wilson B, Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2017;32:64-68.